

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И
ПРАКТИКИ

Материалы IV Международной
научно-практической конференции

Кемерово
24 мая 2024 г

**федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
НОЦ мирового уровня «Кузбасс-Донбасс»**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И
ПЕРСПЕКТИВЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И
ПРАКТИКИ**

Материалы IV Международной научно-практической конференции

Кемерово, 24 мая 2024 года

**Кемерово
2024 г**

УДК 615.1(082)
ББК 52.82я43
А 437

Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики : материалы IV Международной научно-практической конференции (Кемерово, 24 мая 2024 г.) / отв. ред. А. А. Марьин, Е. М. Мальцева. – Кемерово: КемГМУ, 2024. – 273 с.

В сборнике представлены материалы IV Международной научно-практической конференции, состоявшейся 24 мая 2024 г в Кемеровском государственном медицинском университете. Участники конференции ученые, преподаватели, аспиранты и студенты вузов России и стран зарубежья, научные разработки которых посвящены актуальным проблемам и перспективам развития фармацевтической науки и практики.

Редакционная коллегия выпуска:

Проф., д-р мед.наук Т.В. Пьянзова (Кемерово)
доц., канд.фармацевт. наук А.А. Марьин (г. Кемерово)
доц., канд.фармацевт. наук Е.М. Мальцева (г. Кемерово)
проф., д-р.фармацевт.наук Н.Э.Коломиец (г.Кемерово)
доц.,канд.фармацевт.наук И.Г.Танцерева (г.Кемерово)
доц., канд.биол.наук С.В.Денисова (г. Кемерово)
проф., д-р биол. наук В.В. Лампатов (г. Кемерово)
проф., д-р фармацевт.наук А.Г.Петров (г. Кемерово)

Ответственный секретарь:

Ст.препод., канд.фармацевт.наук Н.В. Абрамов (г. Кемерово)

Материалы публикуются в авторской редакции.

ISBN 978-5-8151-0329-0

© *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России, 2024*

Уважаемые участники конференции!



Приветствуем Вас на IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики», которая стала своеобразной площадкой налаживания информационного обмена научного сообщества и развития международного сотрудничества.

Ведущие учёные, аспиранты, обучающиеся медицинских университетов из вузов разных регионов России и стран Ближнего Зарубежья, представители бизнеса, врачи поделятся практическим опытом и результатами своих научных исследований, а также обозначат перспективные направления развития фармацевтической науки и практики. Высокий интерес к конференции демонстрирует важность и востребованность этого мероприятия.

Желаем всем участникам конференции плодотворной работы, творческой результативной дискуссии, активности, оптимизма и приобретения дружеских контактов. Надеемся, что удастся создать условия для конструктивного диалога и обмена опытом и мнениями между участниками конференции.

Пусть наша конференция в стенах Кемеровского государственного медицинского университета, который по праву считается одним из ведущих вузов страны, станет местом для дальнейших интересных и плодотворных встреч. Уверены, что её результаты будут полезны всем участникам данного мероприятия, а предложенные рекомендации найдут свое применение в дальнейшей практической деятельности специалистов в области фармации!

Всем крепкого здоровья, благополучия и новых научных свершений!

Проректор по учебной работе
КемГМУ, кандидат
биологических наук



В.В.Большаков

СОДЕРЖАНИЕ

СЕКЦИЯ 1. ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

АРЫСТАНОВА Т.А., АРЫСТАНОВ Ж.М., ШУКИРБЕКОВА А.Б. 14
**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН**

ВЕТРОВА Е.Н., РУДАКОВА Л.В., НИКИТИНА Т.Н. 24
**ИММЕРСИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ОБРАЗОВАНИИ**

ГРИЩЕНКО И.И., ГРИЩЕНКО С.В., НОВИЦКАЯ Ю.Е., 28
ТЮРИНА С.В., ЕЛЕЗОВА Т.В., ЛУПИТЬКО Е.М.
**МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ
ДИСЦИПЛИНЫ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА
ФАРМАЦИИ»**

ДЬЯЧЕНКО-КАЛЯПИНА Ю.О., ТЕРСКИХ А.П. 32
**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА
ШКОЛЬНИКОВ В РАМКАХ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ
РАБОТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

САВЕЛЬЕВА Е.Е. 36
**ПОВЫШЕНИЕ МОТИВАЦИИ К ОБУЧЕНИЮ ПРИ
ПОДГОТОВКЕ ПРОВИЗОРА**

ЩЕРБАК А.С. 39
**РОЛЬ ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В
СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

СЕКЦИЯ 2. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

АБРАМОВ Н.В, КАШТАЛАП В.В, ХОРОШИЛОВА О.В. 44
**ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ НАЗНАЧЕННОЙ
ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

- ГРАЖДАНКИНА А. А., КАРАКУЛОВА Е.В., КОШМЕЛЕВА М.В., САМОЙЛОВА Ю. Г. 49
АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ИНСУЛИНОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ДЕТЯМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ
- ЕГОРЧАТОВА В.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н. 53
ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ КАШЛЕ, СЕТИ АПТЕК «ЗДРАВИА» ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
- КОБЗАРЬ И.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н. 56
ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА И ОРВИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА «МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ»
- НЕНЯ Е.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н. 60
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ КОМПРЕССИОННОГО БЕЛЬЯ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН У ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
- ПОМЫТКИНА Т.Е., ООРЖАК С.О., БЕЛОВ Д.А. 64
ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРИ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНИ
- ПОМЫТКИНА Т.Е., ЯДЫКИНА К.М., ДЕМИДОВИЧ А.Е. 68
ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
- РЯБОВА Е. И., СКРЕБЦОВА Н.А., КНЫШ О.И. 71
ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
- СЕМИКОВА К.Н., ЩЕДРИНА А.А., КРЫЛОВА О.В. 75
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАКРОСРЕДЫ НА ТАРГЕТНУЮ И ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

СОКОЛОВА О.В., ИСАЕВА И.Ю., АЛЕКСЕЕВА К.С., ЗАИМЕНКО К.И. САЙТ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ЦИФРОВОЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	80
ХОРОШИЛОВА О.В., ПЕТРОВ А.Г., СЕМЕНИХИН В.А., ГРИГОРЬЕВА Е.Б., АБРАМОВ Н.В. АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ	85
ХОРОШИЛОВА О.В., ПЕТРОВ А.Г., СЕМЕНИХИН В.А., ГРИГОРЬЕВА Е.Б., АБРАМОВ Н.В. ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ	88
ХОРУНЖАЯ А.А., ¹ УМАРОВ С.З, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ ПРИ АНАЛИЗЕ ТОВАРНЫХ ЗАПАСОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ	93
СЕКЦИЯ 3. ПОИСК И ВНЕДРЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.	
АКБАЕВ Р.М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ АЛЬФАЦИПЕРМЕТРИНА В ОТНОШЕНИИ <i>TRICHODECTES CANIS</i> (DE GEER, 1818) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА	98
АКБАЕВ Р.М., ЛЯЛИНА В.М., ЗОЛОТУХИНА А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПИРЕТРОИДА В ОТНОШЕНИИ ИМАГО ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ (ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE) В УСЛОВИЯХ IN VITRO	101
АКБАЕВ Р.М., КЛЕЩУНОВА А.А., ПУГОВКИНА Н.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПИРЕТРОИДА ПРИ ОБРАБОТКЕ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА, ПОРАЖЕННОГО ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ (ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE)	105

- АЛПЫСБАЙ Ж.А., ХАМИТОВА А.Е. 108
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРАЗОНА
- БАШМАКОВ А. С, ДЯГИЛЕВА Е. П., КОРНИЕНКО Ю. М. 112
ВЛИЯНИЕ ИНЕРТНЫХ СОЛЕЙ НА ВЫХОД ОКСИДА АЗОТА (I) ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ЕГО ИЗ ГИДРОКСИЛАММОНИЯ И НИТРИТА
- БЯКОВА П.Д., ФОКИНА А.И., ОЛЬКОВА А.С. 117
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА ХЕЛАТОВ ЦИНКА НА БИОДОСТУПНОСТЬ ИОНОВ МЕТАЛЛА ИЗ МАЗЕЙ
- КЕТОВА Е.С., БИБИК Е.Ю., МЯЗИНА А.В., КРИВОКОЛЫСКО С.Г. 120
ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ДЕРИВАТОВ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА
- КРИЦКАЯ В. В., СИВЕЦ А. В., НЕЛЮБИНА В. А., ХАНЧЕВСКИЙ М. А., КВАСЮК Е. И., ГОРБАЦЕВИЧ Г. И. 125
СИНТЕЗ ПИПЕРАЗИН СОДЕРЖАЩИХ СИНТОНОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЛУЧЕНИИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА И ТЕТРАЗОЛА
- МАРТЫНОВА Ю.З., ХАЙРУЛЛИНА В.Р. 128
ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В БАЗЕ ДАННЫХ CHEMBL
- ТИНЬКОВ О.В., ГРИГОРЬЕВ В.Ю. 131
ВИРТУАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ HDAC6
- ХАНЧЕВСКИЙ М. А., КАЗАКОВ Р. В., КВАСЮК Е. И. 136
ПОЛУЧЕНИЕ БИНАРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГУАНОЗИНА И ЕГО СЕКО-ПРОИЗВОДНЫХ

ХАНЧЕВСКИЙ М. А., СИВЕЦ Г. Г. СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛ-СОДЕРЖАЩИХ КОНЬЮГАТОВ 1,2-О-АЦЕТОНИДА ГЛЮКОФУРАНОЗЫ	141
ХАРЛАМОВА Т.В, ГАБДРАКИПОВ А.В. ОЦЕНКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ БРОМФЕНАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИЗАРИНА	144
ЯНОВСКАЯ Е.А., ЧЕРНЫШЕВА Г.А., ФРЕЛИХ Г.А., СМОЛЬЯКОВА В.И., ЛАКЕЕВ А.П. ФАРМАКОКИНЕТИКА ФЕНОЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ	149
СЕКЦИЯ 4. . ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ	
АНДРЕЕВА Ю.А., КУРКИН В.А., ПРАВДИВЦЕВА О.Е. ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ВЕЕРОВИДНОГО	156
БОБКОВ Я.Н., АНТОСЮК О.Н., БОЛОТНИК Е.В., КОСТЕНКО В.В. АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ <i>PRUNELLA GRANDIFLORA</i> У ДРОЗОФИЛ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА <i>SOD1</i>	158
БОРОВСКАЯ И.Н., БОЙКО А.Н., КАНИВЕЦ Ю.С. ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ И ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ДЫМЯНКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ	161
ЕГОРОВА Н.О. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НОРМИРОВАННЫХ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СЫРЬЕ <i>SANGUISORBA OFFICINALIS</i> L. НА ТЕРРИТОРИИ С РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ	167
КАРСАНОВ А.А, МАМОНТОВА Э.Р. РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ ЭРУКИ ПОСЕВНОЙ (<i>ERUCA SATIVA</i>) СЕМ. КАПУСТНЫЕ (<i>BRASSICACEAE</i>)	171

МАЛЬЦЕВА Е.М., ЕГОРОВА И.Н., ПИНЧУК Л.Г. 176
ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КИСЛОТНО-
КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИИ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТАНИНОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ
СОЛОДКИ БЛЕДНОЦВЕТКОВОЙ

ПРОЗВЕРОВА В.В., ЕГОРОВА И.Н. 180
ЗОЛЬНОСТЬ, КАК ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ
ЧИСТОТЫ СЫРЬЯ *VENTILA PUBESCENS* ENRH., НА
ТЕРРИТОРИИ С РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ
НАГРУЗКОЙ

ТРОЯНОВА Т.Ю., ТАНЦЕРЕВА И.Г. 184
К ВОПРОСУ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

*СЕКЦИЯ 5. НОВОЕ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ*

НАДЕЖДИНА Н.А., ПОКРОВСКИЙ М.В., НАДЕЖДИН С.В. 190
ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА НА
ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОСТЕОГЕННЫХ
КЛЕТОК ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

РАХИМОВ Р.Р. 193
НИТАЗОКСАНИД В ТЕРАПИИ НОРОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ

СУББОТА В.С., БИБИК Е.Ю., КРИВОКОЛЫСКО С.Г. 197
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА В КАЧЕСТВЕ
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

ФРЕЛИХ Г.А., ЯНОВСКАЯ Е.А. 200
ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОИЗВОДНОГО
ИНДЕНОХИНОКСАЛИНОНА У КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

**СЕКЦИЯ 6. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ТЕХНОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ**

- ВОЛОДАРСКИЙ М.О., ФИЛОЗОП В.С., МАЛЬЧЕНКО В.А., 206
КУЗЬМИНОВ И.И.
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ *VIBRIO NATRIEGENS*
В КАЧЕСТВЕ НОВОГО МОДЕЛЬНОГО ОРГАНИЗМА ДЛЯ
ПРОИЗВОДСТВА РЕКОМБИНАНТНЫХ АНТИТЕЛ**
- ЗВЕКОВ А.А., СТАСЕНКО А.А., ПУГАЧЕВ В.М., 210
КАЛЕНСКИЙ А.В.
МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ГЛИЦИНАТА МЕДИ
- ЗВЕКОВ А.А., МАЛЬЦЕВА Е.М., ШАКМАРЕВА В.А., 213
КАЛЕНСКИЙ А.В.
**УСЛОВИЯ ПРИМЕНИМОСТИ МЕТОДА СОПРЯЖЕННЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ
АКТИВНОСТИ**
- КОВЯЗИНА Н.А., НИКОЛАЕВА А.М. 217
**ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО
БАКТЕРИОФАГА ИНТЕСТИФАГ® В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ**
- КУПЦОВА М.А., ЭМИРБЕК Э.Т. 221
Научные руководители: Караубаева А.А., Курманалиева Ш.М.
**МЕСТНЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
И ПУТИ ИХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ**
- МАЛЬЧЕНКО В.А., ФИЛОЗОП В.С., ВОЛОДАРСКИЙ М.О., 226
КУЗЬМИНОВ И.И.
***VIBRIO NATRIEGENS* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ
ПРОИЗВОДСТВА СУКЦИНАТА**
- ПОЗНЯКОВСКИЙ В.М., СЕРГУН В.П., АГЕЕНКО Д.Д. 230
**ПИЩЕВЫЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ
НАПРАВЛЕННОСТИ: СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ
ПРОДУКТЫ В ФОРМЕ БАД. НАТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

- САЛАХЕТДИНОВ Д.Х., СЫСУЕВ Б.Б. 233
**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕМАНТИНА И
ЦИТИКОЛИНА**
- САНАРОВА Е.В., ЛАНЦОВА А.В., НИКОЛАЕВА Л.Л., ГУСЕВ
Д.В., ОСИПОВ В.Н., БОРИСОВА Л.М. 237
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ГИДРОГЕНИЗИРОВАННОГО КАСТОРОВОГО МАСЛА В
КАЧЕСТВЕ СОЛЮБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ТРУДНОРАСТВОРИМОГО
СОЕДИНЕНИЯ – ПРОИЗВОДНОГО 3-
ГИДРОКСИХИНАЗОЛИНА**
- ФИЛОЗОП В.С., ВОЛОДАРСКИЙ М.О., МАЛЬЧЕНКО В.А.,
КУЗЬМИНОВ И.И. 240
**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБЪЕМНОЙ ДОЛИ СОЛЕВОГО
РАСТВОРА V2 НА РОСТ БАКТЕРИИ *VIBRIO NATRIEGENS*.**
- ШУТОВА Д.В, СОЛОВЬЁВА Е. С. 245
**ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ЛИПОФИЛЬНЫХ И
ГИДРОФИЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**
- СЕКЦИЯ 7. СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**
- ЖЕЛУБАЕВА К.Т., АРЫСТАНОВА Т.А. 252
**ИДЕНТИФИКАЦИЯ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ И
РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ МЕТОДОМ
ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**
- КОЖАХМЕТОВА Н.М., АХЕЛОВА А.Л. 263
**МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТРАКТА ПРОПОЛИСА
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ**
- РУДАКОВА Л.В., ВЕТРОВА Е.Н., НИКИТИНА Т.Н., ПАНОВ Г.Р. 267
**ГРАДУИРОВКА ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ
ОКРАШЕННЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

РУДАКОВА Л.В., ВЕТРОВА Е.Н., НИКИТИНА Т.Н.,
БОБРОВА Е.Н., САВЕНКО В.А.

271

**ЦИФРОВОЙ СПОСОБ РЕАЛИЗАЦИИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ «СТЕПЕНЬ
СЫПУЧЕСТИ ПОРОШКОВ»**

**ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ
СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

АРЫСТАНОВА Т.А., АРЫСТАНОВ Ж.М., ШУКИРБЕКОВА А.Б.
**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ В
СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика

Казахстан

e-mail: tanagul@mail.ru

ARYSTANOVA TANAGUL, ARYSTANOV ZHALGASKALI,
SHUKIRBEKOVA ALMA

**CLINICAL PHARMACY: PRESENT AND FUTURE IN THE
HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan

e-mail: tanagul@mail.ru

По данным ВОЗ, в мире более 50% лекарственных средств назначают, отпускают или реализуют нецелесообразно, половина больных применяют их не должным образом, а треть населения мира не имеют доступа к необходимым медикаментам (2012).

К наиболее распространенным видам нерационального использования лекарственных средств относятся:

- одновременное назначение больному большого количества препаратов (полипрагмазия);
- неадекватное использование антибактериальных препаратов, часто при небактериальных инфекциях;
- чрезмерное применение инъекций в случаях, когда для лечения более подходят пероральные формы препаратов;
- несоблюдение положений клинических руководств при назначении препаратов;
- неправильное применение препаратов (самолечение), в том числе рецептурных.

Отсутствие достаточных знаний о пользе и риске использования лекарств, о том, когда и как их правильно применять, может привести к тому, что больной не только не получит ожидаемого лечебного действия, но и пострадает от нежелательных побочных эффектов. Это относится как к назначаемым врачом лекарствам, так и к безрецептурным препаратам.

По определению ВОЗ, рациональное использование лекарственных средств (РИЛС) – это такое их применение, когда больные получают препараты в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и с наименьшими затратами для себя и общества (1985).

Какой специалист нужен для оказания медицинской помощи по РИЛС: врач-клинический фармаколог или клинический фармацевт?

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

Схожесть терминов «клиническая фармакология» и «клиническая фармация» создает ошибочное понятие об отождествлении и взаимозаменяемости специалистов по этим разным направлениям наук.

Клиническая фармакология – это наука, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного человека.

Основными задачами клинической фармакологии являются:

- клинические испытания новых фармакологических средств;
- клинические исследования и переоценка старых препаратов;
- разработка методов эффективного и безопасного применения лекарственных средств;
- организация информационных служб и консультативная помощь различным специалистам;
- образовательная деятельность: обучение студентов и врачей.

Клиническая фармация – это интегративная прикладная наука, объединяющая фармацевтические и клинические аспекты лекарствоведения, основная задача которой состоит в создании надлежащих теоретических основ и практических подходов к рациональному применению лекарственных средств

Сравнительно молодое направление даже для Европы, появилось в конце 1970-х годов в США, быстро получило распространение и признание во всем мире.

Основные составляющие клинической фармации: основа клинической медицины, клиническая фармакология, фармацевтическая химия, токсикология и фармакокинетика.

Изучение клинической фармации включает:

- Основу клинической медицины
- Клиническую фармакогенетику
- Принципы диагностики заболевания
- Интерпретацию данных лабораторно-инструментального обследования
- Клиническую фармакологию
- Фармацевтическую опеку.

Клиническую фармацию не следует путать с госпитальной фармацией.

Госпитальная фармация – это классическая (традиционная) фармация, функционирующая в условиях стационара.

В медицинских организациях (МО) в отдел госпитальной фармации входит аптека-склад.

Цель и задачи отдела госпитальной фармации - лекарственное обеспечение МО, централизованное приготовление, распределение, доставка лекарств пациенту в отделениях, изготовление и контроль качества лекарств по экстенпоральной рецептуре, хранение лекарств и др.

Госпитальный (классический) фармацевт сфокусирован на лекарстве, а клинический фармацевт на пациенте.

Клинический фармацевт – это консультант по РИЛС, работает в команде с врачом, участвует в курации больного, согласовывает назначение врача, несет солидарную ответственность за эффективность и безопасность фармакотерапии пациентов в МО.

Если рассматривать врача-клинического фармаколога и клинического фармацевта как специалистов по РИЛС, то сфера профессиональной деятельности клинического фармацевта намного шире, чем врача – клинического фармаколога. Это, прежде всего, обусловлено их базовыми образованиями.

Подготовка врачей-клинических фармакологов у нас в стране проводится по специальности «Клиническая фармакология», которые получают базовое медицинское образование по специальности «Общая медицина» или «Педиатрия» + интернатура + резидентура, обучаются 9 лет.

Образовательная программа резидентуры по специальности «Клиническая фармакология» включает углубленное изучение тех же биомедицинских, клинических дисциплин базового и последипломного образования (интернатура) и практическую подготовку врачей-клинических фармакологов к клинической практике по фармакотерапии.

В образовательной программе подготовки врачей-клинических фармакологов отсутствуют химические, биохимические, фармацевтические науки, изучающие химико-фармацевтические аспекты РИЛС. Фармакодинамика, фармакокинетика, биотрансформация лекарств – это физико-биохимические, биохимические процессы, происходящие в организме человека, изучение которых требуют глубокие знания химии, биохимии.

В химико-фармацевтических аспектах РИЛС рассматриваются вопросы влияния фармацевтических факторов (химические, физико-химические свойства активных и неактивных ингредиентов, лекарственная форма и др.) на биодоступность, биоэквивалентность, эффективность, безопасность лекарственных средств.

При создании лекарственных средств необходимо исследовать физические, химические свойства действующих и вспомогательных веществ препарата. Состав активных и неактивных ингредиентов должен подбираться с учетом медико-биологических требований к лекарственным средствам.

Ненадлежащая фармацевтическая разработка может стать причиной создания неэффективных, небезопасных лекарственных средств.

Качество лекарственного средства должно быть заложено при разработке и его следует воспроизвести в процессе производства.

Одной из основных задач Фармаконадзора является оценка соотношения польза/риск на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов. Врач – клинический фармаколог не имеет представление о важных этапах жизненного цикла лекарств: идеи создания,

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

получения биологически активного вещества, разработки состава и технологии, выбора лекарственной формы, фармацевтических, биофармацевтических исследований, биоэквивалентности, производства, контроля качества, стандартизации, хранения, транспортировки и др.

С развитием персонафицированной фармакотерапии становится очевидным проблема изготовления лекарств по индивидуальной (экстемпоральной) рецептуре в условиях больничной аптеки, где необходима консультация клинического фармацевта по вопросам физической, химической, фармакологической совместимости/несовместимости, дозирования, выбора лекарственной формы, состава активных и неактивных ингредиентов, технологии изготовления, пути введения, режима дозирования и др.

Врач – клинический фармаколог с базовым медицинским образованием не может оказать эту консультативную помощь классическим фармацевтам отдела госпитальной фармации.

Подготовка клинических фармацевтов проводится в рамках специальности «Фармация» по образовательной программе траектории «клиническая фармация» в бакалавриате (5 лет)+магистратура (1-2года) или сертификационный курс (1–1,5 года), обучаются 6–7 лет.

Клинический фармацевт с базовым фармацевтическим образованием разбирается во всех важных аспекта РИЛС: медико-биологических, химико-фармацевтических и фармакоэкономических, которые лежат в основе обеспечения эффективности, безопасности и рациональности применения лекарств.

Клинический фармацевт, как консультант по РИЛС работает не только в больницах в команде с врачом, но и самостоятельно может оказывать фармацевтическую опеку амбулаторным пациентам в поликлиниках, аптеках.

В крупных аптеках, где должен быть кабинет клинического фармацевта, который предоставляет пациенту персонафицированную, своевременную и компетентную фармацевтическую опеку, должна быть ассистентская (отдел), а также необходимая номенклатура субстанций для изготовления лекарств с индивидуальным составом и дозировкой. В данном случае необходима профессиональная консультация клинического фармацевта фармацевтическим работникам по изготовлению лекарств.

Таким образом, клинический фармацевт в МО, кроме своей основной деятельности - консультирования врачей и пациентов по РИЛС, оказывает консультативную помощь классическому фармацевту отдела госпитальной фармации по вопросам лекарственного обеспечения больницы, централизованного приготовления, распределения, дозирования, изготовления лекарств по индивидуальной рецептуре при персонафицированной фармакотерапии, а в фармацевтических организациях (аптеках, фармкомпаниях) консультирует фармацевтов по

вопросам рецептурного и безрецептурного отпуска лекарств, фармацевтической опеки пациента.

Эта лицензируемая фармацевтическая деятельность недоступна для врача-клинического фармаколога.

Огромный пласт недостающих знаний в области химии, биохимии, фармации лекарств у врача-клинического фармаколога с базовым медицинским образованием не позволяет ему оказывать профессиональную, компетентную консультативную помощь одновременно медицинским, фармацевтическим работникам и пациентам по вопросам РИЛС и лекарственному обеспечению МО.

Обеспечение эффективного, безопасного и рационального применения лекарств возможно при сотрудничестве триады: **врач – фармацевт - пациент**, а не врач –врач-клинический фармаколог - пациент. Как это принято во всем мире!

Однако, у нас врачи клинические фармакологи повсеместно занимают должности клинических фармацевтов и в настоящее время идет лоббирование открытий отделений клинической фармакологии в больницах, кабинетов в поликлиниках, амбулаториях, возглавляемых врачами-клиническими фармакологами, что в принципе неправильно и недопустимо.

Отделение клинической фармакологии в больнице не касается работы отдела госпитальной фармации и аптеки и занимается только консультированием практикующих врачей и пациентов по РИЛС.

В развитых странах внедрена клинико-фармацевтическая служба: в больницах развернуты отделения клинической фармации, куда по роду деятельности, как структурное подразделение входит госпитальная фармация и аптека-склад; в аптеках открыты кабинеты клинического фармацевта для консультирования амбулаторных пациентов и ведения фармацевтической опеки.

Зарубежный опыт: отделение клинической фармации + госпитальная фармация + аптека-склад – это целостная, единая структура по оказанию медицинской помощи по РИЛС и обеспечению лекарствами МО.

В профессиональном стандарте «Клиническая фармакология», утвержденном приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25.01.2024 расписаны трудовые функции врача-клинического фармаколога в части оказания консультативной помощи врачам и пациентам по РИЛС, идентичные с трудовыми функциями клинического фармацевта, с разницей лишь в том, что у врачей-клинических фармакологов нет функции консультирования фармацевтических работников отдела госпитальной фармации и аптеки. В то же время, в этом стандарте отсутствует основная профессиональная деятельность клинического фармаколога, как научного исследователя в области создания и клинической апробации новых лекарственных средств.

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

Возникает вопрос, целесообразно ли готовить врачей-клинических фармакологов в течение 9 лет с базовым медицинским образованием, когда есть возможность подготовки профессионала с базовым фармацевтическим образованием - клинического фармацевта в течение 6–7 лет для оказания медицинской помощи по РИЛС. Это обосновано и экономически выгодно! Как это принято в развитых странах мира!

Организации медицинской помощи по РИЛС путем развертывания отделений клиник фармакологии в МО, кабинетов врача-клинического фармаколога и полное замещение клинических фармацевтов-профессионалов в области РИЛС – недопустимая ошибка, которая отразится не лучшим образом на достижение главной цели – охраны здоровья граждан.

В развитых странах мира (США, Канада и др.) нет специальности клиническая фармакология с должностью врача-клинического фармаколога. Есть клинический фармаколог – ученый, занимающийся научными исследованиями в области разработки и фармакологических испытаний (доклинических и клинических) лекарств. В этих странах, как правило, клинические фармакологи имеют базовое химическое, биологическое, либо фармацевтическое образование (бакалавриат), а не врачебное.

Мировая тенденция развития фармацевтического образования ориентирована на подготовку фармацевтов с фокусом на пациента. Доля клинических фармацевтов во многих странах значительно выше классических.

В США, Канаде, в странах Европы, Юго-Западной Азии и странах бывшего Союза – Украине, Эстонии, Латвии, Литве, Грузии и Армении, специалист по РИЛС – это клинический фармацевт. В стационаре работает 1 клинический фармацевт на 150–300 коек, в поликлинике 1 единица на 200–300 посещений.

В США почти в 80% больниц работают клинические фармацевты, что способствует улучшению рационального использования лекарственных средств и позволяет экономить 10–20% средств, выделяемых на медикаменты.

В Великобритании в январе 2024 года стартовала программа Pharmasu First, название которой можно перевести с английского как «Сперва в аптеку». Британцев призывают обращаться не к врачам, а к фармацевтам по поводу назначения лечения некоторых заболеваний. Национальная служба здравоохранения (NHS) Великобритании заявила, что благодаря этому решению врачей общей практики освободят примерно от 10 млн консультаций в год. Повышается и доступность медицинской помощи — восемь британцев из десяти живут в пределах 20 минут ходьбы от аптеки. В программе участвуют 10 265 внебольничных аптек по всей стране, что

составляет порядка 90% от общего числа таких учреждений. Консультации фармацевта можно получить без предварительной записи.

Подготовка клинических фармацевтов в Казахстане.

Большинство стран мира за основу подготовки клинических фармацевтов взяли модель США и Канады - в рамках специальности «Фармация»: бакалавр фармации 4–5 лет + 2 года (интернатура или магистратура или практика в клинике, в зависимости от страны).

Подготовка клинических фармацевтов начинается в бакалавриате в рамках специальности «Фармация» путем введения, через компонент по выбору, в образовательную программу классических фармацевтов биомедицинских дисциплин с 1 по 4–5 курсы.

Выпускник после окончания бакалавриата по специальности «Фармация» по направлению подготовки «клиническая фармация» получает диплом бакалавра фармации с квалификацией фармацевт.

Такой специалист – бакалавр фармации универсален, он может работать классическим фармацевтом и при желании может продолжить последипломное образование по образовательной программе «Клиническая фармация», по окончании которого может приступить к деятельности клинического фармацевта.

Образовательная программа «Клиническая фармация» позволяет выпускникам консультировать врачей в МО, формировать необходимый ассортимент лекарственных средств, участвовать в разработке локального формуляра ЛС, определять преимущества и недостатки ЛС разных фармакологических групп с учетом их химических, физико-химических, биофармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических и фармакоэкономических особенностей, участвовать в проведении клинических исследований и изучении биоэквивалентности лекарственных препаратов, обеспечивать мониторинг побочного действия или неэффективности лекарственной терапии.

Опыт зарубежных стран в подготовке клинических фармацевтов в рамках специальности «Фармация» перенят системой образования Казахстана.

Подготовка клинических фармацевтов в рамках специальности «Фармация» путем введения дополнительных «факультативных» занятий по биомедицинским дисциплинам была начата в середине 80 годов прошлого столетия профессором Забировым И.Ш. в Южно-Казахстанской медицинской академии и продолжалась в течение последующих 10 лет.

Выпускники прошлых лет с квалификацией провизор (ныне фармацевт) по специальности «Фармация» с транскриптом образовательной программы по клинической фармации в основном трудоустроивались медицинскими представителями в фармацевтические компании.

С развалом Советского Союза, преобразованиями в системе образования – с переходом в кредитную систему, подготовка клинических

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

фармацевтов была приостановлена и возобновлена только в 2013 году в Южно-Казахстанской медицинской академии, 2016 году в Медицинском Университете Астана и Казахском Национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова в рамках специальности «Фармация».

В бакалавриате по специальности «Фармация» образовательная программа по направлению «Клиническая фармация» с 1 по 5 курс наполнялась за счет элективов биомедицинскими дисциплинами: анатомия с основами гистологии, молекулярная биология с основами генетики, основы клинической медицины, основы клинической фармакологии, основы клинической фармации, клиническая фармакогенетика и др.

По модули основы клинической медицины обучающийся изучает этиологию и патогенез болезни, основные клинические симптомы, диагностические методы (лабораторные и инструментальные), принципы фармакотерапии. Практические занятия проходят в многопрофильных клиниках, где обучающийся участвуют в курации больного.

Модуль клинической фармации дает структурированные знания этиологии и патогенеза болезни, основных клинических симптомов, диагностических методов, принципов фармакотерапии, клинической фармакологии предложенных препаратов, методов контроля их эффективного и безопасного применения, принципов клинико-фармацевтического подхода выбора лекарственных средств при наиболее распространенных заболеваниях и синдромах.

За период 2013–2021 гг. вышеназванными вузами подготовлено и выпущено 368 бакалавров фармации по образовательной программе «Клиническая фармация», которые не смогли приступить к деятельности клинического фармацевта из-за отсутствия сертификата специалиста и штатной единицы в системе здравоохранения, они сейчас работают в должностях классического фармацевта.

Профессиональная фармацевтическая общественность, объединив усилия ученых, ассоциации фармацевтов, работодателей добились введения «Клинической фармации», как остродефицитной и востребованной специальности в соответствующие нормативно-правовые акты РК: отраслевую рамку квалификации в здравоохранении, приказы о номенклатуре специальностей, должностей, квалификационных характеристик и др. с 2016 года.

В 2018 году был разработан и введен в действие профессиональный стандарт (ПС) «Фармацевтическая деятельность», где представлена карточка профессии «клинического фармацевта» с его функционалом.

Форсирование подготовки врачей-клинических фармакологов, которые повсеместно занимают должности клинических фармацевтов, привели к приостановлению подготовки клинических фармацевтов вышеуказанными тремя вузами одновременно с 2020 года.

В 2023 году ПС «Фармацевтическая деятельность» был пересмотрен, трудовые функции, цель, задачи клинического фармацевта расширены, доработаны с учетом мирового опыта и казахстанских реалий системы здравоохранения, введен сертификационный курс по клинической фармации, по окончании которого бакалавр фармации может приступить к деятельности клинического фармацевта.

С 2024 года вузы в стране готовы возобновить подготовку клинических фармацевтов в рамках специальности «Фармация» по траектории клинической фармации: бакалавр фармации 5 лет + магистратура 1-2 года по образовательной программе «Клиническая фармация» с последующим подтверждением сертификата клинического фармацевта или сертификационный курс по клинической фармации не менее 60 кредитов (не менее 1 года). Разработаны образовательной программы бакалавриата, магистратуры и сертификационного курса.

В бакалавриате образовательная программа по клинической фармации, как прежде, наполнена биомедицинскими дисциплинами с 1 по 5 курс за счет компонента по выбору и внутривузовского компонента, предусмотрена практика в клиниках.

Образовательные программы по клинической фармации в магистратуре и сертификационных курсах (1–1,5 года) включают углубленное изучение исключительно биомедицинских дисциплин и практику в клинике.

На сегодняшний день 368 бакалавров фармации с траекторией образовательной программы «Клиническая фармация», подготовленные ранее вузами страны (2013-2021гг), и классические фармацевты, имеющие зарубежные сертификаты, курсы повышения квалификации по клинической фармации, ждут сертификационного курса и через год будут готовы к практике клинического фармацевта - специалиста, имеющих право руководить отделом клинической фармации в МО и работать в команде с врачом по РИЛС, оказывать фармацевтическую опеку пациентам вне стационара.

В ближайшие 6–7 лет ежегодный выпуск клинических фармацевтов в стране в среднем составит не менее 60–70 человек, если взять во внимание только три вуза, которые ранее выпускали клинических фармацевтов.

В случае увеличения количества грантовых мест по специальности «Фармация» и включения в подготовку клинических фармацевтов других медицинских, фармацевтических вузов, количество клинических фармацевтов увеличится в разы.

Таким образом, вполне вероятно восполнение дефицита специалистов по РИЛС посредством подготовки квалифицированных клинических фармацевтов в течение 6–7 лет.

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

До сих пор нет нормативного документа, определяющего статус клинического фармацевта, не определена его штатная единица в системе здравоохранения.

Для определения статуса клинического фармацевта в системе здравоохранения РК необходимо сейчас принять конкретные меры:

- Рассмотреть вопрос о перспективах развития клинико-фармацевтической, а не клинико-фармакологической службы в МО страны.

- Разработать дорожную карту по развертыванию в МО отделений клинической фармации, куда по роду деятельности, как структурное подразделение войдут отдел госпитальной фармации и аптека – склад. Руководство отделением следует возложить на клинического фармацевта, а не на врача клинического фармаколога, не имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность. Это мировая практика организации клинико-фармацевтической службы в МО.

- Пересмотреть стандарт организации оказания медицинской помощи по клинической фармакологии, утвержденный приказом МЗ РК от 19 апреля 2023 года №75. Взамен этого стандарта разработать стандарт организации оказания медицинской помощи по клинической фармации, определить штатный норматив должности клинического фармацевта из расчета - 1 единица на 150-300 коек в стационаре, кабинет клинического фармацевта на 200-300 посещения в поликлинике, в амбулатории на количество населения, в крупных аптеках на объем товарооборота и т.д.

В заключение

Желание приобщиться к мировой науке и образованию требует соответствия специальностей мировым стандартам т.е. подготовку специалистов проводить в соответствии с Международной стандартной классификацией образования.

Мировой опыт показывает место и роль клинического фармаколога в научной и образовательной сфере, как ученого по созданию и клинических апробации новых лекарственных препаратов, а клинический фармацевт работает непосредственно с врачом у постели больного, как консультант по выбору рациональной, эффективной и безопасной фармакотерапии, как профессионал по оказанию фармацевтической опеки пациентам вне стационара.

Если следовать европейскому и мировому опыту, то необходимо пересмотреть подготовку врачей-клинических фармакологов у нас в стране. Клинические фармакологи, как ученые должны занять свое достойное место в научной сфере, научно-исследовательских организациях по разработке и клиническим испытаниям новых лекарственных препаратов.

Создать условия для развития в стране клинико-фармацевтической службы, возглавляемой клиническими фармацевтам: в больницах открыть отделения клинической фармации, в амбулаториях, поликлиниках, крупных

аптеках кабинет клинического фармацевта; определить штатную единицу клинического фармацевта в системе здравоохранения РК.

Хотелось бы, чтоб соответствующие уполномоченные органы услышали и приняли конкретные меры по оптимизации подготовки медицинских и фармацевтических кадров, что преследует главную цель — охрану здоровья граждан.

Список литературы

1. <https://www.qub.ac.uk/courses/postgraduate-taught/advanced-clinical-pharmacy-practice-msc/>
2. <https://www.uwhealth.org/>
3. <https://careers.ngha.med.sa/en/saudi-arabia/jobs/clinical-pharmacist-1100039383/>

ВЕТРОВА Е.Н., РУДАКОВА Л.В., НИКИТИНА Т.Н.
**ИММЕРСИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
ОБРАЗОВАНИИ**

*Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
e-mail: elen.vetrowa@yandex.ru*

VETROVA E.N., RUDAKOVA L.V., NIKITINA T.N.
IMMERSIVE TECHNOLOGIES IN PHARMACEUTICAL EDUCATION
*Voronezh State Medical University named after. N.N. Burdenko, Voronezh
e-mail: elen.vetrowa@yandex.ru*

Аннотация. Современные тенденции в образовании направлены на повышение уровня знаний, компетенций, навыков специалистов [1]. Возможность и доступность получения профессиональных знаний постоянно совершенствуется. Одним из методов, позволяющим обучающимся фармацевтического направления визуализировать какой-либо химический, технологический и любой другой процесс создания лекарственного препарата, является иммерсивный подход.

Abstract. Modern trends in education are aimed at improving the level of knowledge, competencies, and skills of specialists [1]. The possibility and accessibility of obtaining professional knowledge is constantly being improved. One of the methods that allows students in the pharmaceutical field to visualize any chemical, technological, etc. stage of drug creation is an immersive approach.

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

Ключевые слова: иммерсивные технологии, фармацевтическое образование, фармацевция, технологии в образовании, лекарственный препарат.

Keywords: immersive technologies, pharmaceutical education, pharmacy, technologies in education, medicinal product.

Цель исследования. Оценить возможности применения иммерсивных технологий в образовательном процессе на фармацевтическом факультете.

Материалы и методы исследования. В процессе исследования использовались методы системного подхода, ситуационно-логического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Современное фармацевтическое образование сочетает в себе традиционный подход с применением компьютерных, информационных технологий. Классический традиционный подход подразумевает непосредственный контакт студента и преподавателя. Преподаватель и расскажет новый материал, и ответит на возникающие вопросы, проконтролирует соблюдение техник безопасности при выполнении химического эксперимента, направит студента на правильное решение поставленной перед ним задачи. А поскольку преподаватель в современном Вузе выполняет еще роль наставника, то помимо профессионально-ориентированного подхода в обучении, направленного на освоивании профессиональных компетенций студентами, необходимыми в дальнейшей трудовой деятельности, осуществляется и психологический подход, включающий личностно-профессиональное становление будущего специалиста [3]. Стремительный рост информационных технологий затронул и образовательный процесс в учебных заведениях. В каждом Вузе есть информационная учебная платформа, которая содержит необходимый теоретический материал, требуемый для подготовки к занятиям. Также имеется возможность осуществления контроля знаний по изученной теме или разделу, например, в виде теста или ответа на задание. Одной из таких учебно-информационных платформ, применяемой во многих учебных заведениях, является Moodle.

Следующие виды информационных технологий, которые уже внедряются в учебный процесс, включают визуализацию каких-либо лабораторных экспериментов, технологических процессов и т.д. Такие технологии называют иммерсивными, и можно дать следующее определение иммерсивных технологий в образовании как инновационного подхода, который позволяет создавать учебный процесс более привлекательным и эффективным, позволяющим учащимся погрузиться в виртуальное или дополненное реальность окружение.

Для фармацевтического образования уже разработан и внедряется в образовательный процесс симуляционный комплекс «Виртуальный фармацевтический завод для вузов», который позволяет погрузиться в атмосферу промышленного предприятия, посетить все его основные отделы (производственный, контрольно-аналитический и др.), почувствовать себя создателем лекарственного препарата, пройти все этапы его изготовления, контроля качества продукции, фасовки, посмотреть, что произойдет, если где-то будет допущена ошибка (нарушение). Такой подход в образовании подходит для современного «цифрового студента», который каждый день пропускает через себя большой поток информации и лучше всего усваивает ту, которая лучше всего визуализирована. Главным преимуществом посещения студентами виртуального завода, заключается в возможности посмотреть изнутри на работу некоторых заводских отделов, в которые их не пустят, даже если они окажутся на предприятии в рамках экскурсии или производственной практики.

Применение иммерсивных технологий на фармацевтическом факультете возможно не только для таких глобальных проектов, как фармацевтический завод, но и в рамках любой отдельной дисциплины. Например, в рамках аналитической химии можно виртуально «посмотреть», как будет протекать химическая реакция, при добавлении к анализируемому веществу реагента, которого в настоящий момент нет в учебной лаборатории, или что будет происходить если изменить pH среды и т.д. Возможность моделировать ситуации разнообразна.

Рассмотрим основные «+» и «-» внедрения иммерсивных технологий в образовательный процесс.

Достоинства:

- доступность и гибкость образования;
- возможность увидеть процессы, которые невозможно воспроизвести в рамках учебной лаборатории;
- повышение заинтересованности и мотивации студентов, вследствие восприятия такого процесса обучения, как компьютерной игры, в которой они или сами задают правила или условия прохождения заданы преподавателем;
- развитие критического и проблемного мышления;
- индивидуальный подход в обучении, с возможностью моделирования ситуационной задачи разного уровня сложности.

Недостатки:

- нет возможности сразу же спросить у наставника какой-либо непонятный, интересующий или уточняющий на текущий момент вопрос;
- не осуществляется процесс усвоения практических навыков выполнения той или иной технологической операции или эксперимента, студент не работает руками, например, не держит пробирку, не наливает в нее токсический реагент, не производит взвешивание и т.д.;

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

- возможность полного погружения в виртуальную реальность осуществима в настоящее время только на учебно-образовательной платформе, расположенной на территории учебного заведения, а не из дома.

Выводы. Иммерсивные технологии в образовании становятся все более популярными и широко применяются в учебных заведениях по всему миру. Благодаря им у обучающихся появляется уникальная возможность для улучшения образовательного процесса, делая его более визуальным, красочным, удобным, эффективным и привлекательным. Применяя иммерсивные технологии, в учебных заведениях создается такая среда обучения, которая способствует активному участию обучающихся и более глубокому пониманию материала. Такой новый, современных подход в образовании не заменяет традиционную, online и offline формы обучения, а дополняет их. За иммерсивными технологиями будущее современного образования, они будут активно внедряться в образовательный процесс [2].

Список литературы

1. Бреднева Н.Д., Фирсенко Н.П., Путинцева А.С., Угрюмова Т.А. Инновации фармацевтического образования: опыт и перспективы. Уральский медицинский журнал, 2018. №5. С. 112-115.
2. Корнеева Н.Ю., Уварина Н.В. Иммерсивные технологии в современном профессиональном образовании // Современное педагогическое образование, 2022. №6. С. 17-22.
3. Рудакова Л.В., Ветрова Е.Н., Никитина Т.Н., Сафонова Е.Ф. Роль наставничества в освоении профессиональных компетенций при изучении химических дисциплин на фармацевтическом факультете // Наставничество: современные тенденции в системе медицинского образования: монография – Москва: Издательство ООО «РИТМ», 2024. – 464 с.

ГРИЩЕНКО И.И., ГРИЩЕНКО С.В., НОВИЦКАЯ Ю.Е., ТЮРИНА С.В.,
ЕЛЕЗОВА Т.В., ЛУПИТЬКО Е.М.

**МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ
ДИСЦИПЛИНЫ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ»**
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М.
Горького» Минздрава России, г. Донецк
e-mail: innagrishchenko1@gmail.com

GRISCHENKO I.I., GRISCHENKO S.V., NOVITSKAYA Y.E.,
TYURINA S.V., ELEZOVA T.V., LUPITKO E.M.
**SIMULATION IN THE PROCESS OF TEACHING THE DISCIPLINE
«MANAGEMENT AND ECONOMICS OF PHARMACY»**
Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk
e-mail: innagrishchenko1@gmail.com

Аннотация: Статья посвящена обоснованию применения одного из важных педагогических приёмов – моделирования в процессе преподавания дисциплины «Управление и экономика фармации» студентам 3-4 курсов медико-фармацевтического факультета по специальности 33.05.01. Фармация для реализации компетентностного подхода в ходе их подготовки в качестве провизоров.

Abstract: The article is devoted to the rationale for the use of one of the important pedagogical techniques – modeling in the process of teaching the discipline “Management and Economics of Pharmacy” to 3rd-4th year students of the Faculty of Medicine and Pharmacy in the specialty 33.05.01. Pharmacy to implement a competency-based approach during their training as pharmacists.

Ключевые слова: моделирование, компетентностный подход, управление и экономика фармации.

Keywords: modeling, competency-based approach, management and economics of pharmacy.

Педагогический процесс – многогранное, многоплановое явление, реализующее социальный, общественный заказ на всестороннюю подготовку студентов к успешному выполнению возложенных на них задач современного общества и экономики [1]. В педагогическом процессе во взаимосвязи и взаимном влиянии проявляются закономерности развития общества, формирования личности и коллектива, познавательной деятельности [2]. Моделирование, как общая закономерность развития общества, является в то же время закономерностью педагогического процесса. Воспроизводство в образовательном процессе характерных черт, особенностей, а также максимально возможная имитация предстоящей профессиональной деятельности обеспечивает реализацию компетентностного подхода в обучении. Таким образом, **целью**

исследования является демонстрация применения педагогического приёма – моделирования, как ресурса для реализации компетентного подхода в процессе преподавания дисциплины «Управление и экономика фармации» студентам, обучающимся по специальности 33.05.01 «Фармация».

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования послужили рабочая программа дисциплины «Управление и экономика фармации» для студентов 3–4 курсов медико-фармацевтического факультета по специальности 33.05.01. Фармация, методические указания для самостоятельной работы студентов и сборник ситуационных заданий для практических занятий. Методами исследования явились анализ, обобщение, сравнительная оценка.

Результаты исследования и их обсуждение. Общепрофессиональная компетенция ОПК-3 «Способен осуществлять профессиональную деятельность с учетом конкретных экономических, экологических, социальных факторов в рамках системы нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарственных средств» и профессиональная компетенция ПКО-6 «Способен принимать участие в планировании и организации ресурсного обеспечения фармацевтической организации» предполагают экономический блок знаний, умений, навыков для достижения цели учебной дисциплины. Цель в рабочей программе обозначена как «формирование знаний базовых положений фармацевтического законодательства, формирование умений и навыков по осуществлению организации управления фармацевтическими предприятиями, оптовыми фирмами и аптеками».

В первой лекции, на первом практическом занятии по дисциплине студентам поясняется содержание термина «управление», озвучиваются функции управления. К основным функциям относятся организация, планирование, мотивация, учет и контроль.

Обязательным видом учета, в числе прочих, в аптечной организации является бухгалтерский учет.

Упрощенными моделями хозяйственной деятельности аптечной организации можно считать журнал хозяйственных операций и оборотно-сальдовую ведомость. С ними студенты знакомятся на третьем практическом занятии модуля «Основы экономики фармации. Система учета и отчетности фармацевтических предприятий» в теме «Элементы метода бухгалтерского учета: счета бухгалтерского учета и двойная запись».

Для овладения студентами умением отражать хозяйственные операции в бухгалтерских регистрах им предлагается ознакомиться с хронологическим журналом хозяйственных операций и сформировать оборотно-сальдовую ведомость [3]. Рекомендуемая упрощенная модель хозяйствования аптеки за месяц представлена в таблице.

Таблица

Журнал регистрации хозяйственных операций ООО «Аптека Х»

№ п/п	Да- та	Первичный документ (наименование, номер, дата)	Содержание хозяйственной операции	Корреспонденция счетов		Сумм а
				Дт	Кт	
1		Накладная, счет или договор	Поступили товары от поставщиков	41	60	
2		Счет-фактура	Отражён НДС	19	60	
3		Платёжное поручение, выписка банка	Оплачен товар поставщику	60	51	
4		Расчёт бухгалтерии	Отражена сумма торговой наценки	41	42	
5		Табель учета рабочего времени	Начислена заработная плата	44	70	
6		Расчёт бухгалтерии	Начислены страховые взносы	44	69	
7		Приходный кассовый ордер	Отражена реализация за наличные	50	90-1	
8		Расходный кассовый ордер, объявление на взнос наличными	Внесены из кассы на расчётный счёт наличные денежные средства	51	50	
9		Расчёт бухгалтерии	Списана стоимость реализованных товаров	90-2	41	
10		Расчёт бухгалтерии - справка	Рассчитан и списан валовой доход (красное сторно)	90-2	42	
11		Расчёт бухгалтерии - справка	Начислен НДС в бюджет	90-3	68	
12		Платёжное поручение, выписка банка	Перечислены в бюджет налоги	68	51	
13		Расчёт бухгалтерии	Списаны расходы на реализацию	90-2	44	
14		Расчёт бухгалтерии	Определён и отнесён результат деятельности (прибыль)	90-9	99	
15		Расчёт бухгалтерии	Определён и отнесён результат деятельности (убыток)	99	90-9	

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

Оборотно-сальдовая ведомость представляет собой таблицу, в которой условно подлежащим является столбец с номерами счетов бухгалтерского учёта активов, собственного капитала, обязательств, выручки от реализации, расходов, результатов деятельности. Условно сказуемым можно назвать столбцы, в которых фиксируются сальдо на начало и на конец периода и обороты по дебету и по кредиту счетов. Журнал хозяйственных операций, и оборотно-сальдовую ведомость образно можно назвать видеороликами хозяйственной жизни аптечной организации. В регистрах бухгалтерского учета в денежном измерителе отражается имущество организации, его источники и хозяйственные операции.

Выводы. Компетентностный подход в обучении для формирования, закрепления, развития знаний и практических навыков у студентов нацеливает педагога на максимально возможное воспроизведение предстоящей профессиональной деятельности.

Моделирование в процессе обучения – это создание упрощенных моделей или схем деятельности. В данном случае, табличная и журнальная модели хозяйствования аптечной организации воспроизводят языком бухгалтерского учета все совершённые за отчетный период хозяйственные операции, в целом отражая деятельность экономического субъекта. Наглядно представлен производственный цикл: закупка товара, реализация, расчёт с поставщиками, наёмными работниками, бюджетом, выведение финансового результата деятельности.

Список литературы

1. Грищенко, С.В., Грищенко, И.И. Реализация дидактической функции контроля при преподавании отраслевой экономики/ С.В. Грищенко, И.И. Грищенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. –Т. 26, № 4. С. 465 – 469.
2. Чумаков, А.Н. Философия / А.Н. Чумаков.— М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2018. — 459 с.
3. Фельдман, И. А. Бухгалтерский учет / И. А. Фельдман. — Москва : Издательство Юрайт, 2024. — 287 с. — (Высшее образование). — ISBN 978-5-534-16386-5. — Текст: электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. — URL: <https://urait.ru/bcode/536021> (дата обращения: 19.05.2024).

ДЬЯЧЕНКО-КАЛЯПИНА Ю.О., ТЕРСКИХ А.П.
**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА ШКОЛЬНИКОВ
В РАМКАХ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

*Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
e-mail: anastasia-prosvetova@yandex.ru*

DYACHENKO-KALYAPINA Y.O.,¹TERSKIKH A.P.
**SCIENTIFIC RESEARCH WORK OF SCHOOLCHILDREN IN
THE FRAMEWORK OF CAREER GUIDANCE WORK
OF THE FACULTY OF PHARMACY**

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Voronezh
e-mail: anastasia-prosvetova@yandex.ru*

Аннотация: в статье говорится о важной роли совместных работ школ и вузов по организации научно-исследовательской работы школьников, помогающим в профессиональном самоопределении подростков. Приводятся примерные тематики научно-исследовательских работ в рамках проведения профориентационной работы на фармацевтическом факультете.

Abstract: the article talks about the important role of joint work of schools and universities in organizing research work of schools that help in the professional self-determination of adolescents. The approximate topics of research works within the framework of career guidance work at the Faculty of Pharmacy are given.

Ключевые слова: научно-исследовательская работа, обучающиеся, фармация, профориентационная работа.

Keywords: research work, training, pharmacy, career guidance.

Выбор профессии – тема очень важная, так как молодому человеку требуется принять одно из самых главных решений жизни, фактически заглянув на многие годы вперед и определив основу самоутверждения в обществе. Из огромного множества профессий необходимо выбрать одну, и такую, чтобы к ней лежала душа, а это довольно трудно. Кроме того, велика и вероятность ошибки. Поэтому, когда подростков просят подумать над выбором своей профессии, то большинству из них становится психологически очень сложно, так как только «правильный выбор профессии позволяет реализовать свой творческий потенциал, избежать разочарования, оградить себя и свою семью от нищеты и неуверенности в завтрашнем дне» (В. Гюго).

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

Школьникам зачастую трудно сделать выбор профессионального направления из-за различных внешних и внутренних причин: недостаточное знание мира профессий; слабая информированность по содержанию специальности, а не просто внешнему образу конкретной рабочей должности. Многие молодые люди, выбирая профессию, основываются только на престижности профессии, ее востребованности, высокой заработной плате, карьерном росте, абсолютно не учитывая своих способностей, психологических особенностей и физических возможностей [1,3]. В такой сложившейся ситуации необходимо большое внимание уделять профориентационной работе, чтобы обучающийся до поступления в вуз или ссуз уже имел четкое определенное представление о выбранной им профессии.

Помочь школьникам с профессиональным самоопределением, раскрыв некоторые грани рабочих сфер деятельности, призваны различные просветительно-образовательные проекты по профессиональной ориентации.

Научно-исследовательская работа как один из видов деятельности учащихся прочно вошла в сферу интересов средних общеобразовательных учреждений [2]. Данный вид деятельности подразумевает проведение экспериментов обучающимися в свободное, внеурочное время, и затем представление своих научных результатов на научно-практических конференциях, конкурсах и проектах различного уровня. Таким образом, работа должна заинтересовать и замотивировать школьника настолько, чтобы он был к этому готов.

Зачастую учителя ограничены в материально-техническом обеспечении для постановки эксперимента, его правильной методологической организации, иногда возникают затруднения в определении тематики работы с учетом ее актуальности и новизны. Для преодоления возникающих такого рода трудностей, а также повышения внутренней мотивации и интереса к учебе школьников, необходимо взаимодействие школ и вузов. Научное консультирование поможет определить актуальную тематику исследования, подобрать доступные для выполнения обучающимися методики, разработать схему эксперимента, а в некоторых случаях – использовать приборную базу университета [2]. Кроме этого, в ходе выполнения части своей научно-исследовательской работы в вузе обучающийся знакомится с особенностями различных профессий, в которых требуются приобретаемые умения и навыки при постановке эксперимента, а также повышает свои знания по определенным предметам на достаточно высокий уровень, в том числе и для участия в профильных олимпиадах.

Профориентационная работа в традиционном понимании – это работа со школьниками старших классов. В настоящее время фармацевтический факультет ВГМУ им. Н.Н. Бурденко расширяет эти границы и начинает

выполнять научно-исследовательские работы уже со школьниками 8-9 классов. С учетом специфики будущей профессии тематикой работы могут быть:

- профилактика здорового образа жизни;
- определение активных веществ и примесей в продуктах питания;
- сравнительный анализ лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, содержащих одинаковые действующие вещества;
- анкетирование потребителей по различным вопросам применения лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента;
- фармацевтическое консультирование населения;
- анализ ценовой политики различных аптечных сетей;
- изучение аптечного ассортимента лекарственных препаратов различных фармакологических групп или биологически активных добавок к пище;
- разработка состава лекарственного препарата;
- подбор оптимальной технологии изготовления лекарственной формы;
- контроль качества лекарственных форм.

Эти научные направления раскрывают суть профессии фармацевта/провизора и показывают многогранность выбранной специальности, а также полученные при проведении экспериментов знания и навыки дают школьникам определенные представления о возможностях фармацевтической помощи при возникновении определенных затруднений в работе врачей различных специализаций.

Конечно, наиболее интересны для ребят работы, где есть постановка эксперимента. Это является хорошим признаком роста исследовательской культуры обучающихся. Большинство научных работ из перечисленных тематик требует небольшого лабораторного оснащения и легко выполнимы, в том числе и в рамках самостоятельного исследования, что удобно и обучающимся, и учителям, и преподавателям вуза – рассказав о необходимом порядке проведения эксперимента и показав методику обучающемуся, он сможет продолжить выполнение исследования в любое удобное время.

Часто выбираемой темой для проведения научно-исследовательской работы школьниками являются разработка состава лекарственного препарата и подбор оптимальной технологии изготовления лекарственной формы. Ребята с большим интересом узнают о разнообразии лекарственных форм, способах их изготовления в аптечных или заводских условиях, особых технологических методах и приемах, различиях в составах

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

лекарственных препаратов по действующим и вспомогательным веществам; знакомятся с правилами выписывания рецептов на индивидуальное изготовление лекарственного препарата, не содержащего красителей, консервантов, синтетических корригентов; работают с официальными электронными источниками информации о лекарственных средствах, фармакологических справочниках, реестрах лекарственных средств; производят расчет разовых и суточных доз лекарственных средств.

После необходимой проработки теоретической части исследования школьник приступает к изготовлению лекарственной формы. Выбираются наиболее простые по составу и технологии изготовления лекарственные формы, имеющие актуальность в терапевтической, профилактической, педиатрической, стоматологической практиках: микстуры, эмульсии, сиропы, мази, бальзамы, пастилки.

При выборе темы научного исследования необходимо учитывать возраст и базовые знания обучающегося, чтобы выполнение работы давало эмоционально-психологический комфорт и желание продолжать вести научные исследования.

Таким образом, совместная работа вуза и школ по организации научно-исследовательской работы школьников помогает заинтересовать и создать внутреннюю мотивацию для успешного обучения, повышает качество их знаний, умений и навыков в ходе выполнения работ, и главное, способствует профессиональному самоопределению школьников и выбору будущей специальности, раскрывая особенности профессий.

Список литературы

1. Бондаренко С.М. Организация учебно-исследовательской деятельности обучающихся в условиях современной общеобразовательной школы // Вестник Шадринского государственного педагогического университета. 2016. С. 91-99.

2. Воробьева О.В. Взаимодействие вуза и средних общеобразовательных школ при организации школьной научно-исследовательской работы естественнонаучной направленности / О.В. Воробьева, А.А. Горбачева // Современные проблемы естественнонаучного образования: сборник материалов научно-практической конференции, г. Белгород, 20 апреля 2024 г. / отв. ред. Л.Н. Трикула. Белгород: ИД «БелГУ», НИУ «БелГУ», 2024 С. 17-18.

3. Савина Н.Н. Типичные недостатки исследовательских работ школьников // Приволжский научный вестник. 2013. Т. 1. № 8 (24). С. 119-122.

САВЕЛЬЕВА Е.Е.
**ПОВЫШЕНИЕ МОТИВАЦИИ К ОБУЧЕНИЮ ПРИ ПОДГОТОВКЕ
ПРОВИЗОРА**

*Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск
e-mail: saveleva_ee@mail.ru*

SAVELEVA E.E.
**INCREASING MOTIVATION FOR LEARNING DURING
PREPARATION OF THE PROVISOR**

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
e-mail: saveleva_ee@mail.ru*

Аннотация: в статье рассматриваются проблемы увеличения мотивации к обучению, предлагается комплекс учебных и учебно-методических мероприятий направленных на решение этих проблем и результаты их применения при подготовке провизоров в Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Abstract: The article examines the problems of increasing motivation to study, proposes a set of educational and methodological measures aimed at solving these problems and the results of their application in the training of provisors at the Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Ключевые слова: мотивация, провизор, проектное обучение, фармацевтическое образование

Keywords: motivation, provisors, project training, pharmaceutical education

Среди наиболее актуальных направлений в современном образовании – повышение мотивации к обучению, профессиональная ориентация и выбор индивидуальной траектории обучения для получения знаний и умений будущего специалиста [1-4].

Зачастую студенты, поступившие на специальность 33.05.01 Фармация, испытывают определенное разочарование от обилия базовых дисциплин первого и второго курса (таких как биология, ботаника, органическая химия, аналитическая химия, физиология и др.), так как не имеют ясного представления относительно их важного значения в формировании компетенций, обеспечивающих требуемый уровень подготовки для дальнейшего освоения профильных дисциплин. Складывается обычная практика, когда студенты младших курсов не уделяют должного внимания изучению базовых дисциплин, не видят взаимосвязи между ними и профильными дисциплинами, которые чаще

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

всего начинаются лишь с третьего курса. По этой причине студенты теряют мотивацию к обучению и в дальнейшем испытывают значительные трудности на старших курсах в связи с системными пробелами в знаниях, касающихся базовых дисциплин.

Цель исследования. Целью данного исследования явились разработка и реализация комплекса мероприятий, направленных на повышение мотивации к обучению при подготовке провизора в Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Материалы и методы. Для повышения мотивации к обучению и раскрытию важности базовых дисциплин при подготовке провизора в учебный план вводилась дисциплина «Введение в специальность», реализовывалось проектное обучение «Разработка лекарственных средств». В качестве метода исследования результатов реализации комплекса мероприятий использовали анонимное анкетирование студентов 1-5 курсов, обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация.

Результаты. Повышение мотивации к обучению на младших курсах представляется возможным за счет введения в учебный план первого семестра дисциплины «Введение в специальность». Освоение данной дисциплины выстраивается следующим образом: в форме лекционных и практических занятий студенты знакомятся как с кафедрами вуза, реализующими подготовку специалистов-выпускников, так и с преподавательским составом профильных дисциплин. Преподаватели раскрывают особенности освоения профильных дисциплин; разъясняют необходимость и значение знаний, полученные при изучении базовых дисциплин; знакомят студентов с возможной дальнейшей профессиональной траекторией, дают представление о первичной аккредитации специалистов, ординатуре и непрерывном фармацевтическом образовании.

В рамках дисциплины «Введение в специальность» организуется проведение встреч и круглых столов с будущими работодателями (заведующими аптек, руководителями фармацевтических компаний и т.п.), как профессиональной площадки, потенциально ориентированной на успешное трудоустройство и позволяющей студентам задавать интересующие их вопросы.

Также студентам 1-2 курса предлагалось принять участие в проектном обучении «Разработка лекарственных средств», которое проходило во внеучебное время и направлено на расширение понимания того, как устроена фармация в целом, какие проблемы и вызовы возникали в разные периоды ее развития и как она с ними справлялась, попробовать себя в роли провизора-технолога, провизора-аналитика, ученого, занимающегося разработкой лекарственных средств, погрузится в фармацевтическую отрасль уже на младших курсах. Проектное обучение позволяет научить

студентов решать определённую проблему в ходе самостоятельных действий с обязательной презентацией результатов, таким образом, студенты могут проявить свои творческие способности, лидерские качества, умение работать в команде [5].

После окончания дисциплины «Введение в специальность» и проектного обучения «Разработка лекарственных средств» студентам предлагалась ответить на вопросы анонимной анкеты, где содержались такие вопросы: насколько вам было интересно на занятиях, что нового для себя вы узнали, повысили ли эти занятия мотивацию к обучению, желание стать провизором, интерес к фармации?

По результатам анкетирования 79,6% респондентов ответили, что им были интересны занятия по дисциплине «Введение в специальность», 71,4% - отметили, что повысилась мотивация к изучению базовых дисциплин и на вопрос «Помогла ли дисциплина в формировании представления о специальности «Фармация»?» 90 % опрошенных ответили утвердительно.

Все участники проектного обучения «Разработка лекарственных средств» отметили, что занятия им были интересны, особенно практическая часть, которая позволила расширить понимание будущей профессии.

Выводы. Таким образом, предлагаемый комплекс образовательных мероприятий позволяет повысить мотивацию обучающихся как к базовым дисциплинам, так и к получению профессии провизора в целом.

Список литературы

1. Брель А.К., Артюхина А.И., Танкабекян Н.А. Повышение мотивации – ключ к улучшению качества образования // Международный журнал экспериментального образования. 2017. № 4–1. С. 9-12.
2. Веремчук А.С. О мотивации студентов как необходимом условии повышения качества обучения // Научное обозрение. Педагогические науки. 2020. № 2. С. 34–38.
3. Зинкевич Е.Р., Кликунова К.А. Педагогическая рефлексия удовлетворенности первокурсников образовательным процессом в медицинском университете // Russian Journal of Education and Psychology. 2021. Т. 12. № 6. С. 43–59.
4. Зырянова С.М., Иванова А.В., Шанц Е.А. Повышение мотивации студентов к учебной деятельности в педагогическом вузе // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. 2023 Т. 85. № 4. С.20-28.
5. Рыбина И.Р., Попова И. Ю. Проектное обучение как элемент организации учебной деятельности в контексте современного образования // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Гуманитарные и социальные науки. 2014. № 4. С. 299–302.

ЩЕРБАК А.С.

РОЛЬ ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*НПФ “Материа Медика Холдинг”, г. Москва
e-mail: shcherbak.anna.2000@gmail.com*

SHCHERBAK A.S.

THE ROLE OF A PRACTICE-ORIENTED APPROACH IN THE SYSTEM OF MODERN PHARMACEUTICAL EDUCATION

*NPF Materia Medica Holding, Moscow
e-mail: shcherbak.anna.2000@gmail.com*

Аннотация: Высокое развитие фармацевтической отрасли повышает требования к обучающимся фармацевтического профиля, тем самым обязывая современное фармацевтическое образование, сочетать теоретические основы с практическими навыками. Формирование практических навыков у будущих специалистов и понимание, как выстроить свою образовательную траекторию являются ключевыми задачами образовательных учреждений. Другими словами, практикоориентированность в системе современного фармацевтического образования играет неотъемлемую роль в подготовке квалифицированных специалистов, готовых к решению рабочих задач и применению своих знаний в реальном мире. В статье определена значимость практического подхода и его влияние на систему фармацевтического образования.

Abstract: The high development of the pharmaceutical industry increases the requirements for pharmaceutical students, thereby obliging modern pharmaceutical education to combine theoretical foundations with practical skills. The formation of practical skills among future specialists and understanding how to build their educational trajectory are the key tasks of educational institutions. In other words, practice orientation in the system of modern pharmaceutical education plays an integral role in the training of qualified specialists who are ready to solve work tasks and apply their knowledge in the real world. The article defines the importance of the practical approach and its impact on the pharmaceutical education system.

Ключевые слова: практико-ориентированный подход, современное фармацевтическое образование, фармацевтический рынок труда, система образования, специалисты

Keywords: practice-oriented approach, modern pharmaceutical education, pharmaceutical labor market, education system, specialists

Цель исследования. Основная цель данного исследования заключалась в определении роли практико-ориентированного подхода, как

инновационного аспекта в системе современного фармацевтического образования, а также анализ потребности в практических навыках для студентов фармацевтического направления в настоящее время.

Введение. В России программы высшего фармацевтического образования модернизируются и значительно меняются в последнее время. Возрастает роль самостоятельной работы студентов, делается акцент на развитии практических навыков, увеличивается продолжительность обучения. [2] Современное фармацевтическое образование уже давно подразумевает не только отличные теоретические базовые знания, но и практические. Успех профессиональной деятельности выпускников определяется совокупностью различных компетенций и профессионально важных качеств, развитие которых должна обеспечивать современная система образования [3]. Ведь этого требует не только система образования, но и на этом делают акцент будущие работодатели. И фармацевтический рынок труда растет, а также растет и конкуренция, тем самым повышая спрос на специалистов с успешным профилем.

В данный момент учебные заведения начали понемногу включать еще больше практической подготовки в систему современного фармацевтического образования, таким образом, повышая подготовку будущих специалистов.

В современных учебных заведениях проводятся различные практические занятия, включающие в себя лабораторные работы, стажировки в аптеках или фармацевтических компаниях, а также клиническую практику в медицинских учреждениях. Эти занятия позволяют студентам применить свои знания на практике, улучшить свои навыки общения с пациентами и другими специалистами, а также получить представление о реальных условиях работы в области фармации.[1]

Кроме того, практико-ориентированные программы обучения обычно включают в себя мультимедийные материалы, виртуальные лаборатории и другие инновационные методы, которые помогают студентам лучше понять и усвоить материал.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели был осуществлен анализ действующих законодательных актов в области высшего фармацевтического образования; изучены задачи профессиональной деятельности и спектров полномочий специалистов. Далее было организовано проведение социологического опроса для оценки роли практического подхода в системе фармацевтического образования с помощью метода анкетирования. Это дало нам возможность, изучить мнение специалистов, а также обучающихся фармацевтического направления. Благодаря им сложилась достаточно полноценная картина в отношении важности практико-ориентированного подхода в системе современного образования фармации. Что далее было использовано для

СЕКЦИЯ 1. Инновационные аспекты современного фармацевтического образования

составления диаграмм для наиболее наглядного предоставления результатов исследования.

В качестве методов исследования использованы: контент-анализ, социологический опрос, анализ, полученный данных.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании контент-анализа нормативно-правовой базы и проведенного социологического опроса методом анкетирования были определены ключевые мнения относительно практического подхода в фармацевтическом образовании.

Исходя из полученных данных, мы в первую очередь можем говорить о важности и необходимости практического подхода в образовательной системе для специалистов в области «Фармации». Ведь более 80 % респондентов считают, что действительно она играет важную роль в фармацевтическом образовании, также необходимо отметить потребность в большем внедрении практики, которая будет включать в себя различные стажировки, проекты, исследования, лабораторные работы (рисунок 1).

3) Как вы считаете, насколько важна практикоориентированность в фармацевтическом образовании ?

53 ответа

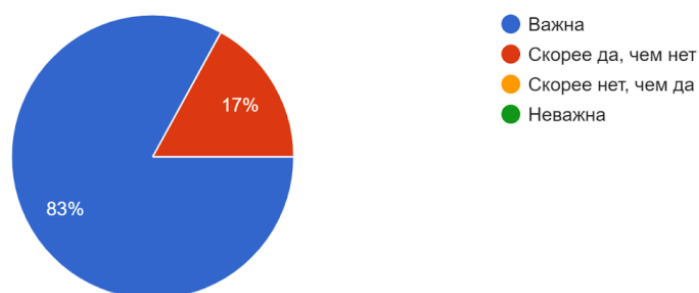


Рисунок 1 – Мнения респондентов относительно важности практико-ориентированного подхода

Участники опроса отмечают также аспект практического подхода в системе образования, как помощь при дальнейшем трудоустройстве. Помимо этого, практические навыки помогают в освоении теоретических основ и дают комплексное понимание знаний в фармацевтической индустрии.

Но мнение касательно тенденции практического подхода в образовании разделилось. Около 43% считают, что такой тенденции они не видят, остальные же опрошенные наоборот наблюдают ее на сегодняшний день.

Тем самым подводя нас к выводу, что необходимо сделать более глубокий упор на практику в системе современного фармацевтического образования.

10) В современном фармацевтическом образовании возникла тенденция на практико-ориентированный подход?

53 ответа

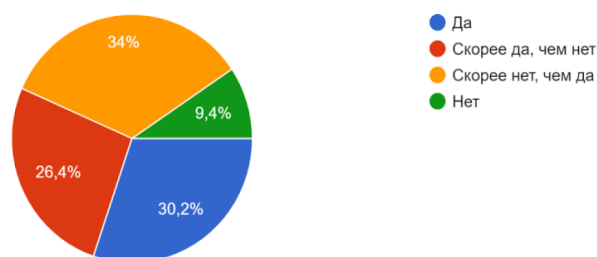


Рисунок 2 – Мнения респондентов относительно тенденции практического подхода

Хотя небольшие изменения уже есть и сейчас, ведь практикоориентированность, в свою очередь, начинает заполнять большее пространство в образовательной системе, именуя себя как инновационный аспект.

Выводы. В заключение практическая направленность фармацевтического образования имеет важное значение для приобретения студентами практических навыков и знаний, необходимых для достижения успеха в отрасли. Используя такие стратегии, как лабораторная работа, проектное обучение, отраслевые партнерства, наставничество, обратная связь и оценка, преподаватели могут помочь студентам развить практические навыки и знания, необходимые для того, чтобы преуспеть в фармацевтической сфере.

Кроме того, студенты, обучаясь на практико-ориентированных программах, могут сразу же применять полученные знания на практике и видеть результаты своего труда, что мотивирует их к дальнейшему развитию и профессиональному росту, и успешно помогает выйти на рынок труда.

Список литературы

1. Мандрюкова, Л. В. Применение практико-ориентированных технологий в обучении фармацевтов / Л. В. Мандрюкова, Л. В. Фомина. — Текст : непосредственный // Образование и воспитание. — 2023. — № 1 (42). — С. 35–37. — URL: <https://moluch.ru/th/4/archive/241/8033/> (дата обращения: 15.05.2024)

2. Трофимова Е.О., Наркевич И.А., Маркова В.А. Система фармацевтического образования в России: предпосылки, особенности и тенденции развития // Ремедиум. – 2015. - № 10. – С. 6–11.

3. The attraction of pharma [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.pharmatimes.com/magazine/2020/march_2020/the_attraction_of_pharma (дата обращения 15.05.2024).

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НАСЕЛЕНИЯ**

АБРАМОВ Н.В, КАШТАЛАП В.В, ХОРОШИЛОВА О.В.
**ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ НАЗНАЧЕННОЙ ТЕРАПИИ
ИНФАРКТА МИОКАРДА**

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: abramovn85@mail.ru*

ABRAMOV N.V., KASHTALAP V.V, CHOROSHILOVA O.V.
**THE PROBLEM OF ADHERENCE TO PRESCRIBED THERAPY
FOR MYOCARDIAL INFARCTION**

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: abramovn85@mail.ru*

Аннотация: Проблема недостаточной приверженности терапии, является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Несмотря на достигнутые успехи основные задачи в лечении и профилактике и осложнений инфаркта миокарда так и остаются недостижимыми в связи с низкой приверженностью пациентов к лечению.

Abstract: The problem of insufficient adherence to therapy is one of the most urgent problems of modern medicine. Despite the achieved successes, the main tasks in the treatment and prevention of myocardial infarction complications remain unattainable due to the low adherence of patients to treatment.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, приверженность назначенной терапии, факторы приверженности.

Keywords: myocardial infarction, adherence to prescribed therapy, adherence factors.

Цель исследования. Изучение проблемы приверженности пациента назначенной терапии после инфаркта миокарда.

Материалы и методы исследования. Используются следующие методы исследования: контент-анализ, информационно-аналитический, маркетинговый, социологический

Результаты исследования и их обсуждение. У большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая тех, кто пережил инфаркт миокарда, предписывается пролонгированная терапия. Это предполагает ежедневное использование лекарств и строгое следование рекомендациям врача на протяжении всей жизни.

Однако на сегодняшний день проблема соблюдения больными назначенной терапии стоит очень остро, особенно при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, к которым относится и инфаркт миокарда. Этот диагноз требует долгосрочного, а зачастую и пожизненного приема лекарств, а также строгого соблюдения медицинских рекомендаций [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 50 % пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, которым необходима долгосрочная терапия, игнорируют рекомендации врачей. В результате возникают серьезные медицинские и социальные последствия: увеличивается количество госпитализаций, растут показатели смертности и инвалидности.

Любое отклонение от предписанных врачом рекомендаций влияет на эффективность лечения: в лучшем случае состояние пациента остается стабильным, в худшем – болезнь продолжает развиваться. Несмотря на определенные успехи в разработке методов, направленных на повышение соблюдения больными медицинских рекомендаций, приверженность пациентов к долгосрочной терапии за последние десятилетия остается приблизительно на одном уровне [2].

В условиях реальной клинической практики уровень соблюдения пациентами назначенной терапии остается недостаточным: по данным разных исследований, он колеблется от 18 до 75 %. При этом этот показатель начинает уменьшаться уже в первые несколько лет после начала заболевания. Это непосредственно связано с негативными последствиями не только для физического, но и для психического здоровья пациентов. Существует значительная доля неприверженности к фармакотерапии даже среди больных, которые получают базовые препараты для лечения ишемической болезни сердца бесплатно. Этот показатель достигает порядка 36–49 %.

По данным исследований, основными причинами отказа от терапии для 2–10 % пациентов являются высокая стоимость лекарств, отсутствие видимых изменений в состоянии здоровья и страх перед побочными эффектами. Это являются основными факторами нон-комплаенса [3].

Исследование участников федерального регистра острого инфаркта миокарда России и исследователей в рамках РЕКОРД 1–3 показало, что уровень приверженности пациентов к двойной дезагрегантной терапии, терапии бета-адреноблокаторами и статинами в течение первого года после острого коронарного синдрома является недостаточным. Так, после коронарного шунтирования со стентированием только 45 % больных принимают полностью назначенную терапию в соответствии с режимом, назначенным врачом. Низкий комплаенс у остальных пациентов сопровождается закономерным увеличением частоты развития неблагоприятных исходов на 36 % в первые пять лет.

Как считают специалисты, низкая приверженность является основной причиной уменьшения эффективности терапии при лечении инфаркта миокарда. Она значительно увеличивает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и

увеличению затрат на лечение. По оценкам специалистов, долгосрочная приверженность к лечению низкая и не превышает 50% [4].

По данным регистровых наблюдений (ПРЕМЬЕРА, РЕКОРД, EUROASPIRE, EURIKA, CEPHEUS, REACH) у 12–35 % пациентов после острого коронарного события вовсе прекращают диспансерное наблюдение и лечение в первые 6 месяцев после выписки. Это усугубляет уже очень высокий риск неблагоприятного исхода, при этом доля неприверженных к лечению больных ежегодно возрастает [1,5].

Однако при анализе полученных данных выявлено, что уже в ранние сроки на амбулаторном этапе менее трети пациентов после ИМ соблюдают рекомендации врачей. Установлено, что нет «золотого стандарта» оценки приверженности (комплаентности) – ни один метод не является абсолютно надежным. Оценивать приверженность следует, применяя несколько подходов. Примером валидированного теста оценки приверженности лечению является опросник Мориски-Грина [3].

Недооценка значимости приверженности к соблюдению рекомендаций со стороны пациента вызывает недоверие к профессионализму врача у пациента, дискредитирует его в глазах больного и его родственников. Возникает порочный круг, в котором сначала пациент, а затем и врач способствуют снижению эффективности лечения.

Установлено, что назначения врача напрямую оказывают влияние на качество оказываемой медицинской помощи, качество жизни и дальнейший прогноз. Выбор лечащего врача в отношении конкретных профилактических и лечебных мероприятий должен основываться на принципах доказательной медицины, что в свою очередь является важнейшим звеном адекватного лечения, первичной и вторичной профилактики [4].

В данное время единственной эффективной стратегии увеличения приверженности лечению нет. Методы по улучшению приверженности возможно разделить на несколько групп.

Методы, связанные с пациентом: обучение пациентов; вовлечение пациента в процесс контролирования лечения (например, самоконтроль АД); поощрение поддержки со стороны семьи, друзей; стимуляция нелекарственного лечения (изменение образа жизни).

Методы взаимодействия с медицинским и фармацевтическим специалистом: осознание риска снижения приверженности при недостаточной эффективности назначенного лечебного курса; четкое определение целей терапии; делегирование ответственности за прием медикаментов пациенту; совместная деятельность с фармацевтами; адаптация лечебной терапии и поддержки приверженности по потребностям пациента; поддержание связи с пациентами, пропускающими визиты к врачу.

Методы, связанные с лечебной терапией: стимулирование использования медикаментов; избегание сложных режимов приема лекарств; выбор индивидуальных схем приема препарата (предпочтительнее утренний прием); назначение длительных препаратов с минимальным количеством побочных эффектов, предпочтение комбинированного лечения над монотерапией в высоких дозах; учет стоимости лечения.

Методы, связанные с организацией медицинской системы: организация доступной медицинской помощи пациентам; совершенствование взаимодействия между сотрудниками разных уровней помощи, в том числе между врачами и фармацевтами; повышение образовательного уровня, квалификации медицинских работников, в том числе по вопросам приверженности к лечению.

Возможные пути решения проблемы недостаточной приверженности к лечению при ИМ предполагают разработку комплексной стратегии, включающей решение следующих задач:

- детальное информирование пациента о болезни и его лечении с акцентом на необходимость долгосрочной терапии;
- обсуждение важности достижения целевых показателей кардиоваскулярного здоровья;
- постановка реальных краткосрочных целей по изменению образа жизни;
- согласование и подбор индивидуального режима терапии;
- поощрение ведения журналов самоконтроля здоровья;
- беседа о возможных побочных эффектах и способах их преодоления; регулярный контроль соблюдения рекомендаций;
- обсуждение с пациентом эффективности лечения с назначением конкретной даты следующего амбулаторного визита;
- увеличение количества визитов к врачу и поддержание коммуникаций между доктором и пациентом вне амбулаторных приёмов;
- интеграция взаимодействия с другими специалистами для углубленного консультирования по отдельным вопросам здоровья;
- уменьшение стоимости лечения и наличие медицинского страхования;
- обеспечение социальной поддержки со стороны близких людей;
- введение групп по типу обучающих школ для пациентов с аналогичным диагнозом в качестве меры улучшения мотивации к выздоровлению;
- работа с психологическим статусом на основе теорий поведенческой адаптации.

Следует подчеркнуть, что недостаточная информированность, как пациентов (о своем заболевании, возможных осложнениях, целях

проводимой терапии, возможных побочных эффектах лекарственной терапии), так и врачей (о данных клинических рекомендаций), а также низкая мотивация больных и их лечащих докторов осложняют достижение целей лечения.

Очевидно, что отсутствие достаточной осведомленности у пациентов (о характеристиках своих болезней, возможных рисках, целях назначаемого лечения, противопоказаниях и побочных явлениях применяемых препаратов), а также у врачей (о содержании клинических руководств), и недостаток мотивации у пациентов и их лечащих врачей значительно затрудняют достижение поставленных целей лечения.

В этом контексте, особую важность приобретает роль фармацевтического работника при улучшении соблюдения рекомендаций пациентами после инфаркта миокарда. Участие фармацевтического работника становится критически важным, как эксперта, задачей которого является использование возможностей лекарственных препаратов для улучшения прогноза и качества жизни пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. Провизор, как специалист "первой линии", играет ключевую роль в реализации стратегии профилактики с использованием лекарственных препаратов после инфаркта. Провизору необходимо обладать достаточной базой знаний для увеличения осведомленности пациента о его состоянии, улучшения его отношения к принимаемой терапии, акцентируя внимание на основных лекарственных средствах, отмена или замена которых на препараты из других групп не допускается.

Выводы. Так, для улучшения стратегий повышения комплаентности к лечению у больных ИМ, требуется создание и подтверждение эффективности универсальной методики оценки недостаточной приверженности лечению. Это позволит выбрать индивидуальный план вторичной профилактики с целью медицинского и социального просвещения и приверженности. Приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инфаркт миокарда, остается не на должном уровне. Исследование и разработка методик оценки и улучшения приверженности прописанной терапии являются перспективным направлением в науке и практике.

Список литературы

1. Долгосрочная приверженность медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями / К. Г. Переверзева, М. М. Лукьянов, С. Ю. Марцевич [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 1(27). – С. 54–59. – DOI 10.18565/therapy.2019.1.54-59.

2. Концепции исследования комплаенса как основа понимания приверженности к лечению у пациентов с инфарктом миокарда / А. Г. Петров, С. Н. Филимонов, Н. В. Абрамов, В. А. Семенихин // Медицина в

Кузбассе. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 5–12. – DOI 10.24411/2687–0053-2021-10014.

3. Методический подход к прогнозированию риска нонкомплаенса пациентов с инфарктом миокарда / А. Г. Петров, Н. В. Абрамов, Д. Ю. Седых, В. В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 48–57. – DOI 10.17802/2306–1278-2021-10-4-48–57.

4. Desai NR, Choudhry NK. Impediments to adherence to post myocardial infarction medications. *Curr Cardiol Rep.* 2013 Jan;15(1):322. doi: 10.1007/s11886-012-0322-6.

5. Hussain S, Jamal SZ, Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018 Oct-Dec;30(4):552-557.

ГРАЖДАНКИНА А. А., КАРАКУЛОВА Е.В., КОШМЕЛЕВА М.В.,
САМОЙЛОВА Ю. Г.

**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ИНСУЛИНОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ
ДЕТЯМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ТОМСКОЙ
ОБЛАСТИ**

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
e-mail: 79138735927@yandex.ru*

GRAZHDANKINA A.A., KARAKULOVA E.V., KOSHMELEVA M.V.
**ANALYSIS OF THE RANGE OF INSULINS PRESCRIBED TO
CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES IN THE TOMSK REGION**

*Siberian State Medical University, Tomsk
e-mail: 79138735927@yandex.ru*

Аннотация: В настоящем исследовании представлен анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых для инсулинотерапии детей и подростков при сахарном диабете 1 типа. Данные о назначаемых инсулинах получены из Федерального регистра больных сахарным диабетом, состоящих на учете в Томской области.

Abstract: This study presents an analysis of the range of drugs used for insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Information about prescribed insulins was obtained from the Federal Register of diabetic patients registered in the Tomsk region.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, многократные инъекции инсулина, инсулиновая помпа, Федеральный регистр больных сахарным диабетом, региональный фармацевтический рынок.

Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики»

Keywords: type 1 diabetes mellitus, multiple insulin injections, insulin pump, Federal Register of Diabetes Mellitus, regional pharmaceutical market.

Введение. Поскольку заболеваемость детей и подростков сахарным диабетом в Российской Федерации увеличивается [2], актуальным является поиск способов оптимизации оказания медицинской и фармацевтической помощи больным СД1, которые имеют право на меры социальной поддержки в рамках реализации программы «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами». В настоящее время фармакоэпидемиологический анализ реальной клинической практики ведения больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) возможен с использованием Федерального регистра больных сахарным диабетом (ФР СД) и его региональных сегментов, характеризующих лекарственную помощь в отдельных субъектах Российской Федерации.

Целью исследования является анализ ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) инсулина, назначаемых детям и подросткам с СД1 в Томской области.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования: деперсонифицированная электронная база данных о пациентах (год рождения ≥ 2007), состоящих на учете Томской области, сформированная ФР СД на февраль 2024 г., Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей» [1].

Получены деперсонифицированные данные 275 пациентов. В исследовании использованы методы агрегирования данных, контент-анализа, сравнительного анализа. Обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно клиническим рекомендациям, ассортимент ЛП для инсулинотерапии представлен 10 МНН, по которым в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрированы 53 ТН. Ассортимент инсулинов, назначаемых детям и подросткам с СД1 на территории Томской области, представлен 9 торговыми наименованиями (ТН) (6 международных непатентованных наименований (МНН)), что составляет 17% общего ассортимента. Инсулины представлены в двух группах АТХ: инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения (A10AB), инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения (A10AE) (Таблица 1). На территории Томской области чаще назначаются инсулины зарубежных производителей: Германия (Апидра СолоСтар, Лантус СолоСтар, Туджео СолоСтар), Дания (Левемир, НовоРапид, Тресиба, Фиасп), Швейцария (Хумалог), только 1 ЛП (РинФаст) отечественного производителя – Общество с ограниченной ответственностью "ГЕРОФАРМ". Представленные ЛП зарегистрированы в ГРЛС по следующим формам выпуска: флаконы по 10 мл (Фиасп), картриджи и

картриджи в шприц-ручках по 3 мл (Фиасп, Тресиба, Левемир, НовоРапид, Ринфаст, Лантус СолоСтар, Хумалог, Апидра СолоСтар), картриджи и картриджи в шприц-ручках по 1,5 мл (Туджео СолоСтар). Наиболее часто назначаемыми ЛП являются Тресиба (38,7%) и Новорапид (34,5%).

Таблица 1. Структура назначений ЛП детям больным СД1

ТН	МНН	Количество назначений	Удельный вес, %
Тресиба	Инсулин деглудек	202	38,7
НовоРапид	Инсулин аспарт	180	34,5
Фиасп	Инсулин аспарт	77	14,8
Левемир	Инсулин детемир	29	5,6
Туджео СолоСтар	Инсулин гларгин	12	2,3
Хумалог	Инсулин лизпро	10	1,9
Апидра СолоСтар	Инсулин глулизин	7	1,3
Лантус СолоСтар	Инсулин гларгин	4	0,8
РинФаст	Инсулин аспарт	1	0,2
Общий итог		522	100,0

Установлено, что 247 пациентов получают инсулинотерапию в режиме многократных инъекций инсулина (МИИ), 28 пациентов в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью инсулиновой помпы.

При получении инсулинотерапии в режиме МИИ используются комбинации инсулинов ультракороткого действия и длительного или сверхдлительного действия (Таблица 2). В ходе анализа назначений выявлено, что 56,2% пациентов получают комбинацию Новорапид+Тресиба.

Перечень ЛП для применения в ППИИ ограничен по сравнению с МИИ, поскольку во всех инсулиновых помпах используются только инсулины сверхбыстрого действия или ультракороткого действия. В ГРЛС зарегистрированы 10 ТН, которые могут применяться в ППИИ, но на территории Томской области на момент исследования выписывались только 2 ТН: Новорапид (67,9% пациентов) и Фиасп (32,1% пациентов).

Таблица 2. Комбинации инсулинов, назначенные детям больным СД1

Комбинация инсулинов	Количество назначений	Удельный вес, %
НовоРапид + Тресиба	138	56,2
Фиасп + Тресиба	58	23,3
НовоРапид + Левемир	15	6,0
Фиасп + Левемир	9	3,6
Апидра СолоСтар + Туджео СолоСтар	6	2,4
НовоРапид + Туджео СолоСтар	5	2,0
Хумалог + Левемир	5	2,0
Хумалог + Тресиба	4	1,6
НовоРапид + Лантус СолоСтар	3	1,2
Фиасп + Туджео СолоСтар	1	0,4
Хумалог + Лантус СолоСтар	1	0,4
Апидра СолоСтар + Тресиба	1	0,4
РинФаст + Тресиба	1	0,4
Общий итог	247	100,0

Выводы. На основе данных, полученных из ФР СД, сформирован перечень ЛП, назначаемых на региональном уровне детям и подросткам больным СД1, получающим инсулинотерапию в режимах МИИ и ППИИ. Показано, что на момент проведения исследования только 10,1% детей и подростков получали инсулинотерапию в режиме ППИИ. Полученные фармакоэпидемиологические характеристики лекарственной помощи могут послужить основой для дальнейшей фармакоэкономической оценки инсулинотерапии у детей и подростков с СД1.

Список литературы

1. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2.

2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2021 г.: Статистический сборник /Росстат – 171 с.

ЕГОРЧАТОВА В.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н.
**ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ КАШЛЕ, СЕТИ АПТЕК «ЗДРАВИА»
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Луганск
e-mail: vikaqes@yandex.com*

EGORCHATOVA V.A., ZHELEZNAIA N.N.
**THE STUDY OF THE RANGE OF MEDICINES USED FOR COUGH,
THE NETWORK OF PHARMACIES «ZDRAVIYA» OF THE LUHANSK
PEOPLE'S REPUBLIC**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lugansk
State Medical University named after St. Luke" of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Lugansk
e-mail: vikaqes@yandex.com*

Аннотация: В современном мире, где респираторные заболевания остаются одной из основных причин обращения к врачам, понимание разнообразия лекарственных препаратов, применяемых при кашле, представляет собой необходимость для каждого, кто стремится к здоровому образу жизни и эффективному лечению.

Abstract: In the modern world, where respiratory diseases remain one of the main reasons for contacting doctors, understanding the variety of medicines used for coughing is a necessity for everyone who strives for a healthy lifestyle and effective treatment.

Ключевые слова: противокашлевые и отхаркивающие средства, изучение аптечного ассортимента, происхождение, лекарственная форма, производитель, назначение.

Keywords: antitussive and expectorant agents, study of the pharmacy assortment, origin, dosage form, manufacturer, purpose.

Цель исследования. В условиях респираторных заболеваний, таких как грипп, эффективное управление симптомами, например, кашель, становится важным аспектом общественного здоровья. Кашель - рефлекторный процесс, характеризующийся резким нарастанием внутригрудного давления при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и толчкообразным быстрым выдохом, при котором из дыхательных путей активно удаляется их содержимое. Изучение аптечного ассортимента противокашлевых и отхаркивающих средств в сети аптек

"ЗДРАВИА" Луганской Народной Республики препаратов позволяет определить наиболее эффективные препараты для контроля этих симптомов и улучшения качества жизни пациентов, проживающих на территории республики. Для предоставления пациентам Луганской Народной Республики выгодного для них выбора лекарственных препаратов, необходимо проанализировать их по таким критериям, как происхождение, лекарственная форма, производитель, назначение.

Материалы и методы. Анализ ассортимента противокашлевых лекарственных средств был проведен с использованием стандартных методов: группировки, сравнения, контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав ассортимент противокашлевых и отхаркивающих средств, было выявлено 19% лекарственных препаратов применяются при непродуктивном кашле (Эспа-нац, АЦЦ лонг, Флуимцуил, Бронхобос, Флюдитек, Эльмуцин, Гербион сироп первоцвета, Солодки сироп, Алтея сироп), 24% - при продуктивном (Либексин, Глаувент, Бронхолитин, Коделак нео, Панатус, Амбробене стоптусин, Омнитус), остальные 57% - при смешанном (Бромгексин, Аскорил, Амброксол, Бронхорус, Лазолван, Амбробене, Коделак бронхо, Амброгексал, Ренгалин, Таблетки от кашля, Гербион плющ, Гербион сироп исландского мха, Геделикс сироп, Стоптуссин фито, Стодаль, Эвкабал сироп, Проспан, Термопсиса сироп с солодкой, Бронхипрет, Доктор МОМ, Грудной эликсир).

Также было выявлено, что 46% лекарственных препаратов, применяемых при кашле, имеются в виде сиропа (Бронхобос, Флюдитек, Бромгексин, Аскорил, Бронхорус, Амброгексал, Амбробене, Коделак бронхо, Лазолван, Солодки сироп, Алтея сироп, Гербион плющ, Гербион сироп первоцвета, Гербион сироп исландского мха, Геделикс сироп, Стоптуссин фито, Стодаль, Эвкабал сироп, Проспан, Термопсиса сироп с солодкой, Бронхипрет, Доктор МОМ, Бронхолитин, Коделак нео, Панатус, Омнитус, Амброксол), 30% - в виде таблеток (Амбробене, Бромгексин, Амброгексал, Коделак бронхо, Лазолван, Аскорил, Амброксол, Ренгалин, Таблетки от кашля, Гербион плющ, Либексин, Глаувент, Бронхипрет, Коделак нео, Панатус, Амбробене стоптусин, Омнитус, Бронхорус), по 5% приходится на капли (Геделикс сироп, Грудной эликсир, Амбробене стоптусин), растворы (Лазолван, Амбробене, Ренгалин) и капсулы (Лазолван, Бронхобос, Эльмуцин) и по 3% - на пастилки (Доктор МОМ, Лазолван), шипучие таблетки (АЦЦ лонг, Флуимцуил) и порошки (Эспа-нац, Флуимцуил).

Из всех препаратов, предложенных данной фармацевтической сетью 58% приходится на препараты с синтетическим составом. Например, это такие препараты как, «Эспа-нац», «Флуимцуил», «Бронхобос», «Флюдитек», 42% имеют натуральный растительный состав - «Ренгалин», «Алтея сироп», «Геделикс сироп», «Доктор МОМ».

Лидирующий производитель препаратов при кашле, представленных в аптеках «ЗДРАВИА», является Россия - 32%, второе место занимает Германия - 19%, 11% приходится на Словению, 5% из аптечного ассортимента препаратов, применяемых при кашле, из Франции, Индии, Чешской республики, Болгарии, наименьше - 3% препаратов - из Италии, Швейцарии, Сербии, Венгрии, Боснии и Герцеговины, Польши.

95% аптечного ассортимента данной группы отпускаются без рецепта, и только 5% по рецепту врача.

Ценовая политика препаратов, применяемых при кашле, весьма разнообразна, однако она не превышает 1000 рублей. Самый дорогой препарат - Геделикс сироп (818 рублей). Самый дешевый - Грудной эликсир (21 рубль).

Выводы. Изучение показало, что аптеки сети «Здравия» предлагают широкий выбор лекарственных препаратов, что позволяет клиентам подобрать наиболее эффективные средства и получить необходимую помощь при лечении. В ассортименте аптек имеются как лекарства с достаточно широким спектром действия, так и специализированные препараты, направленные на конкретные виды кашля. Все лекарственные препараты имеют различную форму выпуска и состав, что позволяет выбрать наиболее подходящий вариант для конкретного случая кашля. В целом, работа аптек данной сети в этом направлении оценивается положительно.

Список литературы

1. «Классификация лекарственных средств» - пособие для практических занятий Луганск: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации - 2020.-67с. ["Classification of medicines" - a manual for practical training Lugansk: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lugansk State Medical University named after St. Luke" of the Ministry of Health of the Russian Federation -2020.-67p. (in Russ.)]

2. «Фармакология на ладонях» - Дроговоз С.М., Харьков: Министерство здравоохранения Украины Национальный Фармацевтический Университет 2007.-90 с. ["Pharmacology on the palms" - Drogovoz S.M., Kharkiv: Ministry of Health of Ukraine National Pharmaceutical University - 2007.-90 p. (in Russ.)]

3. <https://allmed.pro/>

КОБЗАРЬ И.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н.
**ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В
ЛЕЧЕНИИ ГРИППА И ОРВИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА
«МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ»**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Луганск
e-mail: vrall@mail.ru*

KOBZAR I.A., ZHELEZNAIA N.N.
**CONDUCTING A PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF
ANTIVIRAL DRUGS USED IN THE TREATMENT OF INFLUENZA
AND SARS USING THE «COST MINIMIZATION» METHOD**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lugansk
State Medical University named after St. Luke" of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Lugansk
e-mail: vrall@mail.ru*

Аннотация: Применение противовирусных препаратов имеет большую актуальность в связи с необходимостью борьбы с вирусными инфекциями, такими как грипп и ОРВИ. Эти препараты могут помочь сократить продолжительность и тяжесть заболевания, а также уменьшить вероятность его передачи другим людям. Противовирусные препараты по своей стоимости относятся к высокой ценовой категории. Оценка экономической эффективности применения противовирусных препаратов в лечении гриппа и ОРВИ методом "минимизации затрат" может не только помочь оптимизировать затраты на группу данных ЛП, но и улучшить доступность лечения для населения.

Abstract: The use of antiviral drugs is of great relevance due to the need to combat viral infections such as influenza and SARS. These drugs can help reduce the duration and severity of the disease, as well as reduce the likelihood of its transmission to other people. Antiviral drugs belong to a high price category by their cost. Evaluating the cost-effectiveness of the use of antiviral drugs in the treatment of influenza and ARVI using the "cost minimization" method can not only help optimize costs for a group of these drugs, but also improve the availability of treatment for the population.

Ключевые слова: противовирусные препараты, грипп, ОРВИ, метод "минимизации затрат", фармакоэкономический анализ, цена.

Keywords: antiviral drugs, influenza, ARVI, the method of "minimizing costs", pharmacoeconomical analysis, price.

Цель исследования. Противовирусные препараты играют важную роль в мире медицины, особенно в настоящее время, когда вирусные инфекции становятся все более распространенными и опасными. Они помогают предотвратить развитие болезни, снижают риск осложнений и способствуют быстрому выздоровлению людей. Фармакоэкономический анализ противовирусных препаратов, применяемых при лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), становится все более актуальным в современной медицинской практике. В условиях ограниченных бюджетных ресурсов и постоянного увеличения расходов на здравоохранение, метод "минимизации затрат" обретает особое значение. Проведение фармакоэкономического анализа позволяет оценить эффективность и экономическую целесообразность применения различных противовирусных препаратов. Путем сравнения затрат на лечение пациентов, получающих разные препараты, можно определить оптимальное сочетание цены и результативности лечения. Нашим объектом исследования стал ассортимент противовирусных ЛП в Луганской Народной Республике. Мы изучили насыщенность аптек препаратами данной группы и их разнообразие. Определили наименее затратные противовирусные препараты с помощью метода фармакоэкономического анализа «минимизации затрат». Проанализировали рост стоимости противовирусных лекарственных препаратов в период с 2019 по 2024 год.

Материалы и методы исследования. Данное исследование основано на анализе литературных источников, включая научные статьи, публикации и клинические исследования о противовирусных препаратах, их эффективности, безопасности, схеме применения и цене. Сбор фактической информации о доступных лекарственных препаратах для лечения гриппа и ОРВИ проводился в аптеках ЛНР. После сбора информации был проведен статистический анализ. Фармакоэкономическая оценка была проведена с использованием метода "минимизация затрат".

Результаты исследования и их обсуждение. Фармакоэкономическая оценка эффективности терапии позволяет выявить наиболее оптимальные схемы лечения с учетом эффективности, безопасности, совместимости лекарственного препарата и его стоимости. Нами был использован один из основных видов фармакоэкономической оценки – анализ «минимизации затрат». Цель данного анализа – определить, возможность снижения стоимости лечения лекарственными препаратами при условии их одинаковой эффективности и безопасности. В период исследования на фармацевтическом рынке Луганской Народной Республики было представлено 18 торговых наименований с противовирусной активностью в твердой лекарственной форме, разрешенные для применения с 10 лет, различной формы отпуска.

Поскольку многие пациенты подвержены влиянию рекламы и мнению окружающих людей, очень часто прибегают к самолечению, поэтому при выполнении работы в расчет брали только препараты безрецептурного отпуска.

Проведение фармакоэкономической оценки с использованием метода «минимизация затрат» позволило рассчитать стоимость курса лечения одного больного гриппом с учетом средней цены на препарат. Расчеты проводились с учетом следующих показателей: средняя стоимость препарата по республике, стоимость одного дня лечения, суточная стоимость применения препарата и стоимость курса лечения на одного больного. Для исследования выделили 8 наиболее популярных препаратов, которые пользуются спросом у покупателей, среди них: Арбидол максимум -809,00 руб, Амиксин -848,23 руб, Кагоцел – 890,83 руб, Ингавирин – 920,91 руб, Циклоферон -1507,96 руб, Цитовир-3–2132,35 руб, Эргоферон -660,26 руб, Римантадин 55,31 руб.

Исходя из расчета стоимости одного приема можно сделать вывод, что Римантадин, Эргоферон, Арбидол имеют наименьшую стоимость от 5,53 руб до 40,45руб, у препаратов Ингавирин, Циклоферон, Амиксин стоимость варьируется от 92,09 руб. до 141,37руб.

Проанализировав стоимость суточного приема определили, что минимальная стоимость у препаратов Римантадин, Ингавирин, Эргоферон от 9,10 руб до 99,03 руб. У препаратов Римантадин и Эргоферон стоимость лечения одного дня может отличаться, поскольку имеет сложную схему применения, но не превышает в среднем 100 руб.

Рассчитав стоимость курса лечения гриппа на одного больного получили следующие данные: препараты Римантадин – 49,78 руб, Цитовир-3 - 533,09 руб, Кагоцел – 534,50 руб, но при этом необходимо учитывать, что не смотря на низкую стоимость препарата Римантадин он эффективен только при лечении гриппа типа А. Лекарственные препараты Циклоферон – 603,18 руб, Эргоферон -660,26 руб имеют среднюю стоимость. Арбидол максимум – 809,00 руб, Амиксин 848,23 руб, Ингавирин -920,91руб имеют высокую стоимость.

Проанализировав динамику изменения цен на противовирусные лекарственные препараты за период с 2019 года по 2024 год, выявили что наибольший прирост в цене имеет препарат Ингавирин - 104,4%, средний прирост в цене имеют препараты Амиксин -70,21%, Арбидол максимум – 54,39%, Эргоферон – 57,21% и минимальный прирост у препаратов Кагоцел – 24,98%, Циклоферон – 25,81%. Соответственно с изменением ценовой политики на лекарственные препараты меняется стоимость курса лечения тем или иным препаратом.

Выводы. В ходе проделанной работы был выполнен весь перечень поставленных задач. Опираясь на всё вышесказанное, можно сделать вывод о том, что ассортимент противовирусных препаратов в ЛНР является

обширным и достаточным для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Метод «минимизации затрат» показал, что наиболее оптимальная стоимость курса лечения одного больного среди рассмотренных препаратов у Цитовира-3 фирмы ЦИТОМЕД Россия и составляет 533,09 руб, Препараты Циклоферон и Кагоцел за счёт оптимальной стоимости и удобной схемы лечения так же являются препаратами выбора у пациентов для лечения и профилактики Гриппа и ОРВИ. Среди представленных лекарственных препаратов Римантадин является наиболее дешёвым, но не пользуется большим спросом у населения, так как обладает узким терапевтическим эффектом.

Список литературы

1. Белаусов Ю.Б., А.В.Быков Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. Фарматека. 2003;3: 1029с. [Belausov Yu.B., A.V. Bykov Pharmacoeconomics: the optimal choice for formularies. Pharmateka. 2003;3: 1029s. (in Russ.)]
2. Дремова Н. Б. Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации. Человек и его здоровье. 2005;1: 62-76. [Dremova N.B. Development of marketing research methodology in pharmacy. Man and his health. 2005;1: 62–76. (in Russ.)]
3. Зайцев А.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика: Метод. рекомендации.-М., 2008, 38с. [Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Mironov M.B., Sinopalnikov A.I. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, treatment and prevention: Method. recommendations.-M., 2008, 38 (in Russ.)]
4. <https://www.vidal.ru/>

НЕНЯ Е.А., ЖЕЛЕЗНАЯ Н.Н.
**МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ КОМПРЕССИОННОГО БЕЛЬЯ, ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН У
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Луганск
e-mail: eliznenya@mail.ru*

NENYA E.A., ZHELEZNAIA N.N.
**MARKETING ANALYSIS COMPRESSION UNDERWEAR USED FOR
THE TREATMENT AND PREVENTION OF VENOUS DISEASES IN
PHARMACEUTICAL WORKERS OF THE LUHANSK PEOPLE'S
REPUBLIC**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lugansk
State Medical University named after St. Luke" of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Lugansk
e-mail: eliznenya@mail.ru*

Аннотация: Данные исследования позволят выяснить, насколько проблема венозных заболеваний актуальна для фармацевтических работников Луганской Народной Республики, а также изучить рынок компрессионного белья, используемого для профилактики и лечения венозных заболеваний.

Abstract: These studies will help to find out how the problem of venous diseases is relevant for pharmaceutical workers of the Luhansk People's Republic, as well as to study the market of compression underwear used for the prevention and treatment of venous diseases.

Ключевые слова: заболевания вен, венозная недостаточность, варикозное расширение вен, компрессионное бельё, компрессионный трикотаж

Keywords: venous diseases, venous insufficiency, varicose veins, compression underwear, compression knitwear

Цель исследования. Провести маркетинговый анализ фармацевтического рынка компрессионного белья, применяемого в комплексной терапии пациентов с варикозным расширением вен.

Материалы и методы исследования. Ситуационный и ассортиментный анализ, прайс-листы розничных фармацевтических организаций г. Луганск, анкетирование фармацевтических сотрудников.

Результаты исследования и их обсуждение. Заболевания вен – группа заболеваний, связанных с недостаточностью венозных клапанов. Наиболее распространенными заболеваниями является варикозное расширение вен, венозная недостаточность, телеангиоэктазии (чаще называемые сосудистыми «звёздочками»). В основе патогенеза данных заболеваний лежит механизм, связанный с повреждением стенок и клапанов вен; далее в патологический процесс вовлекается соединительная ткань мышечной оболочки сосудов. В результате наблюдается стойкое необратимое расширение и удлинение вен.

Данные заболевания являются профессиональными для провизоров и фармацевтов, т.к. большую часть рабочего времени им приходится проводить стоя. В результате стоячего положения мышцы ног не сокращаются и не расслабляются так, как должны при движении, сдавливая таким образом вены и приводя к отёчности и атрофии их тканей.

Симптоматика данных заболеваний довольно обширна. Чаще всего они проявляются болезненностью, отёчностью, покраснением либо цианотичностью, выпиранием стенок сосудов через мышечный слой.

С целью определения частоты встречаемости варикозных заболеваний у фармацевтов и провизоров нашей Республики было проведено анкетирование, в котором приняли участие 576 человек. 97,92% опрошенных составили женщины, а 2,08% - мужчины. Стаж работы до 10 лет имеют 4,17% респондентов, 10–15 лет – 26,74%, 15–25 лет – 51,74%, свыше 25 лет – 17,36%. Возраст анкетироваемых лиц: 20–25 лет – 4,86%, 26–35 лет – 14,93%, 36–45 лет – 65,5%, 46–55 лет – 17,71%.

Для прецизионной оценки проблемы заболеваний вен коллегам был предложен ряд вопросов, на которые им необходимо дать точный ответ.

На вопрос: «Как долго в течение рабочего дня Вы находитесь в одном положении?» были получены следующие ответы: 1) в течение всего дня я на ногах, а когда присяду, закидываю ногу на ногу – 68,40%, 2) Я постоянно сижу, вставая пару раз за день на "перекур" – 20,31%, 3) в течение рабочего дня сижу, но иногда делаю разминку – 0,87%, 4) моя работа не подразумевает длительных статических нагрузок – 10,42%.

На вопрос: «Ощущаете ли Вы боль, тяжесть, отёчность в ногах, особенно к концу рабочего дня?» опрошенные ответили следующим образом: 1) да, ноги беспокоят меня регулярно, и не только по вечерам - 45,83%, 2) к концу дня ноги "гудят", но я считаю, что это просто усталость – 50,69%, 3) изредка тянет икроножные мышцы, чувствую тяжесть – 2,95%, 4) никаких неприятных ощущений не испытываю – 0,52%.

Страдают заболеваниями вен, такими как варикозное расширение вен, тромбоз, венозная недостаточность 36,98% опрошенных; не имеют данной проблемы 41,50%; не обследовались по поводу данных заболеваний 63,02% лиц.

Венотонизирующие и венопротекторные лекарственные препараты для лечения и профилактики патологий вен принимают 43,23% анкетированных, не применяют данные препараты 56,77%.

Данный опрос позволил выявить, что более трети анкетированных специалистов страдают венозными заболеваниями, однако только менее половины предпринимают попытки лечения.

Как известно, самыми эффективными методами борьбы с венозной недостаточностью является приём лекарственных средств из группы ангиопротекторов и коррективка образа жизни. Также немалая роль в терапии отводится компрессионному белью, которое не даёт крови «застояться» в нижних конечностях.

Компрессионное бельё – это специальный вид трикотажа, созданный для обеспечения давления на определенные участки тела с целью улучшения кровообращения и снижения отеков. Бельё делится на 4 класса: 1-й (компрессия 18-21 мм рт. ст.) – для людей с начальными признаками варикозной болезни; 2-й (компрессия 22-32 мм рт. ст.) – сужает расширенные вены, укрепляет их стенки, препятствует формированию отеков; 3-й (компрессия 33-46 мм рт. ст.) – для людей с осложнённой хронической венозной недостаточностью; 4-й (компрессия 47 мм рт. ст. и более) – показан при нарушениях лимфотока, «слоновьей болезни», тромбозах глубоких вен.

Компрессионный трикотаж имеет ряд преимуществ: отсутствуют сложности при использовании, простота и удобство обслуживания, обеспечивается правильная физиологическая компрессия, на коже не остаются следы, отличаются хорошим лечебным эффектом, срок использования (при правильной эксплуатации) до 12 месяцев ежедневной носки. Однако имеются и недостатки: бельё не способно зафиксировать суставы при травмах, необходим индивидуальный подбор изделий, относительно высокая стоимость.

В аптеках Республики, принявших участие в исследовании, был проведён анализ 177 компрессионных изделий.

Данную группу товаров по большей части составляют чулки – 68,36%, на втором месте находятся гольфы, составляющие 28,81% рынка, колготы занимают 2,82% рынка.

1-й класс компрессии представляют 15,79% изделий, 2-й класс – 71,71%, 3-й класс – 12,50%. 3-й класс в наличии в существенно меньшем количестве, чем 1-й и 2-й классы, а 4-й не представлен вовсе по причине того, вероятно, что эти классы трикотажа оказывают существенное давление на стенки сосудов и могут быть использованы только по рецепту врача.

Фармацевтический рынок компрессионного белья представлен 14-ю производителями, как отечественными, так и зарубежными. Среди отечественных фирм самыми популярными являются «Центр Компресс» –

33,33%, «ЛПП Фарм» – 7,91%, «Эласма» – 3,39%, «Алком» – 2,26%, «Полезьа» – 1,69%. Зарубежного производителя представляют компании «Ergoforma» – 18,08%, «Filorosso» – 16,95%, «Tonus Elast» – 7,91%, «B. Well» – 3,39%, «Orto» – 1,69%, «Varisan» и «Luoma Idealista» занимают по 1,13% рынка, а «Venoteks» и «Artemis» по 0,56% рынка.

Цена белья довольно широко варьируется, в первую очередь, в зависимости от вида изделий. Это вполне обусловлено тем, что разные виды изделий имеют разный спектр показаний к применению. Если гольфы применяются только на икроножную область и чаще всего только на одну пораженную конечность, чулки – на область до бедра и также возможно применение только на одну ногу, то колготы захватывают весь пояс конечностей, паховую и частично брюшную области, оказывая таким образом более комплексное воздействие. Минимальная цена на гольфы составляет 185 руб., максимальная – 2225 руб., средняя стоимость равна 1001,5 руб. Самые дешевые чулки можно приобрести за 300 руб., цена самых дорогих – 4500 руб., средняя стоимость изделий составляет 1307,8 руб. Минимальная стоимость колгот – 1800 руб., максимальная – 4800 руб., средняя цена на изделия составляет 3213,75 руб.

Выводы. Проведённые исследования позволили выявить актуальность проблемы варикозного расширения вен у провизоров и фармацевтов. Одну из ключевых ролей в лечении и профилактике данных заболеваний занимает правильный подбор компрессионного белья. Широкий выбор вида изделия, класса компрессии, производителя, а также приемлемая цена позволяют подобрать товар, который подойдёт любому человеку, столкнувшемуся с данной проблемой.

Список литературы

1. Аверьянов М. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: учебное пособие / М.Ю. Аверьянов, С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов. - Н. Новгород. ФГУИПП "Нижеполиграф", 2002. - 124 с. [Averyanov M. Yu. Chronic diseases of the veins of the lower extremities: a textbook / M.Yu. Averyanov, S.G. Izmailov, G.A. Izmailov. - N. Novgorod. FSUIPP "Nizhpoligraf", 2002. - 124 (in Russ.)]
2. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А. и др. Диагностика и лечение тромбозов поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. Флебология. 2019; 13 (2): 78-97с. [Stoiko Yu.M., Kiriyenko A.I., Ilyukhin E.A. and others. Diagnosis and treatment of thrombophlebitis of the superficial veins of the extremities. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. Phlebology. 2019; 13 (2): 78-97 (in Russ.)]
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А. Эффективность местных лекарственных форм в лечении пациентов с хроническими заболеваниями

вен. Флебология. 2021; 15 (4): 290с. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A. The effectiveness of local dosage forms in the treatment of patients with chronic venous diseases. Phlebology. 2021; 15 (4): 290 (in Russ.)]

ПОМЫТКИНА Т.Е., ООРЖАК С.О., БЕЛОВ Д.А.
**ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: docentpom@mail.ru*

ПОМУТКИНА Т.Е., OORZHAK S.O., BELOV D.A.
**PROVIDING THE POPULATION WITH MEDICINES
FOR HYPERTENSION DISEASE**

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: docentpom@mail.ru*

Аннотация: В данной статье рассматриваются теоретические основы артериальной гипертензии, и проводится анализ лекарственных средств, входящих в список льготных лекарственных препаратов при данном заболевании.

Abstract: This article discusses the theoretical foundations of arterial hypertension and analyzes medications included in the list of preferential medications for this disease.

Ключевые слова: лекарственные средства, артериальная гипертензия, льготные лекарственные препараты.

Keywords: medicines, arterial hypertension, preferential medications.

Цель исследования: изучить теоретические основы гипертонической болезни, провести анализ лекарственных средств, входящих в список льготных лекарственных препаратов при данном заболевании.

Материалы и методы исследования:

Изучение и анализ научной медицинской литературы по данной теме. В качестве источников были использованы следующие интернет-ресурсы: распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р, информационный международный портал «E-library», рубрикатор клинических рекомендаций и государственный реестр лекарственных средств РФ.

Результаты исследование и их обсуждение.

В Кузбассе насчитано более 80 тыс. человек, которые имеют болезни системы кровообращения. Кемеровская область из регионального бюджета

2023 году выделила 5 млрд. рублей на льготное лекарственное обеспечение данной группы населения [2, 3].

Гипертоническая болезнь (ГБ) – хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления (АД), не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (АГ) (симптоматических). АГ – синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД:

- возраст – увеличение возраста ассоциировано с повышением частоты АГ и уровня АД (прежде всего систолического);
- избыточная масса тела и ожирение способствуют повышению АД;
- наследственная предрасположенность – повышение АД встречается приблизительно в 2 раза чаще среди лиц, у которых один или оба родителя имели АГ.
- избыточное потребление натрия (> 5 г/день);
- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамия [2].

Артериальная гипертензия разделяется на три степени:

- I степень (легкая) — уровень АД составляет 140–159/90–99 мм. рт. ст.
- II степень (умеренная) — уровень АД составляет 160–179/100–109 мм. рт. ст.
- III степень (тяжелая) — уровень АД составляет 180/110 мм. рт. ст. и выше [2, 19с.].

Стадии гипертонической болезни:

- Стадия I устанавливается при отсутствии поражения органов-мишеней и сочетанных (ассоциированных) заболеваний.
- Стадия II присваивается при наличии бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с АГ, и/или ХБП С3 (СКФ 30–59 мл/мин), и/или СД без поражения органов-мишеней, и предполагает отсутствие сочетанных (ассоциированных) заболеваний.
- Стадия III устанавливается при наличии сочетанных (ассоциированных) заболеваний, в том числе ХБП С4–С5 стадии, и/или СД с поражением органов-мишеней. СД рассматривается как дополнительное состояние, усугубляющее риск [1].

В большинстве случаев АД повышается бессимптомно, и АГ обнаруживают лишь в ходе объективного исследования пациента. В тех случаях, когда жалобы есть, они неспецифичны (головная боль, головокружение, сердцебиение и т.д.). При симптоматической гипертензии жалобы обусловлены основным заболеванием:

Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики»

- Синдром обструктивного апноэ во сне: храп, головная боль по утрам, сонливость в дневное время, нарушение памяти, внимания, неполноценный ночной сон;
- Первичный гиперальдостеронизм: мышечная слабость, полиурия, полидипсия, запоры;
- Феохромоцитома: пароксизмальная АГ, головная боль, профузная потливость, сердцебиение, лабильное повышение АД, ортостатическая гипотония;
- Синдром Иценко–Кушинга: лунообразное лицо, плетора, жировой горбик, гирсутизм, центральное ожирение, атрофия кожи, багровые стрии, синяки, нарушения углеводного обмена;
- Заболевания щитовидной железы: симптомы тиреотоксикоза или гипотиреоза;
- Коарктация аорты: головная боль, холодные конечности, боль в ногах при физических нагрузках, носовые кровотечения [2].

Диагностика АГ включает следующие этапы:

1. выяснение жалоб и сбор анамнеза; повторные измерения АД;
2. объективное обследование;
3. лабораторно-инструментальные методы исследования: рутинные на первом этапе и сложные — на втором этапе обследования (по показаниям);
4. исключение вторичных (симптоматических) АГ при необходимости;
5. оценка общего сердечно-сосудистого риска [1].

Клинические рекомендации по артериальной гипертензии делят терапию на несколько ступеней. Первая ступень (начальная терапия) включает назначение 2-х антигипертензивных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антигонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) + блокаторы кальциевых каналов (БКК) или диуретик. Вторая ступень уже рекомендует назначение тройной комбинации: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антигонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) + блокаторы кальциевых каналов (БКК) + диуретик. Третья ступень является заключительной и на данном этапе назначают терапию из 2 ступени и добавляют спиронолактон 25–50 мг/сут или других диуретиков, α -адреноблокаторов (α -АБ) или β -адреноблокаторов (β -АБ) [5].

Согласно распоряжению Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», при ГБ были отнесены следующие группы лекарств:

1. Антиадренергические средства центрального действия (метилдопа, агонисты имидазолиновых рецепторов – клонидин, моксинидин)
2. Антиадренергические средства периферического действия (альфа-адреноблокаторы – доксазозин, урапидил)
3. Диуретики (тиазиды – гидрохлоротиазид, тиазидоподобные диуретики: сульфонамиды- индапамид; "петлевые" диуретики-фуросемид; антагонисты альдостерона – спиронолактон)
4. Бета-адреноблокаторы (неселективные - пропранолол, соталол; селективные бета-адреноблокаторы – ателолол, бисопролол, метопролол)
5. Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина- амлодипин, нимодипин, нифедипин; производные фенилалкиламина- верапамил)
6. Ингибиторы АПФ (каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, эналаприл)
7. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан)
8. Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатин, симвастатин; фибраты-фенофибрат; другие гиполипидемические средства- алирокумаб, эволокумаб) [4].

Выводы. Гипертоническая болезнь в современном мире очень распространенное заболевание и теоретически основы данного заболевания необходимо знать не только медицинским работникам, но и пациентам. Необходимо знать перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи при гипертонической болезни. Данные лекарственные препараты льготной группы пациент, с подтвержденным диагнозом артериальной гипертонии, может получать бесплатно.

Список литературы

1. Артериальная гипертензия : Учебное пособие / Под ред. А.Л. Сыркина, М.Г. Глезер. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021. — 88 с. URL: Arterialnaya_gipertenzia.pdf (дата обращения 13.05.2024)
2. Заболеваемость населения России по основным классам болезней по годам (Таблица) [Электронный ресурс]. URL : <https://infotables.ru/statistika/72-obrazovanie-i-zdravookhranenie-v-rossii/795-zabolevaemost-naseleniya-rossii> (дата обращения 11.05.2024)
3. Здравоохранение в России 2023 : сборник Росстата [Электронный ресурс]. URL : <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата обращения 11.05.2024)

4. Распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс]. URL : https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения 11.05.2024)

5. Слободенюк Е. В., Дьяченко С. В. Анализ лекарственного обеспечения льготной категории пациентов с диагнозом «артериальная гипертензия» // Дальневосточный медицинский журнал. 2007. № 2. С. 53–55.

**ПОМЫТКИНА Т.Е., ЯДЫКИНА К.М., ДЕМИДОВИЧ А.Е.
ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

*Кафедра поликлинической терапии,
последипломной подготовки и сестринского дела
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
e-mail: docentpom@mail.ru*

**POMYTKINA T.E., YADYKINA K.M., DEMIDOVICH A.E.
PROVIDING THE POPULATION WITH MEDICINES FOR
DIABETES MELLITUS**

*Department of Polyclinic Therapy, postgraduate training and nursing
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: docentpom@mail.ru*

Аннотация: В данной статье рассматриваются теоретические аспекты обеспечения населения лекарственными препаратами при сахарном диабете. В статье также приводится статистика по Кемеровской области обеспечения данными лекарственными средствами.

Ключевые слова: лекарственные средства, обеспечения, сахарный диабет, статистика.

Abstract: This article discusses the theoretical aspects of providing the population with medications for diabetes mellitus. The article also provides statistics on the supply of these medicines in the Kemerovo region.

Keywords: medicines, supplies, diabetes mellitus, statistics.

Цель исследования: изучить обеспеченность лекарственными средствами населения при сахарном диабете.

Материалы и методы исследования:

Изучение и анализ научной медицинской литературы. В качестве источников были использованы следующие интернет-ресурсы: распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р, информационный международный портал «PubMed», рубрикатор клинических рекомендаций и государственный реестр лекарственных средств РФ.

Результаты исследование и их обсуждение.

Согласно распоряжению Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», которое дает нам необходимый список льготных препаратов при сахарном диабете были отнесены следующие группы лекарств:

1. Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения (инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин лизпро, инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)).

2. Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги для инъекционного введения (инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)).

3. Инсулины средней продолжительности действия или длительного действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия для инъекционного введения (инсулин аспарт двухфазный, инсулин деглудек + инсулин аспарт, инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный), инсулин лизпро двухфазный).

4. Инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения (инсулин гларгин, инсулин гларгин + ликсисенатид, инсулин деглудек, инсулин детемир).

5. Гипогликемические препараты, такие как бигуаниды (метформин); производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (алоглиптин, вилдаглиптин и др.); аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (дулаглутид, ликсисенатид и др.); ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (дапаглифлозин, ипраглифлозин, эмпаглифлозин и др.); другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов (репаглинид) [1, 7-9].

На обеспечение жителей Кузбасса льготными лекарствами в 2023 году направлено 3,6 млрд рублей. Более 72 тыс. кузбассовцев имеют право на льготное лекарственное обеспечение за счет средств федерального бюджета, на приобретение медикаментов для них предусмотрено 1,1 млрд рублей. Более 178

тыс. человек обеспечиваются лекарственными препаратами за счет региона, для этого из областного бюджета выделено почти 2,5 млрд рублей [2].

Нарушения углеводного обмена зарегистрированы у 3,1 % жителей Кузбасса и составляют 80 765 случаев. Основную долю больных составляют лица с СД 2 типа — 74 632 случая (2,8%), с СД 1 типа — 4 463 случаев (0,17%), гестационный СД -171 (0,005%), другие типы СД -152 (0,004). На обеспечения льготными лекарственными средствами для лечения сахарного диабета было выделено почти 10 млн рублей [3, 19].

При нарушении углеводного обмена, а именно сахарного диабета, льготные лекарственные средства поставляют в разные города Кемеровской области, районы и деревни. Эти препараты считаются жизненно необходимыми, и в основном населения их получает бесплатно в полном объеме. Самыми востребованными из лекарственных средств при сахарном диабете являются инсулины и метформин. Именно на них идет основной упор при закупке льготных лекарственных препаратов.

Для удобства пациентом открываются новые льготные аптеки, чтобы не было необходимости ехать за лекарственными средствами на другой конец города, района. Льготные аптечные пункты открываются поблизости к лечебно-профилактическим учреждениям, чтобы сразу после посещения лечащего врача можно было взять лекарственные препараты и незамедлительно начинать или продолжать лечение.

Выводы. В заключение, хотелось бы сказать, что статистика Кемеровской области показывает востребованность в льготных лекарственных препаратах для лечения сахарного диабета. Обеспечения ими проходит в полном объеме, всех граждан Кемеровской области, нуждающихся в данных препаратах. Самыми востребованными льготными препаратами при сахарном диабете являются инсулины и метформин, так как они относятся к первой линии терапии при сахарном диабете 1 и 2 типов.

Список литературы

1. Распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 26 апреля 2024 года)

2. Средства на льготные лекарства для жителей Кузбасса увеличат до 3,6 млрд рублей. URL: <https://tass.ru/v-strane/18189073> (дата обращения: 26 апреля 2024 года)

3. Эпидемиология сахарного диабета в Кемеровской области по данным по данным федерального регистра сахарного диабета: статус 2022 год // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение :

сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 года. – М., 2023. – 302 с.

РЯБОВА Е. И., СКРЕБЦОВА Н.А., КНЫШ О.И.
**ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**
Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень
e-mail: ryabova_72@mail.ru

RYABOVA E.I., SKREBTSOVA N.A., KNYSH O.I.
**ON THE RELEVANCE OF MEDICINE PROVISION TO THE
POPULATION OF RURAL AREAS OF THE TYUMEN REGION**
Tyumen State Medical University, Tyumen
e-mail: ryabova_72@mail.ru

Аннотация: В статье рассмотрены актуальные вопросы обеспечения товарами аптечного ассортимента жителей сельских населенных пунктов, в которых отсутствуют аптеки. Проанализированы проблемы осуществления розничной торговли медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов.

Abstract: The article discusses current issues of providing pharmaceutical products to residents of rural settlements where there are no pharmacies. The problems of retail trade by medical workers in feldsher-midwife stations are analyzed.

Ключевые слова: сельское население, фельдшерско-акушерский пункт, лекарственный препарат, ассортимент, фармацевтическая помощь, лекарственное обеспечение.

Keywords: rural population, first aid station, medicine, assortment, pharmaceutical care, drug supply.

Цель исследования. Выявить пути совершенствования лекарственного обеспечения жителей сельских населенных пунктов через обособленные подразделения медицинских организаций (фельдшерские и фельдшерско-акушерские пункты).

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования являлись данные статистических сборников, электронные товарные накладные. Применялся контент-анализ, сравнительный и графический анализ.

Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики»

Результаты исследования и их обсуждение. Тюменская область (ТО) является быстроразвивающимся регионом с площадью территории (без автономных округов) 160,1 тыс. км². В рамках муниципально-территориального устройства на территории создано 6 городских округов, 20 районов, в том числе 273 сельских поселения. Плотность населения ТО составляет 10,0 чел./кв. км (данные на 01.01.2024). Общая численность населения 1 616,6 млн. человек. За последние два года прирост численности населения составил 64,45 тыс. чел. (или 5%). В структуре населения более 20% составляют сельские жители, проживающие в отдаленных районах, в которых медицинскую помощь оказывают медицинские работники со средним образованием на фельдшерско-акушерских пунктах (ФАПах). Эти же специалисты осуществляют реализацию населению товаров аптечного ассортимента (ТАА). В составе ТО выделено 22 сельских района, в которых функционирует свыше 650 ФАПов, большинство которых получили право на розничную торговлю лекарственными препаратами (ЛП).

Доступность медицинской и фармацевтической помощи населению сельских районов продолжает оставаться актуальной проблемой. В современной литературе отмечается, что жителям села до сих пор не гарантируется в полном объеме качественная и полная медицинская помощь [1,2,3]. Это связано с такими факторами как, отсутствие в отдаленных районах аптечных организаций, низкая транспортная доступность, слабая связь с медицинскими и фармацевтическими организациями, преобладание пожилого населения с низкими доходами. Ряд ФАПов не имеет полного набора помещений и оборудования для обеспечения требований к хранению и отпуску ЛП и других ТАА. Не всегда достаточной является профессиональная подготовка медицинских специалистов в части розничной продажи аптечных товаров. Важным моментом для осуществления ФАПами фармацевтической деятельности является наличие в их штате работников, имеющих медицинское образование, сертификат специалиста и дополнительное профессиональное образование в части розничной торговли лекарственными препаратами.

Актуальной проблемой является формирование ассортимента ЛП и других аптечных товаров для реализации на ФАПах. Нормативно-правовое регулирование деятельности в части формирования аптечного ассортимента для розничной торговли структурными подразделениями медицинских организаций на федеральном уровне отсутствует. В Тюменской области приказом Департамента здравоохранения от 27.10.2010 №174 был принят нормативный перечень ЛП для реализации на ФАПах, состоящий из 145 торговых наименований, 119 международных непатентованных наименований по 43 фармако-терапевтическим группам. Перечень носил рекомендательный характер и в связи с новыми подходами к обеспечению населения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными препаратами (ЖНВ ЛП) утратил актуальность.

Анализ структуры реального ассортимента за последние 3 года на ФАПах трех крупнейших районов области показал следующее: ЛП в общем объеме товарооборота составляют 78%, медицинские изделия – 7%, БАДы – 6%, прочие товары – 9%. Среди ЛП наиболее широко представлены препараты, применяемые для лечения заболеваний дыхательной системы, пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой и нервной системы, что связано с реальными показателями заболеваемости по ТО. В ассортименте преобладают отечественные препараты безрецептурного отпуска. Вероятно, что фельдшеры при формировании заявки на ЛП ориентируются на уровень заболеваемости и повседневный спрос населения в недорогих препаратах для самолечения.

В настоящее время необходимо пересмотреть ассортиментный перечень товаров аптечного ассортимента для ФАПов по структуре и количеству позиций в сторону его расширения. Перечень должен соответствовать видам и объему медицинской помощи, оказываемой на ФАПах, с учетом стандартов оказания медицинской помощи. Кроме того, в перечень обязательно должны включаться лекарственные средства из актуализированного федерального перечня ЖНВ ЛП. Перечень ЛП должен соответствовать характеру и численности населения, учитывать половозрастную структуру, наличие инвалидов и лиц, имеющих право на бесплатное лекарственное обеспечение.

Для дальнейшего повышения физической доступности медицинской и фармацевтической помощи населению сельских районов области необходимы следующие мероприятия:

- совершенствование нормативно-правового регулирования розничной продажи аптечных товаров на ФАПах;
- усиление взаимосвязей медицинских и фармацевтических работников, обслуживающих сельское население;
- разработка в аптечной организации системы изучения спроса, потребности, планирование доставки аптечных товаров на ФАПы;
- ритмичность поставки аптечных товаров на ФАПы;
- формирование доступных цен на ЛП (с учетом платежеспособности сельского населения);
- укрепление материально-технической базы лицензированных ФАПов;
- повышение профессиональной подготовки специалистов ФАПов в части розничной продажи ЛП и других аптечных товаров.

Выводы. Для совершенствования лекарственного обеспечения сельского населения необходимо усиление контроля за хранением ЛП и других аптечных товаров, соблюдением правил отпуска, содержание торгового оборудования, проведение систематического анализа

товароведческих показателей деятельности ФАП (ассортимент, товароборот, товарный запас). Пересмотр ассортиментного перечня ЛП и прочих товаров для ФАПов по структуре и количеству позиций в сторону его увеличения, а также разработка стандарта лекарственного обслуживания населения на ФАП.

Список литературы

1. Дроздецкая О.А., Гаврилина Н.И., Гацан В.В. Обеспечение доступности лекарственной помощи населению удаленных территорий // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12179> (дата обращения: 23.04.2024).

2. Колесниченко Р. В. Территориальная доступность лекарственной помощи населению сельской местности (на примере Приморского края)//Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2013. – №.3 (74).

3. Пономарев Г.А., Андрианова Г.Н. Факторы, определяющие доступность лекарственной помощи населению // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. [Электронный ресурс], Екатеринбург, 9–10 апреля.

СЕМИКОВА К.Н., ЩЕДРИНА А.А., КРЫЛОВА О.В.
**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАКРОСРЕДЫ НА ТАРГЕТНУЮ И
ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА**

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва
e-mail: rsmu@rsmu.ru*

SEMIKOVA K.N., SHCHEDRINA A.A., KRYLOVA O.V.
**ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE EXTERNAL
ENVIRONMENT ON TARGETED AND TRADITIONAL THERAPY OF
CYSTIC FIBROSIS**

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
e-mail: rsmu@rsmu.ru*

Аннотация. Проведена оценка влияния экономической, социальной и политической составляющих макросреды на таргетную и традиционную терапии кистозного фиброза, а также выявлены взаимосвязи основных факторов. Экономические показатели имеют положительную динамику, что улучшает качество жизни больных; регистрация отечественного дженерика позволила сократить расходы на государственную закупку.

Abstract. The impact of the economic, social and political components of the external environment on targeted and traditional cystic fibrosis therapy was assessed, and the interrelationships of the main factors were revealed. Economic indicators have positive dynamics, which improves the quality of life of patients; registration of a domestic generic drug has reduced public procurement costs.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, таргетная терапия, традиционная терапия, влияние макросреды

Keywords: cystic fibrosis, targeted therapy, traditional therapy, external environmental influences

Муковисцидоз (МВ) – наследственное хроническое заболевание, которое характеризуется нарушением работы экзокринных желез, что наиболее сильно отражается на дыхательной и пищеварительной системах. Медикаментозное лечение представлено двумя видами терапий: традиционной и таргетной.

Традиционная терапия носит симптоматический характер и направлена на поддержание работы органов, функция которых пострадала в результате нарушений на генном уровне. В связи с этим она включает множество разнонаправленных средств лечения для одного больного. Данная терапия была единственной до 2016 года, когда с развитием генной инженерии получила распространение таргетная терапия.

Препараты таргетной терапии воздействуют на причину болезни, подавляя механизмы её развития. МВ развивается в результате мутации гена, который отвечает за функцию белка CFTR. Существует большая вариация мутаций гена, соответственно, есть столько же мишеней, для воздействия на каждую из которых требуется специфическое вещество. На данный момент применяется несколько препаратов, работающих в отношении самых распространенных мутаций [3].

Заболевание оценивается как социально значимое, оно оказывает влияние на гуманитарную составляющую общественного здоровья и на ресурсы системы здравоохранения. Кистозный фиброз входит в перечень высокочрезвычайных заболеваний и большая часть финансирования закупок лекарственных препаратов происходит за счет государства.

Наличие различных подходов к лечению требует сравнения двух терапий и оценку влияния основных составляющих макросреды, так как, согласно последним данным Реестра пациентов Европейского общества по муковисцидозу (ECFSPR), за период 2017–2021 гг. численность больных МВ по России увеличилась на 17,6%.

Цель исследования. Оценка влияния макросреды на таргетную и традиционную терапии МВ и выявление взаимосвязи основных факторов.

Материалы и методы. Был проведен анализ влияния факторов макросреды на две терапии по социальной, экономической и политической составляющим. Данные составляющие наиболее значимые, поскольку МВ требует лечения в течение всей жизни, и является заболеванием, терапии которого по большей части или полностью финансируются государством. Были использованы данные регистра больных муковисцидозом, Федеральной службы государственной статистики, ECFSPR, а также Постановления Правительства РФ №682 (от 17.10.2007 г.) и №1416 (от 26.11.2018 г.).

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного анализа были выделены составляющие, которые оказывают наибольшее влияние на таргетную и традиционную терапии – экономическая, социальная и политическая.

Лекарственное обеспечение осуществляется за счет госпрограммы «14 высокочрезвычайных нозологий», региональных бюджетов, пациента или благотворительных фондов.

Экономическая составляющая макросреды включает в себя следующие показатели:

1) Оказание социальной помощи региональным льготникам. Показатель динамики = -41,59% (отрицательный). Наблюдается резкое снижение расходования средств территориальных фондов ОМС на оказание социальной помощи региональным льготникам с 2017 по 2020 гг. Это связано с тем, что в регионах сложнее оказать социальную помощь из-за труднодоступности данной части населения.

2) Финансирование территориальной программы ОМС. Показатель динамики = 69,59% (положительный). В период 2013–2020 гг. наблюдается устойчивый рост расходования средств территориальных фондов ОМС. Это связано с тем, что она пополняется новациями, предоставляющими гражданам новые возможности при получении медицинской помощи. В нее регулярно добавляются новые современные высокотехнологичные методы лечения.

3) Обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации. Показатель динамики = 81,80% (положительный). С 2014 года по 2020 год наблюдается увеличение поступления и расходования средств фонда социального страхования РФ на обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации. Это связано с тем, что финансирование госпрограммы «Доступная среда» увеличивается.

4) Оказание социальной помощи отдельным категориям граждан в части оплаты санаторно-курортного лечения, а также проезда на междугородном транспорте к месту лечения и обратно. Показатель динамики = 30,62% (положительный). Это связано со стратегией развития санаторно-курортного комплекса РФ до 2025 года, которая нацелена на создание современного санаторно-курортного комплекса и повышение доступности данного вида лечения.

5) По России насчитывается 8 фондов и благотворительных организаций, которые обеспечивают пациентов препаратами таргетной терапии. По результатам финансовой отчетности у фонда «Тепло сердец» с 2018 по 2021 года количество поступивших средств увеличилось на 611,56% [4]. «Круг добра» по результатам 2022 года затратил на закупку зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП) 40176253,47 руб., на закупку незарегистрированных ЛП – 20636197,33 руб [1].

Политическая составляющая макросреды включает в себя:

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» – МВ включен в программу по неонатальному скринингу;

2. Программа «14 высокочатратных нозологий», выполняемая в рамках Постановления Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. N 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, ...";

3. Стратегия развития отрасли «ФАРМА 2030». Ключевая линия реализации – импортозамещение. Дорназа альфа до 2019 года была представлена под торговым наименованием «Пульмозим». На данный момент «Пульмозим» заменен на отечественный дженерик «Тигераза»;

4. Приказ МЗ от 6 августа 2021 года N 835н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при кистозном фиброзе...»;

5. Постановление Правительства РФ от 17 октября 2007 года №682 «О централизованной закупке лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом...» – обеспечивает формирование заявок на поставку Трикафта, Оркамби, Калидеко с учетом потребности и ведение базы данных лиц;

6. Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»;

7. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз» МЗ РФ от 03.09.2021.

На данный момент МВ является неизлечимым заболеванием, которое требует поддерживающего лечения в течение всей жизни. Согласно Клиническим рекомендациям была составлена схема для оценки влияния базисных составляющих лечения на качество жизни пациента (Таблица 1).

Таблица 1. Схема базового лечения больного муковисцидозом в рамках традиционной терапии.

Составляющая лечения	Кратность приема	Особенности	Оценка влияния на качество жизни
Дорназа альфа, муколитик	2,5 мг 1-2 раза сутки, ежедневно по 10-15 мин; без перерывов; в фиксированное время суток; не позже, чем за 2ч до сна	Ингаляционно с помощью джет-небулайзера с компрессором; Хранится в холодильнике; После ингаляции необходима кинезиотерапия – специальные упражнения для отхождения разжиженной мокроты, 30-60 мин	Неудобство и частота приема, чувствительность лекарственного препарата к температуре – не портативный, необходимо специальное устройство для распыления
Ипратропия бромид, бронхолитик	Применяется каждый раз перед ингаляцией муколитика	Ингаляционно с помощью небулайзера; дозу предварительно смешивают с 0,9% раствором хлорида натрия	Неудобство и частота приема
Панкреатин, пищеварительный фермент	10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки, внутрь с каждым приемом пищи	–	Требуется применение большого количества препарата, приблизительно 1 упаковка Креон №20, 10 000 ЕД в день на ребенка 13 лет

Витамины Д, Е, А1, К, бета-каротин, Са	Суточные дозы зависят от возраста, все в виде капель, кроме вит. А1 и К (драже, таблетки); ежедневно	Из-за вариабельности дозировок разных витаминов и минералов их прием в виде поливитаминного средства затруднен	Требуется применение большого количества витаминов и минералов по отдельности
Высококалорийная диета	Сильно зависит от возраста больного	Суточное потребление калорий у больных МВ увеличен до 120-150% по сравнению с нормами по возрасту. Это связано с постоянными большими затратами на борьбу с воспалением и остальными проявлениями МВ	Данный режим затруднительно держать под контролем постоянно. Употреблять норму калорий с оптимальным содержанием БЖУ трудно даже здоровому человеку

Данная схема не учитывает возникновения осложнений, которые случаются периодически. Например, особенно часто присоединяется бактериальная инфекция, и количество лекарственных препаратов увеличивается в разы за счет антибиотикотерапии.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ежедневный прием муколитика и бронхолитика значительно ограничивает и снижает качество жизни больных за счет необходимости использования специального устройства для распыления лекарственных средств, соблюдения специального температурного режима хранения, выполнения кинезиотерапии после ингаляций, соблюдения фиксированного режима приема и за счет необходимости выделения достаточного количества времени на выполнение всех манипуляций. Также постоянный прием ферментов, витаминов по отдельности и соблюдение диеты с повышенной калорийностью могут изнурять и ограничивать больного.

Также был проведен сравнительный анализ затрат на две терапии, в результате которого было выявлено, что средняя стоимость лечения 17 летнего ребенка (старше 12 лет) в рамках традиционной терапии составила около 1,63 млн руб в год, исходя из затрат на базовое лечение и терапию инфекций [5]. Стоимость таргетной терапии – около 20 млн рублей в год [2].

Выводы. Таким образом, были определены составляющие макросреды, которые оказывают наибольшее влияние на обе терапии — экономическая, социальная и политическая. Были выявлены следующие взаимосвязи: в связи с тем, что большая часть экономических показателей имеет положительную динамику, то и качество жизни пациентов, больных муковисцидозом, улучшается; с увеличением доходов фондов появилась возможность закупать больше препаратов для таргетной терапии, что уменьшило количество трансплантаций легких, число госпитализаций, а

продолжительность жизни больных кистозным фиброзом возросла; регистрация отечественного дженерика позволила сократить расходы на государственную закупку зарубежной дорназы альфа.

Список литературы

1. Годовые отчеты фонда // Фонд Круг Добра URL: <https://xn--80abfdb8athfre5ah.xn--p1ai/> (дата обращения: 15.03.2024).
2. Как получить таргетную терапию при муковисцидозе. Личный опыт пациента. // Острова благотворительный фонд URL: <https://ostrovaru.com/> (дата обращения: 15.03.2024).
3. Методические рекомендации по таргетной терапии кистозного фиброза 2023 года // Благотворительный фонд «Острова» URL: <https://ostrovaru.com/2023/06/14/metodicheskie-rekomendaczii-po-targetnoj-terapii-kistochnogo-fibroza-2023-goda/> (дата обращения: 08.03.2024).
4. Отчеты // Благотворительный фонд "Тепло сердец", программа «Кислород» URL: <https://bf-kislorod.ru/> (дата обращения: 15.03.2024).
5. Фурман Е.Г., Шадрина В. В., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И. Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений // Пульмонология. - 2021. - №31(2). - С. 238–249.

¹СОКОЛОВА О.В., ²ИСАЕВА И.Ю., ¹АЛЕКСЕЕВА К.С.,
¹ЗАЙМЕНКО К.И.

САЙТ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ЦИФРОВОЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

²ГБУЗ ЯО «КБ №2», г. Ярославль

e-mail: sova293@yandex.ru

¹SOKOLOVA O.V., ²ISAEVA I.Y., ¹ALEKSEEVA K.S., ¹ZAIMENKO K.I.
**THE WEBSITE OF A MEDICAL ORGANIZATION AS A DIGITAL
TOOL FOR PROFESSIONAL INTERACTION IN THE HEALTHCARE**

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

GBUZ YAO «Clinical Hospital № 2», Yaroslavl

e-mail: sova293@yandex.ru

Аннотация: Изучена информация на веб-сайтах медицинских организаций в рамках профессионального взаимодействия фармацевтических работников для рационального перераспределения и

использования лекарственных препаратов. Обосновано наполнение сайтов информацией о лицензии на фармацевтическую деятельность, сведениях ФГИС МДЛП, данных специалистов, ответственных за лекарственное обеспечение.

Abstract: The volume of information on the websites of medical organizations has been studied as part of the professional interaction of pharmacists for the rational redistribution and use of medicines. The introduction of information on the license for pharmaceutical activities, information from the MDLP FGIS, data from specialists responsible for drug provision in the organization is justified.

Ключевые слова: фармацевтический работник, орфанные заболевания, коронавирусная инфекция, сайт медицинской организации

Key words: pharmacist, orphan diseases, coronavirus infection, website of a medical organization

Цель исследования. Современная цифровая трансформация общества предъявляет новые условия взаимодействия специалистов здравоохранения. Вопросы совершенствования цифровых коммуникаций актуальны для медицинских организаций (МО) всех форм собственности. Использование IT-инструментов обусловлено необходимостью повышения эффективности профессионального взаимодействия между фармацевтическими работниками различных МО для обоснованного потребления лекарственных препаратов (ЛП). Это важно не только для сокращения трудовых и временных затрат специалистов, но и оптимального использования финансовых средств, что способствует повышению качества и доступности медицинской и лекарственной помощи населению [5]. Одним из таких инструментов, выступает веб-сайт МО, который должен быть удобным и актуальным для всех пользователей.

Таким образом, цель исследования – изучение информации на сайтах МО в рамках профессионального взаимодействия фармацевтических работников рационального перераспределения и использования ЛП.

Материалы и методы исследования. Материалами явились научные работы, отражающие вопросы цифровизации в сфере здравоохранения РФ; нормативно-правовые акты здравоохранения РФ; официальный сайт министерства здравоохранения (МЗ) Ярославской области (ЯО); реестр лицензий на осуществление медицинской деятельности; реестр лицензий на осуществление фармацевтической деятельности; веб-сайты МО ЯО; информация государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов (ФГИС МДЛП). Разработана структура исследования, включающая несколько этапов. На первом этапе проведено изучение научной литературы и НПА. Поиск литературных источников проводился в базах научных электронных библиотек

eLIBRARY.RU и КиберЛенинка; нормативно-правовой документации – в информационно-правовой системе КонсультантПлюс. Второй этап – анализ официальных сайтов МЗ ЯО и МО ЯО. Ранжирование МО осуществлялось в зависимости от вида, условий и мест деятельности оказания медицинской помощи. На заключительном этапе сформированы выводы и разработаны предложения по наполнению информации на веб-сайтах МО для повышения профессионального взаимодействия специалистов здравоохранения.

В исследовании использованы контент-анализ, методы логического, математико-статистического, сравнительного анализа, ранжирования.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболеваний, быстрая диагностика и своевременность лечения привели к необходимости оперативного перераспределения ЛП между МО.

Например, спецификой успешного лечения орфанных заболеваний являются финансовая поддержка государства, непрерывность обеспечения дорогостоящими редкими ЛП и четкого профессионального взаимодействия на всех этапах оборота ЛП. Учитывая возникающие сложности при ввозе или закупке специального ЛП, случаи изменения схемы лечения пациентов и переходов на другие ЛП или переезд пациента в другой регион РФ, МО имеют возможность переместить ЛП в другую больницу с учетом конкретной ситуации пациента. На практике это улучшает доступность дорогостоящего лечения для пациентов с редкими заболеваниями [2].

Также, ярким примером является новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), которая поставила перед специалистами здравоохранения РФ задачи применения имеющихся ЛП, а также разработки новых средств профилактики и вариантов лечения. В течение 3-х лет разработано и утверждено 18 версий Клинических рекомендаций «Коронавирусная инфекция - COVID-19» [1]. В связи с высокой динамикой распространения заболеваемости коронавирусом, многие МО перепрофилировались под инфекционные госпитали. Согласно клиническим рекомендациям осуществлялись закупки на федеральном и региональном уровнях, а также и самими МО для лекарственного обеспечения пациентов. Ассортимент, закупленных ЛП, отвечал этапу изучения и лечения данной инфекции.

На сегодняшний день эпидемическая ситуация улучшилась с COVID-19 настолько, что большинство МО оказывают медицинские услуги на основании лицензии. В результате в МО образовались излишки ЛП для лечения данной инфекции. Поэтому руководство МО должно принимать меры для оперативной передачи ЛП в профильные МО по согласованию с региональным министерством здравоохранения, что позволит эффективно использовать затраченные финансовые средства. Исходя из этого,

образовавшиеся запасы ЛП будут применяться по назначению до истечения срока годности.

Таким образом, в приведенных ситуациях возникает необходимость определить контактное или ответственное лицо в МО (заведующий аптекой, главная медицинская сестра или фармацевтический работник), с которым решаются вопросы о перераспределении и использования ЛП, включая их передачу и приемку.

Поиск ответственных лиц может проводиться всеми способами, включая веб-сайт МО, как самого доступного и быстрого цифрового ресурса. Согласно нормативно-правовым актам в сфере охраны здоровья МО обязана предоставить информацию об осуществляемой медицинской деятельности, о медицинских работниках МО в доступной форме, в том числе с использованием сети «Интернет». Следует отметить, что это требование является лицензионным. Законодательство регламентирует и требования к самой информации, содержанию и форме ее предоставления о деятельности МО [3,4].

Таким образом, каждая МО должна иметь веб-сайт с открытой и прозрачной информацией для повышения эффективности профессионального взаимодействия фармацевтических работников.

На следующем этапе исследования проводился сравнительный анализ данных, размещенных на сайтах МО, в реестрах лицензий на осуществление медицинской и фармацевтической деятельности МО ЯО и в цифровом ресурсе ФГИС МДЛП. Анализ показал, что в настоящее время в ЯО действует 37 медицинских учреждений. Известно, что более высокое потребление ЛП осуществляется при оказании специализированной медицинской помощи, в стационарных условиях. Установлено, что в ЯО круглосуточное наблюдение и лечение пациентов осуществляется в 24 МО, из них 15 имеют аптеки.

Далее выделены сайты МО с наличием лицензии на фармацевтическую деятельность и информацией об аптеках, как структурных подразделениях МО. Выявлено, что только три МО опубликовали такие сведения. Данные об ответственных лицах по лекарственному обеспечению в МО не представлены ни на одном из исследуемых сайтах.

Таким образом, усложняется и увеличивается период поиска полной информации обо всех структурных подразделениях МО, включая аптеку, о наличии лицензии на осуществление фармацевтической деятельности, данных для целей ФГИС МДЛП, о лице, ответственном за обращение ЛП.

На третьем этапе сформулированы выводы и предложения для совершенствования профессионального взаимодействия.

Выявлены некоторые проблемы рационального перераспределения и использования ЛП в МО при различных заболеваниях. Установлено, что

веб-сайты МО ЯО отвечают требованиям законодательства РФ. Однако недостаточный объем информации затрудняет профессиональное взаимодействие при необходимости передачи ЛП между МО.

Далее сформированы предложения по наполнению веб-сайтов МО. Целесообразно вносить информацию обо всех лицензиях, которые имеет МО, о местах деятельности ФГИС МДЛП, данные специалистов, ответственных за лекарственное обеспечение в МО (ФИО, структурные подразделения, телефоны, адрес электронной почты) для повышения профессионального взаимодействия специалистов здравоохранения.

Выводы. Цифровая трансформация сферы здравоохранения поддерживается на государственном уровне. Сайт МО динамически развивающийся локальный IT-инструмент, максимально ориентированный на потребности, как пациентов, так и специалистов, требует постоянной и своевременной актуализации информации. Это повысит эффективность профессионального взаимодействия фармацевтических работников для рационального перераспределения и использования лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 18 (26.10.2023). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf
2. Куминова Е. Редкие и очень дорогие: о сложностях лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями / Ремедиум. – №4-6. – С.22-25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43006721>
3. Постановление Правительства РФ от 14.12.2018 №1556 (ред. от 19.01.2024) «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314167/
4. Приказ Минздрава России от 30.12.2014 №956н «Об информации, необходимой для проведения независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями, и требованиях к содержанию и форме предоставления информации о деятельности медицинских организаций, размещаемой на официальных сайтах Министерства здравоохранения Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации, органов местного самоуправления и медицинских организаций в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (вместе с «Информацией, предоставляемой медицинскими организациями, необходимой для проведения независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями»). Режим доступа:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_137853/2ff7a8c72de3994f30496a0ccb1ddafdaddf518/

5. Соколова О.В., Исаева И.Ю. Изучение цифровой компетентности медицинских работников для совершенствования лекарственного обеспечения пациентов медицинской организации / Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Кромеровские чтения 2023»: Сборник материалов (26 апреля 2023 года) / отв. ред. В.Г. Лужанин. – Пермь, ПГФА, 2023. – С.76-80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54703120>

ХОРОШИЛОВА О.В., ПЕТРОВ А.Г., СЕМЕНИХИН В.А.,
ГРИГОРЬЕВА Е.Б., АБРАМОВ Н.В.
**АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ**

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: olgakhorosh77@gmail.com*

KHOROSHILOVA O.V., PETROV A.G., SEMENIKHIN V.A.,
GRIGORIEVA E.B., ABRAMOV N.V.
**ANALYSIS OF PROFESSIONAL COMPETENCIES OF SPECIALISTS
IN THE TREATMENT OF OCCUPATIONAL DISEASES OF THE
POPULATION**

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: olgakhorosh77@gmail.com*

Аннотация: Востребованность медицинских и фармацевтических специалистов в здоровьесберегающей деятельности в современных условиях особенно актуальна, в этой связи специалистам фармацевтического профиля необходимо дальнейшее совершенствование и использование фармацевтических знаний в практическом здравоохранении.

Abstract: The demand for pharmaceutical specialists in health-saving activities, the use of pharmaceutical knowledge in public health protection and the necessary professional competencies of a pharmaceutical specialist for its implementation in practical healthcare is relevant in modern conditions.

Ключевые слова: профессиональные компетенции, фармацевтические специалисты, профессиональные заболевания, население, лекарственное обеспечение

Keywords: professional competencies, pharmaceutical specialists, occupational diseases, population, drug provision

Целью исследования является анализ профессиональных компетенций специалистов при лечении профессиональных заболеваний населения.

Материалы и методы исследования. С целью совершенствования профессиональных компетенций материалами для исследования стали публикации по проблемам профессиональных компетенций специалистов при лечении профессиональных заболеваний населения. Методы исследования: контент-анализ, логико-семантический, метод сравнения и другие.

Результаты исследования и их обсуждение. В современных условиях перед медицинскими и фармацевтическими специалистами стоят сложные задачи изучения возникновения профессиональных заболеваний и развития в связи с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды, способствующие увеличению заболеваемости и смертности населения. Это требует от специалистов наличие теоретических знаний и профессиональных компетенций и практических навыков, способствующие успешному выполнению своих обязанностей.

Профессиональные компетенции врача-профпатолога отражены в соответствующих документах и стандартах [4,5].

Для выполнения своих прямых обязанностей врачу специалисту необходимо сформулировать правильный диагноз, уметь оформить медицинскую документацию по результатам исследований с целью установления заключительного диагноза заболевания.

В той связи с целью сохранения профессионального здоровья важное значение имеет раннее выявление различных патологий и необходимы обязательный учет при проведении ПМО, оценку условий труда и производственного контроля.

После выявления и постановки точного диагноза в специализированных медицинских организациях необходимо проведение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований с целью обоснования и установления заключительного диагноза [4,5].

Врач-профпатолог, основываясь на собственных знаниях, должен уметь оценивать и составить план обследования поступающего на работу лица или подлежащего медосмотру работника, с учетом неблагоприятного воздействия вредных и опасных факторов производственной среды [4,5].

После детального обследования работник с подозрением на наличие профессионального заболевания, направляется на экспертизу связи заболевания с профессией. По результатам экспертизы врачебная комиссия выносит медицинское заключение [4,5].

В этой связи особую значимость приобретают специальные знания по выявлению неблагоприятного влияния вредных факторов производственной среды, выявлению ранних признаков проявления профессионального заболевания и раннее определение профессиональной пригодности и связи заболевания с профессией [4,5].

Особое значение приобретает разработка карты профессиональных компетенций клинического провизора для работы по программе специализированной фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях.

Клинический провизор, работающий в системе специализированной фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях, после прохождения специализации по данной проблеме, должен обязательно обладать соответствующими знаниями умениями и владеть профессиональными навыками выявления информационных потребностей больных, оказывать информационно-консультационные услуги; мотивирования пациентов на соблюдение здорового образа жизни [1,2,3].

В той связи врачи специалисты и клинический провизор, работающие в отделении профпатологии должны владеть профессиональными компетенциями разной значимости.

Для врачей специалистов и клинических провизоров еще предстоит сформировать отдельную программу по обоснованию данной проблемы. Кроме этого в рамках реализации различных программ по оздоровлению окружающей среды особенно для Кузбасса, предстоит обеспечить исполнение формирования систем информирования о факторах риска окружающей среды, где особую значимость приобретают: устранение вредного влияния факторов окружающей среды; предупреждение возникновения и распространение заболевания раннее их выявление и условия развития, формирование и реализация программы здорового образа жизни; проведение научных исследований по изучению влияния вредных факторов окружающей среды на здоровье населения; научное обоснование комплекса мероприятий на оздоровление окружающей среды и профилактику заболеваний.

Выводы. С целью создания единой системы профессиональных компетенций для специалистов следует обосновывать необходимость реформирования квалификационных требований. Стандартизованный подход к профессиональным компетенциям позволит повысить уровень квалификации специалистов по оказанию медицинской и специализированной фармацевтической помощи.

Список литературы

1. Беликова, И. Ю. Применение компетентностного подхода при подготовке управленческих кадров малого бизнеса / И. Ю. Беликова //

Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики»

Вестник Томского государственного университета. - 2012. - № 1 (17). - С. 79–85.

2. Всяких Ю.В. Управление развитием кадрового потенциала в организации // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. -№ 12. -С. 32.

3. Гайсаров, А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях / А.Х. Гайсаров. – Текст: электронный // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - №5.- С.117-120.

4. Петров А.Г. Проблемы и перспективы фармацевтической профилактики при профессиональных заболеваниях./Петров А.Г., Филимонов С.Н., Семенихин В.А., Хорошилова О.В.//Медицина в Кузбассе.-2020.- Т. 19. -№ 2 – С.42-47.

5. Приказ Минтруда РФ от 22.11.2022 № 732н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-профпатолог» – Текст : электронный // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc.

ХОРОШИЛОВА О.В., ПЕТРОВ А.Г., СЕМЕНИХИН В.А.,
ГРИГОРЬЕВА Е.Б., АБРАМОВ Н.В.
**ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ**
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: olgakhorosh77@gmail.com

KHOROSHILOVA O.V., PETROV A.G., SEMENIKHIN V.A.,
GRIGORIEVA E.B., ABRAMOV N.V.
**DIGITAL TRANSFORMATION IN THE SYSTEM OF PREVENTION
OF OCCUPATIONAL DISEASES OF THE POPULATION**
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: olgakhorosh77@gmail.com

Аннотация: Высокие показатели профессиональной заболеваемости населения Кузбасса и недостаточная эффективность проводимых мероприятий по ее предупреждению на протяжении последних лет свидетельствует о том, что разработка профилактических мероприятий с использованием современных цифровых технологий является в настоящее время чрезвычайно актуальной для сохранения здоровья населения.

Abstract: The high rates of occupational morbidity of the Kuzbass population and the insufficient effectiveness of the measures taken to prevent it over the past years indicate that the development of preventive measures using

modern digital technologies is currently extremely relevant for the preservation of public health.

Ключевые слова: цифровая трансформация, профессиональные заболевания, население, лекарственное обеспечение, фармацевтическая профилактика

Keywords: digital transformation, occupational diseases, population, drug provision, pharmaceutical prevention

Целью исследования является развитие цифровой трансформации в системе фармацевтической профилактики при профессиональных заболеваниях населения.

Материалы и методы исследования. Исходными материалами исследования стали публикации по проблемам фармацевтической профилактики населения с профессиональными заболеваниями за период 2019–2023 гг., отобранные из профильных журналов, материалов конференций, конгрессов, сборников трудов. В информационный массив вошли работы, в том числе публикации по проблемам фармацевтической профилактики и цифровой трансформации в медицине и фармации.

Методический подход, реализованный в ходе исследования, включал методы: контент-анализ, логико-семантический, лексический, классификации, сравнения и другие, применявшиеся при разработке определений понятий.

Результаты исследования и их обсуждение. В современных социально-экономических условиях необходимы разработка и реализация новой единой концепции помощи трудоспособному населению, объединяющей медицинскую и профилактическую составляющую.

Показатель профессиональной заболеваемости в Кузбассе на 10 тыс. занятого населения в 2020 г. составил 7,34, что превышает аналогичный показатель по Российской Федерации в 9 раз и связан с высокой распространенностью профессиональных заболеваний на предприятиях угольной промышленности [4,5].

Фармацевтическая профилактика как медицинская технология – это система взаимосвязанных минимально необходимых, но достаточных фармацевтических вмешательств, цель, время, место и объем которых научно обоснованы, и выполнение которых позволяет наиболее рациональным образом обеспечить достижение максимального соответствия ожидаемых результатов сохранения и укрепления здоровья реальным [1,2].

Фармацевтическая профилактика реализуется обоснованным применением фармакопрофилактических средств. Фармакопрофилактические средства — это лекарства для здоровых людей, способные сохранять и повышать соматическое, психическое и социальное

благополучие человека, его качество жизни. В отличие от фармакотерапевтических, они не ориентированы на терапию определенных заболеваний, синдромов и симптомов [4,5].

Разумеется, моделирование здоровья с использованием цифровой трансформации - дело полезное и перспективное, имеющее большое информационное значение. Следует подчеркнуть, что исследованиями многочисленных специалистов доказывалось первостепенное значение имеет условия и образ жизни, преодоления факторов риска хронических заболеваний, формирования здорового образа жизни и мотивация на здоровый образ жизни, которые должны войти в русло профилактического направления ПЗ населения [4,5].

В рамках создания цифровых информационных технологий медицины и фармации требуется: сбор данных о пациенте цифровых медицинских устройств (цифровых инструментов врача); хранение всех данных для развития новых методов и технологий лечения/диагностики больных; создание методов автоматической обработки медицинских и фармацевтических данных пациента для выявления биомаркеров заболеваний.

Роль биомаркеров для прогнозирования возникновения заболевания у здоровых индивидуумов важна, поскольку единственным объективным критерием наличия ранних изменений в организме в случае отсутствия клинических проявлений могут быть только объективно измеряемые характеристики организма.

Современная медицина всё чаще ставит вопросы не только по поводу лечения конкретных болезней, но и прогноза течения и терапии заболеваний, возникающих как из-за излечимых, так и неизлечимых болезней [2,3].

Медицина и фармация, ориентированная на пациента, или персонализированная медицина и фармация, придаёт большое значение признанию и оценке ценностей, желаний, ожиданий, личных целей и жизненного опыта пациентов в целом. Как следствие, основным трендом трансформации современного здравоохранения становится переход к абсолютно новой модели здравоохранения — так называемой 4П-медицине, которая получила своё название от четырёх основополагающих принципов: Персонализация, Предиктивность, Превентивность и Партисипативность.

Цифровая медицина и фармация — это область, связанная с использованием информационных технологий в качестве инструментов для измерения и влияния на состояние здоровья человека [2,3].

4П-медицина, особенно в рамках персонализации и цифровизации, становится реальностью в научных исследованиях [2,3].

Данная концепция, которая является прогностической, превентивной, персонализированной и партисипативной («4П»), в настоящее время оказывает существенное влияние на целый ряд направлений современной

медицины и фармации, а также трансформирует различные подходы, связанные с модернизацией здравоохранения и становится всё более и более прогностической [2,3].

Превентивность — следующий этап после определения факторов риска, который предполагает профилактику заболеваний, то есть способность ещё до появления симптомов бороться с болезнями. Возможно, превентивность — это главный принцип всей концепции, ведь 4П-медицину часто называют просто превентивной или профилактической медициной.

Под персонализацией понимается индивидуальный подход к каждому пациенту. Персонализация медицины была первоначально предложена как попытка использования достижений генетики с помощью применения наногеномики [2,3].

Одним из самых важных свойств современного развитого общества является растущая решимость потребителей медицинских услуг лучше управлять своим здоровьем, используя интернет для сбора информации, и способность к самоорганизации с помощью инструментов социальных сетей. Это соответствует последнему П — партисипативности или, иными словами, вовлечённости пациента в процесс лечения.

Четвёртое П можно также обозначить как «партнёрство». Именно благодаря подобному партнёрству между врачом, фармацевтическим работником и пациентом становится возможной реализация всей концепции. Пациент мотивирован к участию в профилактике и лечении, он делает осознанный выбор (как в случае с мастэктомией) и принимает на себя ответственность за своё здоровье [3].

Таким образом, доступ исследователей и разработчиков цифровых медицинских инструментов к значительно большим объёмам медицинских данных, усовершенствованные аналитические инструменты для их осмысления и растущее желание пациентов «владеть» своими медицинскими данными делают возможным внедрение принципов 4П-медицины в реальную жизнь.

4П-медицина формируется в результате синергии трёх основных мега трендов: растущая способность системной биологии и точной медицины расшифровывать биологическую сложность заболеваний, рост возможностей по диагностике надёжных биомаркеров заболеваний [2,3].

Препараты, разработанные с использованием этих моделей, будут намного более эффективными, поскольку они будут направлены на точную стратификацию пациентов (на основе их генетики) и болезни (на основе комбинаций и конфигураций нарушенных болезнью биологических сетей).

В этих условиях фармацевтические вмешательства, будут осуществляться на более ранних стадиях процесса заболевания, часто до симптоматически, где они будут гораздо более биологически и экономически эффективными.

Интеграция науки и клинических услуг в 4П-медицине ускоряет движение по инновационному циклу, поскольку индивидуальный уход и последующий мониторинг генерируют новые данные, которые не только приносят пользу отдельному пациенту, но и агрегируются для получения новых знаний, которые помогают созданию новых цифровых медицинских инструментов, и как следствие, всей человеческой популяции в борьбе с болезнями.

Движущей силой четвёртого компонента 4П-медицины — партисипативности — будет информация, которую пациенты смогут использовать для лучшего управления своим здоровьем. Этот спрос удовлетворяется развивающейся индустрией цифрового здравоохранения, предоставляющей персонализированные данные об уровне активности, сне и питании, а также ограниченный анализ биомедицинских данных [2,3].

От передовой концепции 4П-медицины к будущей 5П-медицине «4П-модель» медицины возникла из концепции, основанной на системной биологии, а затем была расширена благодаря охвату социальных и этических аспектов [2,3].

Исследованием установлено, что следует добавить и пятую «П», а именно «Психокогнитивность». Психокогнитивная медицина подчёркивает, что пациент, рассматриваемый как личность, а не только как получатель помощи, характеризуется эмоциями, отношением и когнитивными процессами, которые имеют специфическое отношение к его/её собственному процессу оказания помощи. Охватывая пятую «П», этот подход привносит концепцию человеческих ценностей в здравоохранение [2,3].

Для полноты картины необходимо также отметить, что в литературе была предложена и шестая «П», а именно — «Публичность».

В любом случае концепция 5П/6П-медицины подчёркивает важность рассмотрения пациента как целостной личности, ищущего смысл и личностную актуализацию, а не только пассивного получателя медицинской и специализированной фармацевтической помощи [2,3].

Выводы. В результате проведенных исследований обоснована актуальность развития цифровой трансформации в системе медицинской и фармацевтической профилактики при профессиональных заболеваниях населения. Современные цифровые технологические решения могут обеспечить фундамент комплексного решения проблем здравоохранения, особенно для формирования здорового образа жизни и мотивации на здоровый образ жизни, которые должны войти в русло профилактического направления профессиональных заболеваний населения.

Список литературы

1. Дремова Н. Б., Овод А. И., Коржавых Э. А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении: Монография. - Курск: КГМУ, 2009. - 412 с.
2. Карпов О. Э., Храмов А. Е. Прогностическая медицина. Врач и информационные технологии. 2021. - № 3. - С. 20–37.
3. Кузнецов П. П., Соболев К. Э., Какорина Е. П., Хизгияев В. И., Деминов М. М., Максимов И. Б., Синопальников В. И., Мелерзанов А. В. Цифровая трансформация медицины труда. Национальное здравоохранение. 2021. - Том 2. - № 3. - С. 41-46.
4. Петров, А. Г. Фармацевтическая санология как стратегический ресурс профилактики профессиональных заболеваний : монография / А. Г. Петров, В. А. Семенихин, Г. Т. Глембоцкая, О. И. Кныш [и др.]. - Кемерово, 2020. - 271 с.
5. Петров, А. Г. Проблемы и перспективы фармацевтической профилактики при профессиональных заболеваниях / Петров А. Г., Филимонов С. Н., Семенихин В. А., Хорошилова О. В. // Медицина в Кузбассе. - 2020. - Т. 19. - № 2 – С. 42-47.

ХОРУНЖАЯ А.А.,¹УМАРОВ С.З,
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ
ПЛАТФОРМЫ ПРИ АНАЛИЗЕ ТОВАРНЫХ ЗАПАСОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

*ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург
E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcru.ru*

KHORUNZHAYA A.A., UMAROV S.Z.,
**USE OF A DOMESTIC ANALYTICAL PLATFORM IN
ANALYZING INVENTORIES OF A PHARMACEUTICAL
ORGANIZATION**

*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St.
Petersburg
E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcru.ru*

Аннотация: С помощью аналитической платформы Loginom разработан сценарий формирования целого комплекса показателей деятельности аптечной организации с учетом динамического фактора времени. Платформа Loginom, позволяет путем визуального моделирования без использования языков программирования решать задачи оценки эффективности фармацевтической деятельности.

Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики»

Abstract: Using the Loginom analytical platform, a scenario has been developed for the formation of a whole set of performance indicators for a pharmacy organization, taking into account the dynamic time factor. The Loginom platform allows you to solve problems of assessing the effectiveness of pharmaceutical activities through visual modeling without the use of programming languages.

Ключевые слова: фармацевтическая деятельность, аптечная организация, аналитическая платформа, товарные запасы

Keywords: pharmaceutical activity, pharmacy organization, analytical platform, inventory.

Цель исследования - обосновать возможности применения отечественной свободно распространяемой аналитической платформы для прогнозирования потребности товарных запасов фармацевтической организации.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования использовались методы: контент-анализ, метод поиска и патентной аналитики.

Настоящее исследование проводилось на базе апостериорных материалов предоставленных аптечными организациями, принадлежащими г. Санкт-Петербург за годичный период.

В качестве инструмента для целей исследования была использована отечественная свободно распространяемая аналитическая low-code платформа Loginom Academic 6.5

Результаты исследования и их обсуждение.

В настоящее время организации фармацевтического сектора делают акцент на совершенствование учетно-аналитического обеспечения. Это обусловлено тем, что грамотная организация учета и использование достоверных информационных ресурсов позволяют предприятиям достигать ощутимого экономического результата за счет своевременного и правильного отражения хозяйственных операций, событий и результатов, их анализа и качественной оценки.

Аналитические платформы как интегрированные программные решения, нашли обосновано широкое применение в практике разработчиков и исследователей корпоративных информационных систем.

Основная роль запасов в системе фармацевтического ретейла заключается в том, что они обеспечивают устойчивую работу данного сегмента.

Важно отметить, что для организации бизнес-процессов фармацевтической организации управление запасами является важным элементом. Запасы лекарственных средств и медицинских изделий относятся к категории медленно реализуемых активов предприятия и,

соответственно их уровень прямо влияет на платежеспособность и финансовую устойчивость предприятия [2].

В нынешних реалиях фармацевтическим организациям всех уровней, включая аптеки, приходится функционировать в сложных финансово-экономических условиях. Залогом успешной деятельности компании в таких условиях является максимально эффективная организация деятельности на всех уровнях, которая во многом обеспечивается за счет внедрения комплексных информационных систем.

Важным компонентом информационных систем в фармацевтической отрасли являются аналитические платформы, которые необходимы для стратегического планирования и прогнозирования продаж [3].

Аналитические платформы представляют собой специализированное программное решение (или набор решений), которое содержит в себе все инструменты для осуществления процесса извлечения закономерностей из данных: средства консолидации информации в едином источнике (хранилище данных), извлечение, преобразование, трансформацию данных [4].

Проанализировав представленные в свободном доступе аналитические платформы, было принято решение использовать отечественную свободно распространяемую аналитическую Low-code платформу Loginom Academic 6.5, которая представляет собой универсальный аналитический инструмент, предназначенный для решения широкого спектра бизнес-задач.

Аудит товарных запасов, реализованный на платформе Loginom, дает возможность детально проанализировать все текущие складские остатки, выявить, какие ассортиментные группы нуждаются в оптимизации и какую выручку это принесет

Для планирования запасов и формирования заказов с использованием аналитической платформы Loginom реализованы несколько прогностических моделей: модель скользящего среднего, модели линейной регрессии с разной глубиной погружения и прогноза.

В основе построения сценариев Loginom лежит методология структурного проектирования – представление алгоритма в виде иерархической структуры блоков [5].

Согласно архитектуре low-code аналитической платформы, нами был разработан визуальный инструмент – сценарий, представляющий последовательность действий, которые необходимо провести для формирования показателей эффективности работы аптеки. Сценарий представлял собой комбинацию узлов обработки данных, настраиваемых для решения конкретной задачи. Первым элементом сценария стал узел импорта данных, который затем настраивался с целью очистки исходных данных (лишние строки, некорректные данные и др.). Следующим

элементом сценария стала трансформация даты транзакции из формата «ЧЧ.ММ.ГОД» в формат «День недели». Реализация данного элемента позволила перейти к группировке трансформированных данных при помощи компонента «Группировка». На заключительном этапе сгруппированные данные подвергались аналитической обработке. Для этой цели был использован компонент «Калькулятор», позволивший получить путем обработки трансформированных и сгруппированных данных искомые показатели. Структура сценария созданного на базе отечественной аналитической платформы LogiNot для получения показателей с учетом динамического фактора времени.

Спроектированный таким образом сценарий имеет четкую, легко читаемую архитектуру и позволяет менеджменту аптечной организации, использующим систему, адаптировать, совершенствовать и эффективно решать различные бизнес-задачи.

Выводы. Рассматривая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что полученные в ходе его результаты дают сделать вывод, что для выстраивания системы управления запасами фармацевтических может быть использована аналитическая платформа, LogiNot позволяющая реализовать необходимые алгоритмы обработки исходных данных. Помимо стандартных алгоритмов, специалист может использовать свои настройки для анализа данных.

Список литературы

1. Дмитришак, М. В. Экономический анализ в деятельности аптечной организации. Критерии финансовой стабильности/ М.В. Дмитришак// Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2020. №4. – С. 3-15.
2. Занина, И. А. Современные технологии бизнес-аналитики как инструмент для повышения конкурентоспособности аптечной организации/ И.А. Занина// Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. №4. – С. 69–76.
3. Каминская, А.В., Организационно-методические основы применения сбалансированной системы показателей в деятельности аптечной сети// А.В. Каминская, А.С. Степанов// Ремедиум. – 2015. С. 62–67.
4. Умаров, С. З. Разработка динамических показателей фармацевтической деятельности на базе отечественной аналитической платформы / С. З. Умаров, Ж. В. Мироненкова, А. А. Хорунжая // Естественные и технические науки. – 2023. – № 1(176). – С. 151–162.
5. Гуркова, М.Д. Обоснование важности сбора и анализа количественных данных по показателям устойчивого развития предприятия/ М.Д. Гуркова // Экономика и бизнес: теория и практика. – 2021. № 6–2. – С. 50-53.

**ПОИСК И ВНЕДРЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

АКБАЕВ Р.М.
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ АЛЬФАЦИПЕРМЕТРИНА В
ОТНОШЕНИИ *TRICHODECTES CANIS* (DE GEER, 1818) В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

*Московская государственная академия ветеринарной медицины и
биотехнологии имени К.И. Скрябина, г. Москва
e-mail: acbay@yandex.ru*

AKBAYEV R.M.
**EFFECTIVENESS OF ALPHACYPERMETHRIN EMULSIONS
AGAINST *TRICHODECTES CANIS* (DE GEER, 1818) UNDER
EXPERIMENTAL CONDITIONS**

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MBA
named after K.I. Scryabin, Moscow
e-mail: acbay@yandex.ru

Аннотация: в данной публикации приведены результаты исследований по определению инсектицидной эффективности эмульсий препарата из группы синтетических пиретроидов с действующим веществом 5% КЭ альфациперметрин в отношении возбудителей триходектоза собак в условиях эксперимента.

Abstract: this publication presents the results of studies to determine the insecticidal effectiveness of emulsions of a drug from the group of synthetic pyrethroids with the active ingredient 5% EC alphacypermethrin against pathogens of canine trichodectosis under experimental conditions.

Ключевые слова: альфациперметрин, синтетические пиретроиды, *Trichodectes canis*, эксперимент.

Keywords: alphacypermethrin, synthetic pyrethroids, *Trichodectes canis*, experiment.

Фтираптероз собак, вызываемый мелкими насекомыми – стационарными эктопаразитами, такими как волосовики вида *Trichodectes canis* (De Geer, 1818), – повсеместно распространенная болезнь. По причине паразитирования волосовиков (уст. синоним власоеды) у собак на теле появляются экскориации, лихенификации, так как животные, испытывая зуд, вылизывают, чешут и даже кусают зудящие участки тела. Кроме того, волосовики собак являются промежуточными хозяевами цестоды *Dipylidium caninum* (Linnaeus, 1758) [3]. Больные животные теряют аппетит, худеют, а молодняк отстаёт в росте и развитии. Для лечения животных, пораженных эктопаразитами, а также для дезинсекции помещений, применяются различные препараты и средства [1,2,4,5].

Цель исследования. Целью наших исследований стало определение инсектицидной эффективности водных эмульсий средства из группы синтетических пиретроидов с действующим веществом 5% КЭ

СЕКЦИЯ 3. Поиск, исследование и стандартизация биологически активных веществ природного и синтетического происхождения

альфациперметрин в отношении волосовиков собак *Trichodectes canis* в условиях *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Экспериментальную работу по определению инсектицидной эффективности эмульсий препарата в отношении волосовиков собак проводили в условиях кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К. И. Скрябина.

Биологическими объектами для проведения экспериментов являлись больные фтираптерозом собаки, содержащиеся в квартирных условиях города Москвы, и эктопаразиты вида *Trichodectes canis*.

После тщательного клинического осмотра собак, а также микроскопии счесов с кожно-волосного покрова животных и обнаружения паразитов соответствующего вида, устанавливали точный диагноз.

Эксперименты по определению инсектицидной эффективности эмульсий препарата в отношении эктопаразитов собак проводили по общепринятой методике. Концентрат эмульсии препарата (5%) последовательно разбавляли водопроводной водой до получения 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001; 0,0005; 0,0001; 0,00005; 0,00001%-ных водных эмульсий. Каждую концентрацию испытывали трехкратно, сопровождая трехкратным контролем. В контроле волосовиков подсаживали на фильтровальную бумагу, пропитанную водопроводной водой вместо эмульсий препарата. Результаты опыта учитывали через 24 часа. По количеству погибших особей рассчитывали процент эффективности.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследований отражены в таблице 1.

Таблица 1. Инсектицидная эффективность эмульсий инсектоакарицидного препарата (ДВ альфациперметрин) в отношении волосовиков собак *Trichodectes canis*.

№ опыта	Концентрация ДВ препарата, %	Кол-во насекомых, особи	Гибель насекомых, через 24 ч., особи	Процент гибели насекомых через 24 ч
1	5	30	30	100
2	1	30	30	100
3	0,5	30	30	100
4	0,1	30	30	100
5	0,05	30	30	100
6	0,01	30	30	100
7	0,005	30	30	100
8	0,001	30	19	63,3
9	0,0005	30	6	20
10	0,0001	30	0	0
11	0,00005	30	0	0
12	0,00001	30	0	0
С 1 по 12 контроль		360	15	4

Выводы. В результате проведенных экспериментов мы выяснили, что эмульсии препарата, содержащие в качестве действующего вещества альфациперметрин из группы синтетических пиретроидов, обладают выраженной инсектицидной активностью в отношении таких эктопаразитов собак как волосовики *Trichodectes canis*. Эмульсии препарата 5; 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005%-ные оказались 100% эффективными в отношении волосовиков собак. При уменьшении концентрации эмульсий до 0,001% эффективность составила 63,3%, так как из 30 волосовиков погибло 19 особей, а при использовании 0,0005% концентрации погибло 6 особей эктопаразитов, что составило 20% эффективности. Более того, при испытании 0,0001–0,00005 и 0,00001% концентраций эмульсий гибели волосовиков по окончании опыта не наблюдали. В контрольной группе опытов погибло 15 волосовиков из 360. Гибель 4% насекомых в контроле является допустимой погрешностью.

Список литературы

1. Акбаев, Р. М. Эктопаразиты кур и зоофильные мухи в промышленном птицеводстве и усовершенствование мер борьбы с ними в условиях Московской области : специальность 03.00.19 : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Акбаев Рамазан Магаметович. – Москва, 2003. – 159 с. – EDN QDTUPL.
2. Акбаев, Р. М. Видовой состав и сезонная численность пухопероедов - возбудителей маллофагоза кур / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2010. – № 10. – С. 31-32. – EDN NUXSAF.
3. Благовещенский Д.И. Насекомые пухоеды. Фауна СССР. Т.1.В.1.Ч.1. Академия наук СССР. М.-Л. 1959. 202с.
4. Василевич, Ф. И. Методические положения по борьбе с эктопаразитами сельскохозяйственной птицы / Ф. И. Василевич, Р. М. Акбаев. – Москва : Типография "ТТКП", 2011. – 88 с. – EDN VPOSBP.
5. Impact of Poultry Red Mite (*Dermanyssus gallinae*) Infestation on Blood Parameters of Laying Hens / R. M. Akbayev, A. S. Belous, E. V. Trubnikova [et al.] // BioNanoScience. – 2020. – Vol. 10. – No 1. – P. 318-329. – DOI 10.1007/s12668-019-00705-0. – EDN WPWWUY.

¹АКБАЕВ Р.М., ¹ЛЯЛИНА В.М., ²ЗОЛОТУХИНА А.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПИРЕТРОИДА В ОТНОШЕНИИ ИМАГО ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ (ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE) В УСЛОВИЯХ IN VITRO

¹Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина, г. Москва

²Общество с ограниченной ответственностью «Танар», г. Раменское
e-mail: acbay@yandex.ru

¹AKBAYEV R.M., ¹LYALINA V.M., ²ZOLOTUCHINA A.A.

EFFECTIVENESS OF SYNTHETIC PYRETHROID EMULSIONS AGAINST IXODID TICK IMAGOS (ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE) IN IN VITRO CONDITIONS

¹Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MBA named after K.I. Scryabin, Moscow

²Limited liability company “Tanar”, Ramenskoe
e-mail: acbay@yandex.ru

Аннотация: в статье описаны результаты экспериментов по изучению акарицидной эффективности эмульсий препарата из группы синтетических пиретроидов, в состав которого входит действующее вещество 5% КЭ альфациперметрин, в отношении имаго иксодовых клещей в условиях in vitro.

Abstract: the article describes the results of experiments studying the acaricidal effectiveness of emulsions of a drug from the group of synthetic pyrethroids, which includes the active substance 5% EC alphacypermethrin against adult Ixodid ticks in vitro.

Ключевые слова: альфациперметрин, синтетические пиретроиды, иксодовые клещи, Ixodidae, in vitro.

Keywords: alphacypermethrin, synthetic pyrethroids, ixodid ticks, Ixodidae, in vitro.

Иксодовые клещи – это крупнейшие представители подкласса Acari. Паразитируя на животных разных видов, они причиняют существенный ущерб здоровью, так как являются не только облигатными гематофагами, но и переносчиками возбудителей инфекционных и инвазионных болезней. Кроме того, иксодиды в момент прикрепления хоботком к телу животных впрыскивают слюну, компоненты которой при значительном поступлении в организм вызывают интоксикацию, и в конечном итоге развивается обособленная болезнь – иксодидоз [4].

Для борьбы с клещами используется ряд препаратов и средств из разных групп химических соединений, в том числе синтетических пиретроидов (СП) [1,2]. К примеру, ряд авторов указывает на

эффективность водных эмульсий СП, таких как 0,01%–0,005% ВЭ циперметрина, 0,003% ВЭ S-фенвалерата, для одно-двукратной обработки животных методом опрыскивания или купки в пропływных ваннах [4]. Кроме того, другие авторы в своих экспериментах указывают на эффективность 0,01–0,15% ВЭ альфациперметрина на изолированных иксодовых клещах [5].

Цель исследования. Целью наших исследований стало изучение акарицидной эффективности водных эмульсий препарата из группы синтетических пиретроидов с действующим веществом 5% КЭ альфациперметрин в отношении имаго иксодовых клещей вида *Dermacentor marginatus* в условиях *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Экспериментальную работу по определению акарицидной эффективности эмульсий препарата в отношении имаго иксодовых клещей проводили в приспособленных под лабораторию помещениях.

Биологическими объектами для проведения экспериментов являлись имаго иксодовых клещей, собранные нами с растительности на территории Урупского, Усть-Джегутинского и Зеленчукского районов Карачаево-Черкесской республики.

Поскольку нас интересовали иксодовые клещи с пастбищным типом паразитирования, то сбор клещей осуществляли при помощи «флага» с растительности в местах выпаса крупного и мелкого рогатого скота. Принцип действия использования метода сбора клещей на «флаг» основан на механической стимуляции иксодовых клещей, сидящих на растениях в позе ожидания. Флаг изготавливали из вафельной ткани светлого тона длиной 100 см и шириной 60 см и деревянного шеста в качестве рукоятки.

В процессе эксперимента для сбора клещей флагом проводили по растительности параллельно нашему маршруту движения, осматривая поверхность ткани каждые 10 метров. Обнаруженных клещей снимали при помощи тонкого пинцета и помещали в транспортную баночку с завинчивающейся крышкой. В конце каждого отрезка маршрута каждую баночку этикетировали, надписывая территориальное место, биотоп, дату и время.

Эксперименты по определению эффективности акарицидного действия препарата проводили по методу Непоклонова А.А., Таланова Г.А. [3] с некоторыми изменениями. Концентрат эмульсии препарата разбавляли водопроводной водой. Готовили 0,1%, 0,5%, 0,01%, 0,05%, 0,001%-ные концентрации эмульсий по препарату. Поскольку нас интересовал острый эффект воздействия препарата на клещей, то учет гибели клещей мы проводили не через 24-48-72 часа от начала эксперимента, а через 24 часа. Для этого готовили отрезки фильтровальной бумаги размером 10x10 см, переносили по 10 особей имаго клещей на бумагу при помощи пинцета, сворачивали бумагу «пучком» и окунали на 1 минуту в баночку с

СЕКЦИЯ 3. Поиск, исследование и стандартизация биологически активных веществ природного и синтетического происхождения

испытуемой концентрацией водной эмульсии препарата. Через минуту вынимали, переносили клещей на чистую фильтровальную бумагу, вложенную в чашку Петри. Эффективность каждой концентрации изучали трехкратно, сопровождая контролем. В контроле клещей окунали на минуту в водопроводную воду. Через 24 ч с момента начала опыта поочередно осматривали все чашки Петри с клещами. Мертвыми (погибшими) считали тех членистоногих, которые при осмотре их под микроскопом МБС-10 не реагировали на прикосновение препаровальной иглы в течение нескольких секунд. Вычисление величины $СД_{50}$ не проводили. По количеству погибших особей рассчитывали процент эффективности.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследований отражены в таблице 1.

Таблица 1. Акарицидная эффективность эмульсий препарата (ДВ альфациперметрин) в отношении иксодовых клещей

№ опыта	Концентрация ДВ средства, %	Кол-во клещей, особи	Гибель клещей, через 24 ч., особи	Процент гибели клещей, через 24 ч
1	0,1	30	30	100
2	0,5	30	30	100
3	0,01	30	30	100
4	0,05	30	30	100
5	0,001	30	2	6,6
6	0,005	30	0	0
1-6 контроль	вода	180	6	3

Выводы. В результате проведенных опытов мы сделали вывод, что водные эмульсии препарата, содержащие в качестве действующего вещества альфациперметрин из группы синтетических пиретроидов, обладают выраженной акарицидной активностью в отношении имаго иксодовых клещей. Водные эмульсии препарата 0,1%, 0,5%, 0,01% и 0,05%-ных концентраций показали 100%-ную эффективность в отношении иксодовых клещей. При снижении концентрации акарицида до 0,001% эффективность составила всего 6,6%, так как из 30 клещей погибло только 2 особи. При проведении экспериментов с использованием 0,005% ВЭ препарата по окончании эксперимента гибели клещей не наблюдали. В контрольной группе опытов погибло 6 особей клещей из 180. Гибель 3% членистоногих в контроле является допустимой погрешностью.

Список литературы

1. Акбаев, Р. М. Эктопаразиты кур и зоофильные мухи в промышленном птицеводстве и усовершенствование мер борьбы с ними в условиях Московской области : специальность 03.00.19 : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Акбаев Рамазан Магаметович. – Москва, 2003. – 159 с. – EDN QDTUPL.
2. Акбаев, Р. М. Хемиптероз кур на птицефабриках промышленного типа / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2010. – № 5. – С. 34-35. – EDN LCMIEZ.
3. Василевич, Ф. И. Методические положения по борьбе с эктопаразитами сельскохозяйственной птицы / Ф. И. Василевич, Р. М. Акбаев. – Москва : Типография "ТТКП", 2011. – 88 с. – EDN VPOSBP.
4. Кербабаяев Э. Б., Шевкопляс, В. И., Митникова, О. А., Кузнецова, И. А. Рекомендации по регулированию численности иксодовых клещей-переносчиков пироплазмидозов КРС в Краснодарском крае//Труды Всероссийского института гельминтологии им. КИ Скрябина. М. – 2005. – 16с.
5. Патент № 2242967 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/85, А01N 25/00, А61К 8/02. акарицидное средство для обработки одежды против иксодовых клещей : № 2003129976/15 : заявл. 10.10.2003 : опубл. 27.12.2004 / Г. Я. Легин, Е. Б. Иванова, А. М. Иванов, М. А. Иванов. – EDN AFXLVR.

АКБАЕВ Р.М., КЛЕЩУНОВА А.А., ПУГОВКИНА Н.В.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМУЛЬСИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО
ПИРЕТРОИДА ПРИ ОБРАБОТКЕ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА,
ПОРАЖЕННОГО ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ
(ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE)**

*Московская государственная академия ветеринарной медицины и
биотехнологии имени К.И. Скрябина, г. Москва
e-mail: acbay@yandex.ru*

AKBAYEV R.M., KLESHCHUNOVA A.A., PUGOVKINA N.V.
**EFFECTIVENESS OF SYNTHETIC PYRETHROID EMULSION IN
THE TREATMENT OF CATTLE INJECTED BY IXODID TICKS
(ACARI: PARASITIFORMES: IXODIDAE)**

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MBA
named after K.I. Scryabin, Moscow
e-mail: acbay@yandex.ru

Аннотация: в статье описаны результаты экспериментальной работы по изучению эффективности 0,01% водной эмульсии препарата из группы синтетических пиретроидов, в состав которого входит действующее вещество 5% КЭ альфациперметрин, при обработке крупного рогатого скота, пораженного иксодовыми клещами, с использованием метода опрыскивания из ранцевого пульверизатора.

Abstract: the article describes the results of experimental work on studying the effectiveness of a 0.01% aqueous emulsion of a drug from the group of synthetic pyrethroids, which includes the active substance 5% EC alphacypermethrin when treating cattle affected by ixodid ticks using the spraying method from a backpack sprayer.

Ключевые слова: альфациперметрин, синтетические пиретроиды, иксодовые клещи, Ixodidae, обработка животных.

Сокращения: ДВ – действующее вещество; КЭ – концентрат эмульсии.

Keywords: alphacypermethrin, synthetic pyrethroids, ixodid ticks, Ixodidae, animal treatment.

Abbreviations: DV – active substance; EC – emulsion concentrate.

Паразитарные болезни крупного рогатого скота широко распространены в хозяйствах разного типа [1]. При наступлении пастбищного периода и, соответственно, выгонки скота на пастьбу на животных нападают иксодовые клещи, являющиеся не только эктопаразитами-гематофагами, но и переносчиками возбудителей трансмиссивно передающихся болезней, таких как пироплазмозы и анаплазмоз. В настоящее время во всем мире используется значительное

количество химических средств борьбы с возбудителями акарозов животных [2,5]. Большой процент инсектоакарицидов относится к группе синтетических пиретроидов [3,4].

Цель исследования. Целью исследований являлось изучение акарицидной эффективности водной эмульсии средства из группы синтетических пиретроидов с таким действующим веществом как альфациперметрин при терапии крупного рогатого скота, пораженного иксодовыми клещами.

Материалы и методы исследования. Исследовательскую работу провели в личном подсобном хозяйстве (ЛПХ), расположенном на территории станицы Сторожевая Зеленчукского района Карачаево-Черкесской республики. Всего нами было подвергнуто акарологическому обследованию 18 бычков и телочек в возрасте 11–15 месяцев. Все 18 животных содержались в трех помещениях без привязи, ранним утром выгонялись на пастбу и возвращались вечером за час до заката. С целью обнаружения клещей животных фиксировали и внимательно осматривали всю поверхность тела, а в особенности места излюбленного прикрепления иксодид (пах, внутренняя поверхность тазовых конечностей, область живота).

В качестве терапевтического средства использовали 0,01%-ную водную эмульсию препарата, содержащего в качестве действующего вещества альфациперметрин 5% КЭ. Данное средство и концентрация нами были успешно апробированы на иксодовых клещах в условиях *in vitro*. Для приготовления 0,01% водной эмульсии (ВЭ) препарата использовали простую формулу расчета по Гар К.А. (1963). В качестве разбавителя использовали воду из водопровода.

При проведении экспериментов животных разделили на две группы: опытную – 1 группа (n=8) и контрольную – 2 группа (n=8). Животных опытной группы обрабатывали 0,01%-ной водной эмульсией препарата однократно. На каждое животное расходовали примерно по 1л акарицидной жидкости. Препарат наносили практически на всю поверхность тела животных методом мелкокапельного опрыскивания, используя ранцевый опрыскиватель «Патриот». Контрольную группу животных вместо препарата опрыскивали водопроводной водой в той же дозе, что и опытных. В период времени терапевтических мероприятий и в последующие 10 суток животных опытной группы подвергали акарологическому обследованию. Эффективность акарицидного действия 0,01%-ной водной эмульсии альфациперметрина, входящего в состав препарата, оценивали через 1, 2, 5, 7 и 9 суток после обработки животных. Также наблюдали за животными с целью выявления признаков интоксикации.

Результаты исследования и их обсуждение. В период экспериментальной работы нами было подвергнуто обследованию 18 голов молодняка крупного рогатого скота. В результате обследования мы

установили наличие иксодовых клещей, относящихся к виду *Dermacentor marginatus*, на теле всех обследованных животных. Индекс обилия (ИО) клещей, паразитирующих на одном животном, при этом составил в среднем около 10 особей членистоногих.

При обработке опытной группы животных методом опрыскивания водную эмульсию наносили практически на все тело животных, а не только в местах прикрепления иксодид. Причина в том, что при визуальном осмотре поверхности тела животных отчетливо видны только насосавшиеся крови самки клещей, а личинки, нимфы и самцы плохо заметны при беглом осмотре животных.

В результате проведенных исследований было установлено, что акарицидный препарат с действующим веществом 0,01% ВЭ альфациперметрина показал 100%-ную эффективность при однократной обработке животных, пораженных иксодовыми клещами, методом опрыскивания при расходе 1 л жидкости на животное. При тщательном обследовании кожного покрова животных живых клещей не обнаружили.

Физиологическое состояние подвергнутых акарицидной обработке животных в период экспериментов и в последующие 10 суток наблюдений оставалось в пределах нормы. Признаков интоксикации, таких как гиперсаливация, тремор, гиперкинезы, у подвергнутого обработке молодняка крупного рогатого скота не наблюдали. У обследовании животных контрольной группы иксодовые клещи на теле сохраняли жизнеспособность на протяжении всего эксперимента.

Выводы. На основании проведенного акарологического обследования 18 голов молодняка крупного рогатого скота, содержащегося в условиях личного подсобного хозяйства, расположенного на территории станции Сторожевая Зеленчукского района Карачаево-Черкесской республики, нами на теле животных были обнаружены паразитиформные клещи, относящиеся к семейству Ixodidae и виду *Dermacentor marginatus*. Индекс обилия клещей в среднем составил около 10 особей клещей на каждом животном. При однократной обработке пораженных клещами животных 0,01% ВЭ препарата, в состав которого входит 5% КЭ альфациперметрина, эффективность составила 100%, что было нами подтверждено при наблюдении за ними и осмотре в последующие 1, 2, 5, 7 и 9 суток. Признаков интоксикации или других патологий у опытной группы животных в период экспериментов не наблюдали. В последующем контрольную группу животных также подвергли терапии водной эмульсией препарата.

Список литературы

1. Акбаев, Р. М. Бовиколез крупного рогатого скота в животноводческих хозяйствах Московской области / Р. М. Акбаев, Н. В.

Пуговкина // Российский ветеринарный журнал. – 2017. – № 1. – С. 10-13. – EDN XXYQUN.

2. Акбаев, Р. М. Хемиптероз кур на птицефабриках промышленного типа / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2010. – № 5. – С. 34-35. – EDN LCMIEZ.

3. Василевич, Ф. И. Методические положения по борьбе с эктопаразитами сельскохозяйственной птицы / Ф. И. Василевич, Р. М. Акбаев. – Москва : Типография "ТТКП", 2011. – 88 с. – EDN VPOBVP.

4. Василевич, Ф. И. Инсектоакарициды, используемые в животноводстве и ветеринарии : учебно-методическое пособие / Ф. И. Василевич, Р. М. Акбаев. – Москва : Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА им. К.И. Скрябина, 2021. – 52 с. – ISBN 978-5-6046623-4-2. – EDN NJTZWF.

5. Impact of Poultry Red Mite (*Dermanyssus gallinae*) Infestation on Blood Parameters of Laying Hens / R. M. Akbayev, A. S. Belous, E. V. Trubnikova [et al.] // BioNanoScience. – 2020. – Vol. 10. – No 1. – P. 318-329. – DOI 10.1007/s12668-019-00705-0. – EDN WPWWUY.

АЛПЫСБАЙ Ж.А., ХАМИТОВА А.Е.
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ
ГИДРАЗОНА**

*КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
e-mail: zhaniyaalpysbayeva@icloud.com*

ALPYSBAY Zh.A., KHAMITOVA .A.E.
**BIOLOGICAL ACTIVITY AND METHODS OF PRODUCTION OF
HYDRAZONE**

*KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty
e-mail: nuraimaratkyzy@mail.ru*

Аннотация. В работе представлена биологическая активность гидразона, перспективы использования их в фармацевтической индустрии и методы получения гидразона. В нашу современную эпоху, когда многие организмы становятся более устойчивыми, растет потребность в создании новых соединений, которые демонстрируют высокий потенциал против устойчивых микроорганизмов, особенно бактерий, вирусов и грибов.

Abstract. The paper presents the biological activity of hydrazones, the prospects for their use in the pharmaceutical industry and methods for producing hydrazone. In our modern era, when many organisms are becoming more

resistant, there is a growing need to create new compounds that demonstrate high potential against resistant microorganisms, especially bacteria, viruses and fungi.

Ключевые слова: пиперазиновое кольцо, производные пиперазина, гидразон, лекарственная устойчивость, антимикробная активность.

Keywords: piperazine ring, piperazine derivatives, hydrazone, drug resistance, antimicrobial activity.

Цель исследования. Цель исследования заключается в изучении методов получения гидразона и изучение его биологической активности.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью были изучены и проанализированы научные исследования в электронных базах данных, таких как Elibrary, Google Scholar.

Результаты исследования и их обсуждение. Важная область антимикробных исследований посвящена разработке и анализу биологически активных соединений, направленных на борьбу с лекарственно-устойчивыми бактериями и грибами. Успех в разработке биологически активных гетероциклических соединений способствовал не только совершенствованию методик исследования этих веществ, но и значительному прогрессу в методах их синтеза.

Кольцо пиперазина является базовой структурой гидразона, которая широко изучается в медицинской химии благодаря своим важным фармакологическим свойствам. Эта основная структура демонстрирует различные биологические эффекты, такие как антимикробные, противотуберкулезные, противомаларийные, антигипертензивные, антидепрессивные, жаропонижающие, обезболивающие и анестезирующие свойства [1].

По этой причине важно синтезировать и охарактеризовать производные пиперазина, признанные за их различные фармакологические свойства, включая антимикробные и инсектицидные свойства, а также противораковые и противогрибковые эффекты.

Гидразоны - это органические соединения, содержащие функциональную группу (- NNH₂), образованную конденсацией гидразина или его производных с кетонами или альдегидами [2].

Основным методом синтеза гидразонов является нагревание производных гидразина, включая гидразиды карбоновой кислоты, с различными альдегидами или кетонами в органических растворителях, таких как метанол, этанол или бутанол.

Гидразоны образуются, когда альдегиды или кетоны реагируют с гидразином. Как и имины и оксимы, рН должен быть 4. Механизм процесса синтеза гидразона проведена ниже (рисунок 1).

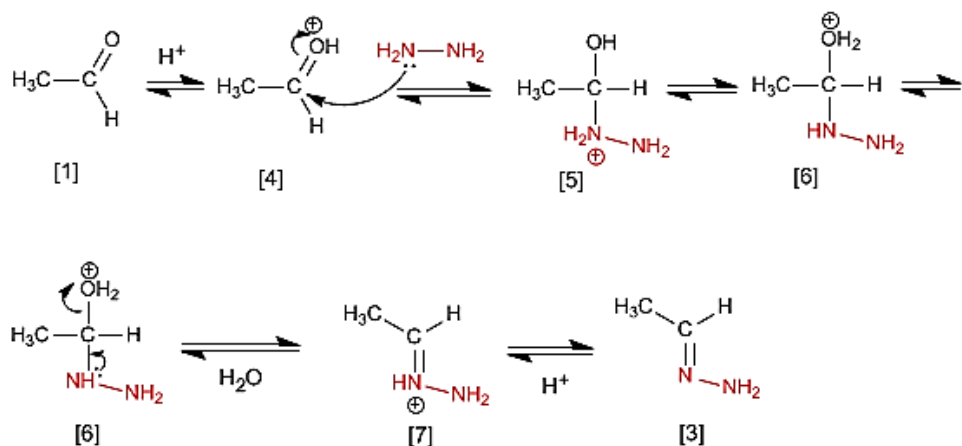


Рисунок 1 – Синтез гидразона [3].

Этанал (1) протонируется с образованием узловой кислоты. Значительная полярность карбонильного углерода (4) позволяет гидразину (2) атаковать с образованием промежуточного продукта (5). Соединение (5) заменяет протон между азотом и кислородом, превращая гидроксильную группу в воду (хорошо удаляемую группу). Промежуточный продукт (6) теряет молекулу воды, превращаясь в (7), протонирование которого дает последний гидразон (3).

Гидразоны обладают различными свойствами и биологической активностью, которые делают их перспективными в медицине, фармацевтике и других областях науки. Вот некоторые из их особенностей:

1) Противоопухолевая активность: некоторые гидразоны обладают противоопухолевыми свойствами и могут оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Это делает их потенциальными кандидатами на разработку лекарств для лечения рака.

2) Противовоспалительная активность: некоторые гидразоны могут обладать противовоспалительной активностью, что делает их полезными для лечения различных воспалительных заболеваний, таких как артрит, ревматизм и т.д.

3) Антиоксидантная активность: некоторые гидразоны обладают антиоксидантными свойствами, которые помогают защитить клетки организма от окислительного стресса и связанных с ним заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и рак.

4) Антисептическая активность: некоторые гидразоны можно использовать в качестве антисептиков для очистки и дезинфекции ран, порезов и других кожных поражений.

5) Антимикробная активность: некоторые гидразоны проявляют антимикробную активность против различных патогенных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибы.

б) Обезболивающее, противовоспалительное и антиагрегантное действие: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) имеют широкое клиническое применение для лечения воспалительных и болезненных состояний, таких как ревматоидный артрит, повреждение мягких тканей и полости рта, инфекции дыхательных путей и лихорадка.

Две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) плохо дифференцируются с большинством классических НПВП, и эти агенты, помимо ЦОГ-2, значительно ингибируют ЦОГ-1, что приводит к повреждению желудочно-кишечного тракта, подавлению образования ТХА₂ и агрегации тромбоцитов.

Наиболее значительное противовоспалительное производное 2-(2-формилфурил) пиридилгидразон показал 79% ингибирование плеврита в дозе 780,1 мкмоль/кг. Авторы также описали результаты, касающиеся механизма действия этих серий N-гетероциклических производных в агрегации тромбоцитов.

7) Противомаларийное действие: малярия-это заболевание, вызываемое паразитическими простейшими рода *Plasmodium*, от которого страдают более 500 миллионов человек во всем мире и которое ежегодно вызывает около 2 миллионов смертей. Распространенность множественной лекарственной устойчивости *Plasmodium falciparum* продемонстрировала острую необходимость в поиске новых противомаларийных препаратов.

Хелатор ароилгидразона 2-гидрокси-1-нафтилальдегид изоникотиноилгидразон 5 показал большую противомаларийную активность, чем десферриоксамин, против паразитов, устойчивых и чувствительных к хлорохину [4, 5].

Выводы. Свойства которые мы упомянули выше делает их полезными при разработке новых антибиотиков и противовирусных препаратов. Это лишь несколько примеров свойств и биологической активности гидразонов. Изучение их структуры и химических свойств позволяет исследователям и фармацевтам создавать новые лекарства и биологически активные вещества для различных медицинских применений.

Список литературы

1. Raka.S.C. et al. Synthesis, characterization and in vitro, in vivo, in silico biological evaluations of substituted benzimidazole derivatives//Saudi Journal of Biological Sciences. – 2022. – Т.29. - №. 1. – P.239-250.
2. Narang R., Narasimhan B., Sharma S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives// Current medicinal chemistry. – 2022. –Т. 19. -№. 4. –С. 569-612.
3. Aslan H.G., Ozcan S., Karacan N. The antibacterial ctivity of some sulfonamides and sulfonyl hydrazones, and 2D-QSAR study of a series of sulfonyl hydrazones// Spectrochimica Acta Part A: molecular and Biomolecular Spectroscopy. -2015. –Т. 98. –P. 329-336.

4. Küçükgülzel Ş.G., Kocatepe A., De Clercq E., Şahin F., Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. Eur. J. Med. Chem. 2016;41:P. 353–359.

5. Narang R., Narasimhan B., Sharma S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives// Current medicinal chemistry. – 2022. –Т. 19. -№. 4. –С. 569-612.

БАШМАКОВ А. С., ДЯГИЛЕВА Е. П., КОРНИЕНКО Ю. М.
**ВЛИЯНИЕ ИНЕРТНЫХ СОЛЕЙ НА ВЫХОД ОКСИДА АЗОТА (I)
ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ЕГО ИЗ ГИДРОКСИЛАММОНИЯ И НИТРИТА**
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: b2techcomp@rambler.ru

BASHMAKOV A. S., DIAGHILEVA E. P., KORNIENKO YU. M.
**THE EFFECT OF INERT SALTS ON THE YIELD OF NITROUS OXIDE
WHEN IT IS OBTAINED FROM HYDROXYLAMMONIUM
AND NITRITE**
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: b2techcomp@rambler.ru

Аннотация: Исследовано влияние хлоридов и фторидов натрия и калия на кинетику реакции между гидроксиламмонием и нитритом в водном растворе при комнатной температуре методом обратного броматометрического титрования (определяем сумму исходных реагентов) и фотометрическим методом (определяем нитрит-ион). Хлориды увеличивают скорость реакции, а фториды ее практически останавливают

Abstract: The effect of sodium and potassium chlorides and fluorides on the kinetics of the reaction between hydroxylammonium and nitrite in an aqueous solution at room temperature was studied by reverse bromatometric titration (determining the sum of the initial reagents) and photometric method (determining the nitrite ion). Chlorides increase the reaction rate, while fluorides practically stop it

Ключевые слова: Получение оксида азота (I), реакция между гидроксиламином и азотистой кислотой, реакция между гидроксиламмонием и нитритом, влияние хлоридов и фторидов натрия и калия, кинетика реакции, обратное броматометрическое титрование, спектр оптического поглощения нитрит-иона

Keywords: Production of nitrous oxide, reaction between hydroxylamine and nitric acid, reaction between hydroxylammonium and nitrite, effect of sodium

and potassium chlorides and fluorides, reaction kinetics, reverse bromatometric titration, optical absorption spectrum of nitrite ion

Реакцию между гидроксиламмонием (NH_3OHCl) и нитритом (NaNO_2) мы рассматриваем как перспективный способ получения чистого оксида азота (I) (закуси азота) [1–4], используемого для ингаляционного наркоза. Наши исследования направлены на оптимизацию условий этой реакции для повышения выхода и скорости образования конечного продукта.

Цель исследования. Изучить влияние солей, не вступающих в химическую реакцию с NH_3OHCl и NaNO_2 и продуктами их взаимодействия, на скорость реакции между NH_3OHCl и NaNO_2 . В качестве таких солей мы выбрали NaCl , KCl , NaF , KF .

Материалы и методы исследования. Реакцию изучали методом обратного титрования броматом калия с йодометрическим окончанием, фотометрическим методом (измерение спектра поглощения, соответствующего нитрит-иону).

Реактивы: сухие соли квалификации «ч.д.а.» KBrO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaNO_2 , NH_3OHCl , KI , NaCl , KCl , NaF , $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, серная кислота (ГОСТ 4204-77, ч.д.а), дистиллированная вода, крахмал для йодометрии. Кристаллогидрат фторида калия из-за его гигроскопичности перед использованием прокаливали до постоянной массы при температуре $\approx 200^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Массы навесок реактивов измеряли на аналитических весах CUX-320 .

Реакцию проводили при комнатной температуре в открытом стакане или колбе, смешивая 50 мл 0,10 М водного раствора NaNO_2 с 50 мл 0,10 М водного раствора NH_3OHCl . К одному из этих растворов добавляли навеску инертной соли до ее полного растворения. Массу навески рассчитывали таким образом, чтобы концентрация инертной соли в растворе после смешивания реагентов была равна 0,50 М.

Титриметрический анализ. В основе разработанной нами методики стехиометрическое окисление броматом в кислом растворе нитрита до нитрата и гидроксиламмония до нитрата. Избыток бромата определяли йодометрически: добавляли йодид калия, выделившийся йод титровали тиосульфатом. Через определенные интервалы времени (1 минута в начале реакции, потом 5...10 минут) пипеткой отбирали 2 мл реакционной смеси в колбу для титрования, добавляли 10,0 мл 0,120 М ($1/6\text{KBrO}_3$) раствора бромата калия, затем быстро приливали 10 мл 6 М раствора серной кислоты, перемешивали, через 1 минуту добавляли $\approx 0,8$ г KI , перемешивали, ждали 2 минуты, добавляли ≈ 100 мл дистиллированной воды. Полученный раствор титровали 0,067 М раствором тиосульфата натрия с крахмалом в качестве индикатора.

Разработанная нами методика титрования позволяет определять суммарное содержание NH_3OHCl и нитрита. Влияние азотноватистой

кислоты $\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (промежуточного продукта реакции) и растворенного в воде газа N_2O на результаты титрования мы пока специально не исследовали.

Фотометрический анализ. Через определенные интервалы времени (1 минута в начале реакции, потом 5...10 минут) пипеткой отбирали 4 мл реакционной смеси в кювету толщиной 1 см. Спектры оптического поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 относительно раствора сравнения — дистиллированной воды. Спектры измеряли в области 320...400 нм, где поглощает нитрит-ион с максимумом при 354 нм [5]. В ходе реакции положение максимума поглощения и форма полосы не изменяются.

Результаты исследования и их обсуждение. Мы получили зависимости доли непрореагировавших исходных веществ α от времени реакции по результатам титрования (рис. 1) и по результатам фотометрических измерений (рис. 2.) для реакции без добавок и с добавками солей. Долю α мы рассчитывали как отношение суммарного количества нитрита и гидроксиламмония в момент времени t к их начальному суммарному количеству. Для оптических измерений $\alpha = A(t)/A(0)$, где $A(t)$ абсорбционность (оптическая плотность) в максимуме поглощения в момент времени t , $A(0)$ — абсорбционность в начальный момент времени. Из результатов, приведенных на рис. 1, 2, следует:

1. При исследовании реакции без добавок солей и с добавками хлоридов доля α , измеренная титриметрическим методом, выше, чем таковая, измеренная фотометрически.
2. При исследовании реакции с добавками фторидов, наоборот, доля α , измеренная фотометрически, выше.
3. Добавки хлоридов калия и натрия увеличивают скорость реакции и степень превращения исходных реагентов по результатам как титрования, так и фотометрии.
4. Добавки фторидов калия и натрия значительно уменьшают скорость реакции. Даже визуально за исследованные интервалы времени выделения газа не наблюдается.
5. Природа катиона инертной соли (натрий или калий) не оказывает влияния на результаты фотометрических измерений. По результатам титрования наблюдается небольшое различие между влиянием NaCl и KCl . Влияние NaF и KF на результаты титрования практически одинаково.

Систематическое различие между результатами фотометрического и титриметрического анализа мы связываем с тем, что растворенный в воде газ N_2O и азотноватистая кислота $\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (промежуточный продукт реакции) окисляются броматом и дают вклад в результаты химического анализа. Поэтому по сравнению с результатами оптических измерений

СЕКЦИЯ 3. Поиск, исследование и стандартизация биологически активных веществ природного и синтетического происхождения

получается завышенная доля α . Это предположение необходимо подтвердить экспериментально в ходе дальнейших исследований.

Для объяснения влияния анионов на скорость реакции пока недостаточно экспериментальных фактов. Можно лишь предполагать, что влияние хлорид ионов обусловлено общим изменением ионной силы раствора и уменьшением растворимости газа в присутствии соли. Влияние фторид-иона, противоположное хлориду, может быть обусловлено его 1) основными свойствами, которые практически отсутствуют у хлорид-иона, 2) его сильным поляризующим действием вследствие малого радиуса. Известно, что рН раствора влияет на скорость исследуемой реакции (скорость больше в кислом растворе). Поэтому небольшое увеличение рН раствора из-за добавки фторида должно приводить к замедлению реакции. Но только изменением рН наблюдаемое нами ингибирование реакции в присутствии фторида объяснить невозможно.

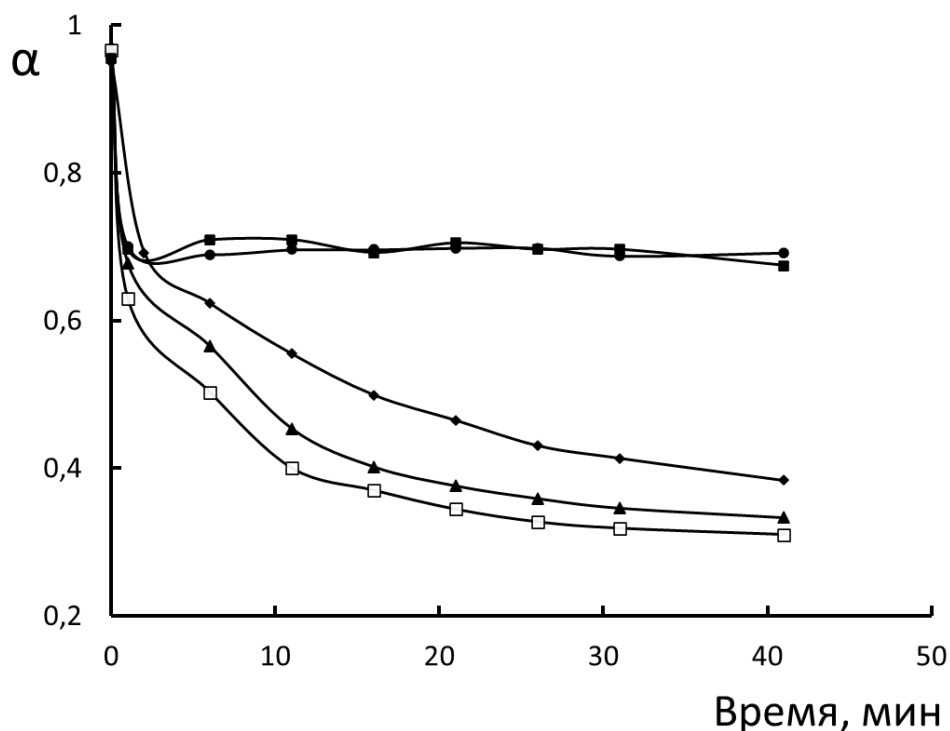


Рис. 1. Зависимости доли непрореагировавших исходных веществ α от времени реакции по результатам титрования. (\blacksquare) – добавлен NaF, (\bullet) – добавлен KF, (\blacklozenge) – без добавки солей, (\blacktriangle) – добавлен NaCl, (\square) – добавлен KCl

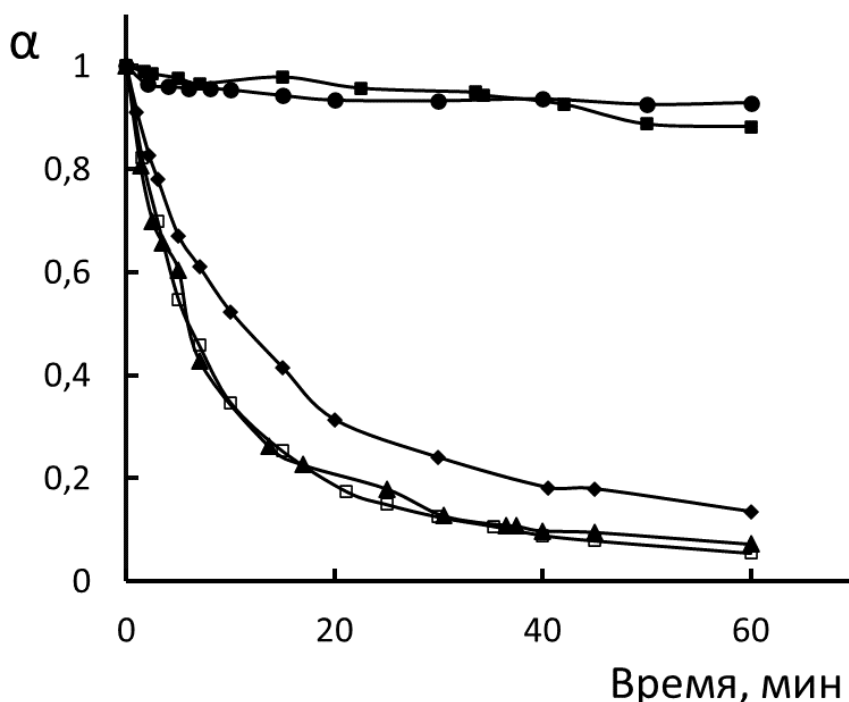


Рис. 2. Зависимости доли непрореагировавших исходных веществ α от времени реакции по результатам фотометрических измерений. (■) – добавлен NaF, (●) – добавлен KF, (◆) – без добавки солей, (▲) – добавлен NaCl, (□) – добавлен KCl

Выводы. 1) Определение суммы гидроксиламмония и нитрита в ходе реакции между ними обратным броматометрическим титрованием приводит к их завышенным количествам из-за вклада растворенного оксида азота (I) в результаты анализа. 2) Катионы натрия и калия не влияют специфически на реакцию между гидроксиламмонием и нитритом. 3) Хлорид-ион ускоряет эту реакцию. 4) Фторид-ион замедляет скорость реакции.

Список литературы

1. Башмаков А. С., Дягилева Е. П., Кургачев Д. А., Леонтьева Е. В. К вопросу о механизме образования N_2O в катализируемой реакции между гидроксиламмонием и нитритов в воде, этиленгликоле и диоксане // Вестник Кемеровского государственного университета. 2015. № 4-3 (64). С. 228–232.
2. Башмаков А. С., Дягилева Е. П., Леонтьева Е. В. Кинетика газовыделения в катализируемой реакции между гидроксиламмонием и нитритов в воде, этиленгликоле и диоксане // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник научных трудов к 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии. Кемерово. 2015. С. 24.

3. Башмаков А. С., Дягилева Е. П., Зайкова Е.О., Леонтьева Е. В. Катализ реакции между гидроксиламмонием и нитритом // Тенденции развития науки и образования. 2016. № 14-2. С. 6 - 7.

4. Башмаков А.С., Дягилева Е.П. Способ получения оксида азота (I) из солей гидроксиламмония//Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики. материалы III Международной научно-практической конференции. 2023. С. 168-172.

5. Драго Р. Физические методы в химии. М.: Мир, 1981. Т.1. 422 с.

БЯКОВА П.Д., ФОКИНА А.И., ОЛКОВА А.С.
**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА ХЕЛАТОВ ЦИНКА НА
БИОДОСТУПНОСТЬ ИОНОВ МЕТАЛЛА ИЗ МАЗЕЙ**

Вятский государственный университет, г. Киров

e-mail: byakova.polina@mail.ru

BYAKOVA P.D., FOKINA A.I., OLKOVA A.S.
**STUDY OF THE INFLUENCE OF ZINC CHELATE COMPOSITION
ON THE BIOAVAILABILITY OF METAL IONS FROM OINTMENTS**

Vyatka State University, Kirov

e-mail: byakova.polina@mail.ru

Аннотация: В работе представлены данные по исследованию токсичности цинкосодержащих соединений различного состава и концентраций. Также определена биодоступность ионов цинка из мазевых композиций, содержащих в своем составе различные хелаты цинка.

Abstract: The paper presents data on the study of toxicity of zinc-containing compounds of different compositions and concentrations. The bioavailability of zinc ions from ointment compositions containing various zinc chelates has also been determined.

Ключевые слова: цинк, хелаты цинка, токсичность, биодоступность, мазевая композиция.

Keywords: zinc, zinc chelates, toxicity, bioavailability, ointment composition.

Цель исследования. Определить токсичность цинкосодержащих соединений различного состава, а также биодоступность ионов цинка из мазевых композиций данных соединений.

Материалы и методы исследования. Синтез салицилата цинка проводили методом на основе методики получения салицилата цинка из сульфата цинка и карбоната натрия, в перерасчете на оксид цинка [1].

Идентификацию полученного продукта проводили путем проведения качественных реакций на ионы цинка и салицилат-ионы, согласно методикам общих фармакопейных статей [2, 3]. Количественное определение ионов цинка проводят методом титриметрии (ОФС «Комплексометрия»). Количественное определение салицилат-ионов проводят методом УФ-спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Острую токсичность проб из цинкосодержащих растворов, содержащих оксид цинка, салицилат цинка, цинковую соль пирролидон карбоновой кислоты, определяли с помощью бактериальной тест-системы «Эколюм» на приборе «Биотокс-10» [4].

Биодоступность изучалась методом равновесного диализа по Л. Крувчинскому при температуре $22,0 \pm 0,5$ °C [5].

Результаты исследования и их обсуждения. Синтезирован салицилат цинка, с массовой долей ионов металла 17,2%, что соответствует двуводному кристаллогидрату.

По результатам исследования токсичности, все образцы были отнесены к III пороговому уровню индекса токсичности Т, так как превышали допустимый предел (≥ 50). Индекс токсичности образцов варьировался в пределах от 99,54 до 99,9 у.е. Данные результаты позволяют нам говорить об эффективности каждого из исследуемых образцов в отношении лиофилизированных люминесцентных бактерий. Для полной токсикологической характеристики соединений, растворы образцов, содержащие оксид цинка, салицилат цинка, цинковую соль пирролидон карбоновой кислоты, растворяли и определяли индекс токсичности. Более токсичным считается образец, который при меньшей концентрации вызывает больший токсический эффект. На рисунке 1 представлена зависимость индекса токсичности (Т) от концентрации ионов цинка (pZn).

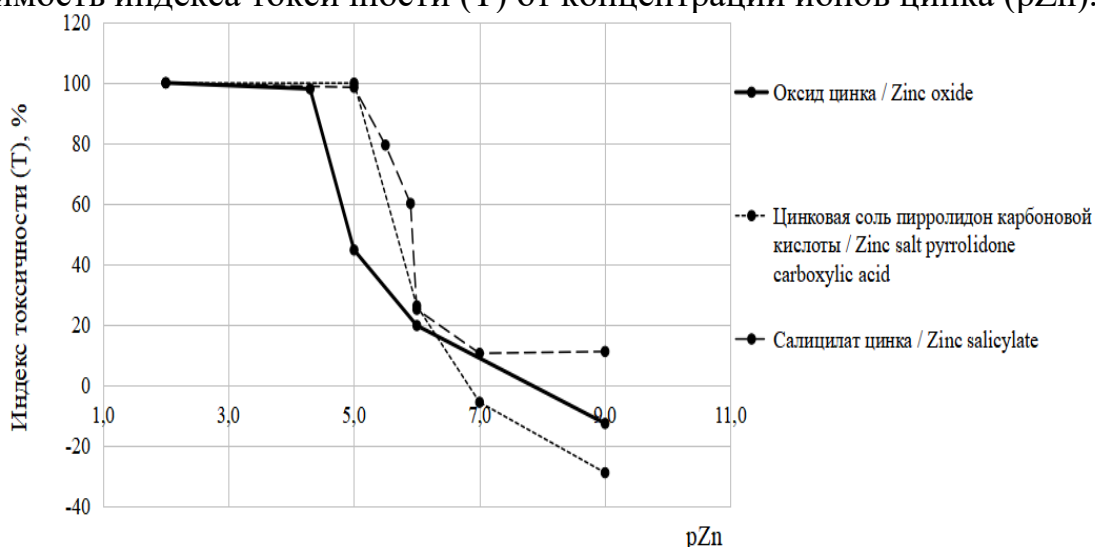


Рис. 1. Зависимость индекса токсичности от концентрации ионов цинка в растворах

Исходя из графика видно, что при индексе токсичности, $T = 50\%$, больше всего для погашения люминисценции необходимо затратить оксида цинка, чуть меньше салицилата цинка и цинковой соли пирролидон карбоновой кислоты.

Исследовались мазевые композиции, содержащие: Zn PCA (1%), $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$ (1%), ZnO (1%). По результатам исследования образцов мазевых композиций на биодоступность с помощью диффузионно-диализного метода исследования были получены следующие результаты, отраженные в таблице 1.

Таблица 1

Биодоступность ионов цинка в мазях на основе вазелина

Вещество	Исходная концентрация Zn(II) в вазелине, 10^4 , моль/л	Диффундирующая концентрация Zn^{2+} в вазелине, 10^4 , моль/л	Выход, %
ZnO	1082	3,4 ($pZn = 3,5$)	0,31
ZnPCA	276	4,4 ($pZn = 3,4$)	1,59
$Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$	235	4,4 ($pZn = 3,4$)	1,87

В модельных 1%-ных мазях внесенное количество Zn(II) было разным. Исходная концентрация Zn(II) в мази в форме ZnO была в 3,9 и в 4,6 раз больше, чем в мазях в виде ZnPCA и $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$ соответственно. Однако, из мази с ZnO в раствор диффундировало всего 0,31% ионов цинка, что в 5,1 и 6,0 раз меньше значения аналогичного показателя для мазей с ZnPCA и $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$ соответственно.

Выводы:

1. Синтезирован салицилат цинка, с массовой долей ионов металла 17,2%, что соответствует двуводному кристаллогидрату.
2. Определена токсичность различных цинкосодержащих соединений. Каждый из исследуемых образцов оказался эффективен в отношении лиофилизированных люминесцентных бактерий.
3. Созданы мазевые композиции, содержащие различные соединения цинка. С помощью диффузионно-диализного исследования выявлена наиболее эффективная мазевая композиция, содержащая $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$ 1%.

Список литературы

1. Лаевский С.Е. Лекарственное средство, обладающее ранозаживляющим действием // Патент Российской Федерации 2712088. Заявка: 2019115213, 17.05.2019. Дата публикации: 24.01.2020. Бюл. № 3.
2. Общая фармакопейная статья «Цинк. ОФС.1.2.2.2.0010» («Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания»).

3. Общая фармакопейная статья. «Общие реакции на подлинность. Салицилаты. ОФС.1.2.2.0001.15» («Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том I»).

4. «Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод и отходов по изменению интенсивности бактериальной биолюминесценции тест-системой «ЭКОЛЮМ» (ПНДФТ 14.1:2:3:4.11-04; 16.1:2.3:3.8-04).

5. Bartosova L., Bajgar J. Transdermal Drug Delivery in Vitro Using Diffusion Cells // Current Medicinal Chemistry. 2012. V. 27. P. 4671–4677.

¹КЕТОВА Е.С., ^{2,1}БИБИК Е.Ю., ³МЯЗИНА А.В., ^{2,4}КРИВОКОЛЫСКО С.Г.
**ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ДЕРИВАТОВ
ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА**

¹НИУ «БелГУ», г. Белгород

²ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки», г. Луганск

³ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.
Вернадского», г. Симферополь

⁴ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира
Даля», г. Луганск
e-mail: ketova_elen@mail.ru

¹KETOVA E.S., ^{2,1}BIBIK E.YU., ³MYAZINA A.V., ^{2,4}KRIVOKOLYSKO S.G.
**FEATURES OF THE CHEMICAL STRUCTURE AND RATIONALE
FOR THE HYPOLYPIDEMIC ACTIVITY OF NEW
CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES**

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Belgorod National Research University», Belgorod

²St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk

³Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

⁴Dahl Lugansk State University, Lugansk

e-mail: ketova_elen@mail.ru

Аннотация: В данном экспериментальном исследовании представлены особенности химического строения новых дериватов цианотиоацетамида с шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020, а также изучены их гиполипидемические свойства на модели метаболических нарушений у крыс линии Wistar, которые можно объяснить биомиметизмом, обнаруженными *in silico* у данных соединений.

Abstract: This experimental study presents the features of the chemical structure of new cyanothioacetamide derivatives with codes AZ-383, AZ-257, AZ-020, and also studied their lipid-lowering properties in a model of metabolic disorders in Wistar rats, which can be explained by biotargets discovered in silico in the data compounds.

Ключевые слова: новые дериваты цианотиоацетамида, гиполипидемические свойства, метаболические нарушения, химическое строение, биологические мишени.

Keywords: new cyanothioacetamide derivatives, hypolipidemic properties, metabolic disorders, chemical structure, biological targets.

Цель исследования. Изучить особенности химического строения и фармакологическую активность новых дериватов цианотиоацетамида в плане их гиполипидемических свойств на модели метаболических нарушений у крыс линии Wistar.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был реализован на 56 крысах-самцах линии Wistar. Животные рандомным образом были распределены на 7 групп. Интактную группу составили 8 крыс, получающий стандартный суточный рацион. В контрольной группе животные в дополнение к суточному рациону получали высокожировое питание в виде 30 г/кг пальмового масла (8 недель), затем им осуществляли внутрибрюшинное введение дексаметазона 0,125 мг/кг (13 дней). Таким образом в эксперименте были смоделированы метаболические нарушения, а именно алиментарное ожирение и дексаметазоновый диабет. Крысам групп сравнения и опытных групп на протяжении 2 недель проводили фармакологическую коррекцию смоделированных нарушений с помощью различных препаратов и новых соединений. В группах сравнения были использованы Метформин 300 мг/кг (группа сравнения №1) и Вилдаглиптин 8 мг/кг (группа сравнения №2).

Для того, чтобы выбрать новые образцы из ряда дериватов цианотиоацетамида, которые использовались в эксперименте, был произведен виртуальный биоскрининг более 300 соединений с помощью программ Swiss Target Prediction. Учитывая предполагаемые биомишени воздействия соединений, в эксперимент были включены AZ-383, AZ-257, AZ-020, которые показали свою перспективность в отношении коррекции метаболических нарушений, в частности влияния на липидный обмен.

Новые соединений применялись в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений в дозировке 1 мг/кг, внутривентрикулярно. В опытной группе №1 использовались соединений с шифром AZ-383, в опытной группе №2 – AZ-257, в опытной группе №3 – AZ-020.

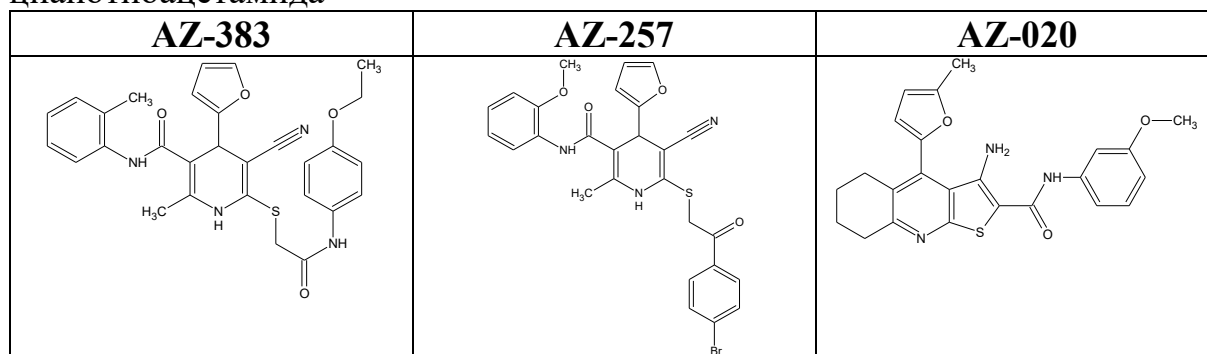
По окончании эксперимента проводили исследования крови для определения концентрации холестерина и триглицеридов. Статистическая

обработка полученных данных проводилась с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

С учетом предполагаемого положительного влияния на липидный обмен нами были отобраны для эксперимента следующие соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 (рис. 1).

Рисунок 1. Структурные формулы соединений из ряда дериватов цианотиоацетамида



Предполагаемые гипополипидемические свойства исследуемых образцов мы связываем с:

1. Вероятным воздействием соединения с шифром AZ-383 на рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1.
2. Влиянием AZ-257 на церамидглюкозилтрансферазу.
3. Тропностью AZ-020 к церамидглюкозилтрансферазе, ацетил-Коэнзим А-карбоксилазе, рецепторам грелина, а также к серин/треонин-протеинкиназе mTOR.

Кроме того, имеется прямая зависимость между влиянием новых дериватов цианотиоацетамида на липидный обмен в крови и их воздействием на массу тела, которое заключается в способности к снижению веса.

Моделирование метаболических нарушений у животных в эксперименте привело к повышению концентрации общего холестерина и триглицеридов крови, а также к гипергликемии и повышению уровня печеночных маркеров (АЛТ, АСТ, общего билирубина крови). У крыс интактной группы были зафиксированы следующие показатели по липидному обмену: общий холестерин крови – $1,3 \pm 0,2$ мМоль/л, триглицериды – $0,7 \pm 0,3$ мМоль/л. У крыс контрольной группы обнаруживалось статистически достоверное повышение концентрации липидов крови. Так, общий холестерин у них зарегистрирован на уровне $2,0 \pm 0,2$ мМоль/л, а концентрация триглицеридов – $1,9 \pm 0,4$ мМоль/л.

Динамику снижения уровня липидов крови у животных групп сравнения и опытных групп отражает таблица 1.

Таблица 1. Значения показателей липидов крови у животных после этапа фармакологической коррекции

Группа	Показатель	Общий холестерин, мМоль/л	Триглицериды, мМоль/л
Группа сравнения №1 (Метформин)		1,6±0,2	0,9±0,2
Группа сравнения №2 (Вилдаглиптин)		1,6±0,2	0,6±0,2
Опытная группа №1 (AZ-383)		1,4±0,1	0,7±0,2
Опытная группа №2 (AZ-257)		1,2±0,1	0,7±0,2
Опытная группа №3 (AZ-020)		1,5±0,2	0,8±0,3

Обсуждая полученные результаты и актуальность темы исследования, можно заключить, что проблемы метаболических нарушений и, в частности, дислипидемия, ее медикаментозная коррекция занимают важное место в клинической фармакологии из-за большой распространенности людей, у которых выявляется повышение уровня общего холестерина крови, и тесной связью данного состояния с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от них [1, 4].

Несмотря на широкий выбор препаратов для коррекции гиперлипидемии, не теряет актуальность поиск новых средств, способных положительно влиять на липидный обмен при наличии гепатопротекторных свойств и гипогликемической активности [3].

В данном отношении высокую перспективность представляют новые дериваты цианотиоацетамида, имеющие биомиметицизм для влияния на углеводный, липидный обмен и функционирование печени [5].

Переходя к обсуждению полученных в данном экспериментальном исследовании результатов, можно отметить, что биомиметическое соединение AZ-383, с помощью которой можно обосновать его гиподислипидемические эффекты, согласно данным различных ученых, представляет большой интерес при лечении пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением [2].

Так, биосинтез желчных кислот является одним из важных путей выведения холестерина. Желчные кислоты являются регуляторами экспрессии генов, участвующих в метаболизме первичных желчных кислот, холестерина и триглицеридов в гепатоцитах и плазме [2]. При инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа функция желчных кислот претерпевает нарушения, что ведет к уменьшению их абсорбции и увеличению жировой инфильтрации печени, накоплению триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Стимулирование рецепторов желчных кислот, связанных с G-белком 1, повышает выработку инсулина β -клетками

поджелудочной железы, способствует снижению инсулинорезистентности периферических тканей, уменьшению массы тела, нормализации липидного обмена за счет гипохолестеринемического действия [2].

Кроме того, биомишени, обнаруженные у AZ-257 и AZ-020, также имеют отношение в аспекте регуляции липидного обмена в крови. Церамидглюкозилтрансфераза участвует в обмене липидов путем регуляции поглощения пищевых жиров эндочитами кишечника. Ацетил-Коэнзим-А-карбоксилаза действует на пересечении процессов синтеза и окисления липидов, имеет перспективное значение для разработки новых методов лечения сахарного диабета, ожирения и других проявлений метаболического синдрома. Снижение активности рецепторов грелина вызывает уменьшение аппетита, повышение уровня инсулина, изменение уровня глюкозного и липидного обмена. Серин/треонин-протеинкиназа mTOR также участвует в углеводном и липидном обмене.

Выводы. Таким образом, можно заключить, что химическое строение новых дериватов цианотиоацетамида не вызывает сомнений. Данные соединения при изучении *in vivo* обладают гиполипидемической активностью, что можно обосновать их биомишениями, выявленными *in silico*. Все это объясняет высокую перспективность их дальнейшего исследования.

Список литературы

1. Амлаев, К.Р. Дислипидемии: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / К.Р. Амлаев // Врач. – 2021. – №5. – С. 16-20.
2. Звенигородская, Л.А., Петраков, А.В., Нилова, Т.В., Варванина, Г.Г., Лычкова, А.Э. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа // ЭиКГ. – 2016. – 11(135). – С. 31-34.
3. Карпов, Ю.А. Новый вектор снижения сердечно-сосудистого риска – интенсивная гиполипидемическая терапия. Атмосфера / Ю.А. Карпов // Новости кардиологии. – 2023. – №1. – С. 3-10. doi: 10.24412/2076-4189-2023-12836.
4. Мамедов, М.Н. Вторичная гиперлипидемия: особенности проявления при различных соматических заболеваниях / М.Н. Мамедов, А.К. Каримов // Профилактическая медицина. – 2021. – №24 (3). – С. 105-110. DOI:10.17116/profmed202124031105.
5. Тильченко, Д.А., Бибик, Е.Ю., Фролов, К.А., Доценко, В.В., Кривоколыско, С.Г., Батищева, Г.А., Кетова, Е.С. Сравнительная характеристика влияния нового производного пиридина на течение сахарного диабета в четырех экспериментальных моделях // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №9 (123). – С. 49.

КРИЦКАЯ В. В.^{1,2}, СИВЕЦ А. В.¹, НЕЛЮБИНА В. А.²,
ХАНЧЕВСКИЙ М. А.¹, КВАСЮК Е. И.², ГОРБАЦЕВИЧ Г. И.³
**СИНТЕЗ ПИПЕРАЗИН СОДЕРЖАЩИХ СИНТОНОВ В КАЧЕСТВЕ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЛУЧЕНИИ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА И ТЕТРАЗОЛА**

¹*Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь*

²*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» БГУ, г. Минск, Республика Беларусь*

³*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru*

KRITSKAYA V. V.^{1,2}, SIVETS A. V.¹, NELIUBINA U. A.²,
KHANCHEUSKI M. A.¹, KVASYUK E. I.², HARBATSEVICH H. I.³
**SYNTHESIS OF PIPERAZINE CONTAINING SYNTHONS AS
INTERMEDIATES IN THE PREPARATION OF 1,2,3-TRIAZOLE AND
TETRAZOLE DERIVATIVES**

¹*State scientific institution «Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru*

Аннотация: В работе осуществлен синтез пиперазин содержащих производных **7a** и **7b** с выходом 70 и 75%, соответственно. Полученные соединения могут быть использованы в качестве синтонов в синтезе производных 1,2,3-триазола и тетразола.

Ключевые слова: производные пиперазина, терминальные алкины, восстановительное аминирование, синтоны.

Abstract: In this work, piperazine-containing derivatives **7a** and **7b** were synthesized in 70 and 75% yields respectively. The resulting compounds can be used as synthons in the synthesis of 1,2,3-triazole and tetrazole derivatives.

Keywords: piperazine derivatives, terminal alkynes, reductive amination, synthons.

Синтез биологически активных молекул (БАМ) на основе метода клик-химии позволяет «сконструировать» новые молекулы с разнообразным спектром действия. Данный подход обеспечивает получение низкомолекулярных ингибиторов с использованием минимального количества соединений в качестве «строительных блоков» [1]. Методы клик-химии весьма универсальны, поскольку не требуют

специализированного оборудования, что делает их легко адаптируемыми для применения в исследовательских лабораториях. Этот подход эффективен, особенно в отношении белков-мишеней, которые обладают множеством сайтов связывания в своих активных центрах, и был успешно использован для синтеза ряда ингибиторов протеазы ВИЧ, протеазы SARS 3CL, R-фукозидазы, сульфотрансферазы и R-1,3-фукозилтрансферазы [2].

Белковые тирозинфосфатазы (РТР) являются крупными и структурно разнообразным классом сигнальных ферментов. Дефект в регуляции этих ферментов имеет важное значение при различных заболеваниях человека. Например, РТР1В, уже давно считается ключевым ферментом, вызывающим ожирение и диабет [3]. В последние несколько лет было предпринято много усилий в попытках разработать потенциальные ингибиторы, в основном ингибиторы на основе малых молекул, которые нацелены на РТР1В и функционируют *in vivo* с высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами.

Srinivasan R., с коллегами используя методы клик-химии успешно синтезировали ряд ингибиторов РТР. Последующий ферментативный скрининг *in situ* выявил потенциальный ингибитор РТР1В со значением $IC_{50} = 4,7 \mu M$, который в 10–100 раз более эффективен, известных аналогов [4].

Цель исследования – Осуществить синтез пиперазин содержащих синтонов для получения на их основе производных 1,2,3-триазола и тетразола.

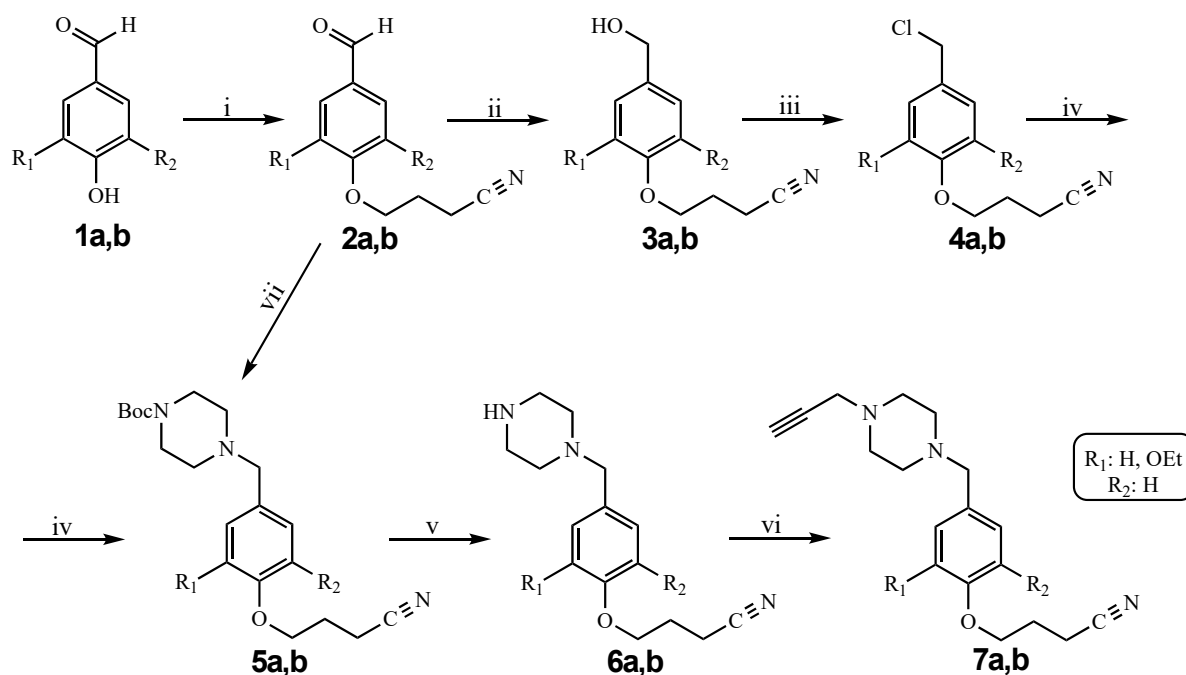
Материалы и методы исследования

Синтез соединений **7a**, **b** проводили согласно схеме, указанной на рисунке. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системе растворителей: хлороформ/метанол (4:1 по объему). Соединения визуализировали на пластинках ТСХ в ультрафиолетовом свете. Выделение соединения **7a**, **b** осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле 60 Н (элюент хлороформ/метанол). Строение синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР (¹H, ¹³C, dept) и масс-спектрометрией.

Результаты и их обсуждения

Синтез пиперазин содержащих синтонов (**7a**, **b**) проводили как описано для получения производного **7a**. Взаимодействием 4-гидроксибензальдегида (**1a**) с 4-бромбутиронитрилом был получен 4-(4-формилфенокси)бутиронитрил (**2a**) [5]. Восстановление его альдегидной группы до спиртовой с последующей её заменой на атом хлора приводили к 4-(4-(хлорметил)фенокси)бутиронитрилу (**4a**). Полученное хлорпроизводное в условиях основного катализа конденсировали с 1-Вос-пиперазином. Удаление Вос-защитной группы и последующая конденсация полученного амина с пропаргилбромидом давали 4-{4-[4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил]метил]фенокси}бутиронитрил (**7a**), выделенный с

выходом 70%. Альтернативным способом синтеза производного **5b** было выбрано восстановительное аминирование [6], в результате чего производное **7b** получено с выходом 75%.



i - K_2CO_3 , acetone, $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$, t° ; ii - MeOH, NaBH_4 , 0°C - r.t.; iii - SOCl_2 , CHCl_3 , DMF, t° ;
iv - 1-Boc-piperazine, DMF, Et_3N , t° ; v - 33 % HCl/EtOAc;
vi - Propargyl bromide, DMF, Et_3N , t° ; vii - 1-Boc-piperazine, DCE, NaBH_3CN , r.t., 48 h.

Рисунок – Общая схема синтеза пиперазин содержащих синтонов

Стоит отметить, что использование триацетоксиборгидрида натрия для восстановительного аминирования альдегидов и кетонов уменьшает число стадий синтеза производных **7a** и **7b** и увеличивает их выход.

Выводы

В результате проведенного исследования были получены пиперазин содержащие соединения **7a** и **7b** с выходом 70 и 75%, соответственно, которые могут быть использованы в качестве синтонов в синтезе производных 1,2,3-триазола и тетразола.

Список литературы

1. Arkin, M. R. The enzymatic synthesis of antiviral agents / M. R. Arkin, J. A. Wells // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2004. – Vol. 3. – P. 301–317.
2. Birk, A. Rapid assembly of matrix metalloprotease inhibitors using click chemistry / A. Brik [et al.] // Chem. Biol. – 2002. – Vol. 9. – P. 891–896.
3. Johnson, T. O. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes / T. O. Johnson, J. Ermolieff, M. R. Jirousek // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2002. – Vol. 1. – P. 696–709.

4. Srinivasan, R. Rapid Assembly and in Situ Screening of Bidentate Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases / R. Srinivasan [et al.] // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №. 4. – P. 713–716.
5. Baulina, T. V. Tripodal Phosphine Oxide Ligand with Tetrazole Functionality / T. V. Baulina [et al.] // *Russian Journal of General Chemistry.* – 2021. – Vol. 91, №. 10. – P. 2052–2060.
6. Abdel-Magid, A. F. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures / A. F. Abdel-Magid [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61. – P. 3849–3862.

МАРТЫНОВА Ю.З., ХАЙРУЛЛИНА В.Р.
**ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ
ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В БАЗЕ ДАННЫХ ChEMBL**
Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа
e-mail: MartynovaYuZ@gmail.com

MARTYNOVA Y.Z., KHAIRULLINA V.R.
**VIRTUAL SCREENING OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IN
THE ChEMBL DATABASE**
Ufa University of Science and Technology, Ufa
e-mail: MartynovaYuZ@gmail.com

Аннотация: В процессе скрининга баз данных ChEMBL получены хиты в отношении циклооксигеназы-2 и могут обнаружить выраженную ингибиторную активность в условиях *in vivo*. Виртуальный скрининг проводили с использованием консенсус моделей QSAR, выполненного в программе GUSAR2019.

Abstract: In the process of virtual screening of ChEMBL databases, hit compounds for cyclooxygenase-2 were obtained and can detect pronounced inhibitory activity *in vivo*. Virtual screening was performed using consensus QSAR models performed in the GUSAR2019 program.

Ключевые слова: QSAR-моделирование, программа GUSAR2019, фермент циклооксигеназы-2, ChEMBL, виртуальный скрининг

Keywords: QSAR modeling, GUSAR2019 program, cyclooxygenase-2 enzyme, ChEMBL, virtual screening

Цель исследования. Поиск новых потенциальных ингибиторов циклооксигеназы-2 в базе данных ChEMBL с использованием консенсус моделей QSAR.

Материалы и методы исследования. Исследовательская работа проводилась в программы GUSAR2019. Описание 305 диарилгетероциклических производных в отношении COX-2 применяли 2 типа атомоцентрических дескрипторов: электро-топологические и подструктурные. С помощью алгоритма самосогласованной регрессии (ССР) были отобраны дескрипторы.

Результаты исследования и их обсуждение. Количественное взаимоотношение между строением и активностью в отношении ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) построено 9 статистически значимых консенсус-моделей QSAR. Для прогноза использовали численные значения pIC_{50} , трансформированные из экспериментальных данных IC_{50} [нмоль/л]. На рисунке 1 представлены общие структурные формулы I – IX моделируемых 305 диарилгетероциклических производных (табл. 1).

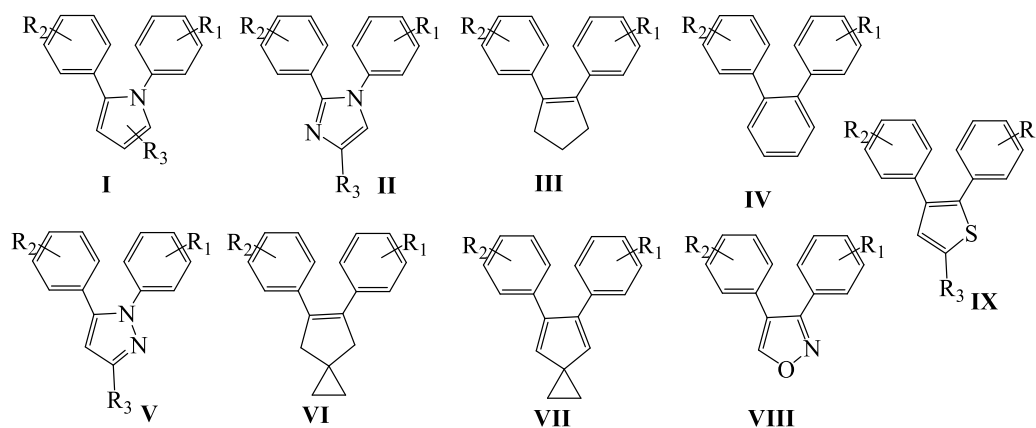


Рисунок 1. Общие структурные формулы моделируемых ингибиторов COX-2

Таблица 1. Характеристика описаний моделей QSAR M1-M9, диапазон ингибиторной активности $pIC_{50} = 5,02 - 9,00$

Обучающая выборка	OB1			OB2			OB3		
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
N	244			255			262		
R^2_{OB}	0,755	0,853	0,816	0,781	0,851	0,825	0,760	0,849	0,814
R^2_{TB}	0,713	0,711	0,737	0,686	0,701	0,694	0,770	0,822	0,822
Q^2_{OB}	0,667	0,795	0,751	0,709	0,795	0,767	0,677	0,790	0,751
F	8,007	12,837	10,947	10,132	13,099	12,187	8,505	11,903	10,884
SD	0,538	0,426	0,470	0,507	0,427	0,457	0,533	0,433	0,472
V	47	50	45	46	51	46	50	56	49

где N – число структур в i-той выборке OB_i; Q^2 – коэффициент детерминации для 80% N; R^2 – коэффициенты детерминации для 100% N в выборках; F – критерий Фишера; SD – стандартное отклонение, V – число значимых переменных.

В результате каждая модель вбирала в себя 20–320 уравнений QSAR, которые в дальнейшем программа GUSAR2019 усреднял значения моделей

и выдавал итоговые значения консенсус-моделей QSAR. Модели характеризуются высокими параметрами $R^2_{\text{об}} > 0,7$; $Q^2_{\text{об}} > 0,6$. Для скрининга баз данных ChEMBL использована консенсус-модель QSAR M9 с целью поиска биологически активных ингибиторов COX-2. В поиске принимали участие из базы данных ChEMBL 218 соединений, схожие с общей структурной формулой I по коэффициенту Танимото на 75%. В результате отобрано 20 биологически активных соединений с высокой ингибиторной активностью в отношении COX-2.

Данные соединения оценивались в рамках фармакологического профиля с применением OSIRIS Property Explorer. В итоге отобранные соединения низкотоксичны и сопоставимы с рекомендациями Липински.

Среди соединений-хитов обнаружилось, что для 4 соединений были проведены биологические испытания в условиях *in vivo* в отношении COX-2 крыс (табл. 2) [1-5].

Таблица 2. Результаты скрининга потенциально биологически активные ингибиторов COX-2

Соединение	$pIC_{50\text{pred}}$ по модели M9	Прогнозирование биологической активности $Pa-Pi > 0,7^*$
CHEMBL1652453	7,472	Ингибитор COX-1/COX-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
CHEMBL129021	7,409	
CHEMBL339798	7,364	
CHEMBL285831	7,143	

* PASS-online (сайт: www.way2drug.com).

Выводы. Теоретический прогноз хитов позволило обнаружить биологические испытания соединений в отношении ингибиторов COX-2, что в свою очередь подтверждают о корректности построенных нами моделей QSAR. Данные подтвердили, что 4 соединения обладают выраженной биологической активностью в отношении COX-2 и в условиях *in vivo*.

Список литературы

1. Chiu H.-C., Yang J., Soni S., Kulp S.K., Gunn J.S., Schlesinger L.S., Chen C.-S. Pharmacological Exploitation of an Off-Target Antibacterial Effect of the Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib against *Francisella tularensis* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – V. 53, No. 7. – P. 2998-3002.
2. Chiu H.-C., Lee S.-L., Kapuriya N., Wang D., Chen Y.-R., Yu S.-L., Chen C.-S. Development of novel antibacterial agents against methi-cillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 20, No. 15. – P. 4653-4660.

3. Pal M., Madan M., Padakanti S., Pattabiraman V.R., Kalleda S., Vanguri A., Yeleswarapu K.R. Synthesis and Cyclooxygenase-2 Inhibiting Property of 1,5-Diarylpyrazoles with Substituted Benzenesulfonamide Moiety as Pharmacophore: Preparation of Sodium Salt for Injectable Formulation // Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – V. 46, No. 19. – P. 3975-3984.

4. Ahlström M.M., Ridderström M., Zamora I., Luthman K. CYP2C9 Structure–Metabolism Relationships: Optimizing the Metabolic Stability of COX-2 Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 50, No. 18. – P. 4444-4452.

5. Ahlström M.M., Ridderström M., Zamora I. CYP2C9 Structure–Metabolism Relationships: Substrates, Inhibitors, and Metabolites // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 50, No. 22. – P. 5382-5391.

¹ТИНЬКОВ О.В., ²ГРИГОРЬЕВ В.Ю.

**ВИРТУАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ХИМИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ
HDAC6**

¹*Приднестровский Государственный Университет им. Т.Г. Шевченко, г. Тирасполь, Приднестровье*

²*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, г. Черноголовка, Московская область
e-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru*

¹O.V. TINKOV, ²V.Yu. GRIGOREV

**A VIRTUAL SYSTEM FOR EVALUATING CHEMICAL COMPOUNDS
AS PROMISING HDAC6 INHIBITORS**

¹*Shevchenko Transnistria State University, Tiraspol, Transnistria*

²*Institute of Physiologically Active Compounds at Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region
e-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru*

Аннотация: Гистондеацетилаза 6 (HDAC6) является перспективной лекарственной мишенью для лечения различных заболеваний. В ходе исследования предложен ряд адекватных регрессионных QSAR моделей ингибиторов HDAC6 и моделей острой токсичности при пероральном введении токсикантов крысам. Модели интегрированы в веб-приложение HT_PREDICT, доступное по адресу <https://htpredict.streamlit.app/>.

Abstract: Histone deacetylase 6 (HDAC6) is a promising drug target for the treatment of various diseases. In the course of the study, a number of adequate regression QSAR models of HDAC6 inhibitors and acute toxicity models for oral administration of toxicants to rats were proposed. The models are integrated into the HT_PREDICT web application, available at <https://htpredict.streamlit.app/>.

Ключевые слова: ингибиторы гистондеацетилазы 6, правило Липински, молекулярные дескрипторы, машинное обучение, python.

Keywords: histone deacetylase inhibitors 6, Lipinski's rule, molecular descriptors, machine learning, python.

Цель исследования. Гистондеацетилазы (Histone deacetylases, HDAC) являются группой металлоферментов, играющих важнейшую роль в регуляции транскрипции. HDAC модулируют структуру хроматина посредством удаления ацетатной части из ацетилированной N-концевой лизиновой ϵ -аминокислотной группы гистоновых белков. Пан-ингибиторы HDAC в настоящее время успешно применяются для лечения гематологических злокачественных новообразований, однако они проявили низкую эффективность и высокую токсичность при борьбе с солидными опухолями, например, такими как рак предстательной железы, несмотря на сверхэкспрессию HDAC при данном виде онкологии. В связи с этим, внимание исследователей направлено на поиск и разработку селективных ингибиторов HDAC, особое место среди которых принадлежит ингибиторам гистондеацетилазы 6.

Важнейшим инструментом при определении стратегии синтеза и испытаний химических соединений при разработке лекарственных средств являются методы «Количественной Связи Структура – Активность» (QSAR) [1].

Принимая во внимание актуальность создания селективных ингибиторов HDAC6, рядом исследователей разработаны удовлетворительные QSAR модели, описывающие влияние структуры химических соединений на их способность ингибировать HDAC6. Существующие QSAR модели ингибиторов HDAC6 рассматривают молекулярную структуру с разных точек зрения, используя различные методические подходы. К сожалению, для существующих регрессионных QSAR моделей ингибиторов HDAC6 отсутствует их реализация в виде программного продукта, позволяющего проводить on-line виртуальный скрининг библиотек химических соединений в целях поиска высокоактивных и нетоксичных ингибиторов HDAC6.

При разработке стратегии синтеза и испытаний ингибиторов HDAC6 помимо целевого свойства крайне важно иметь возможность оценивать токсичность. В настоящее время при оценке токсичности, в частности при отнесении к условным классам опасности химических веществ, достаточно часто используют параметр LD₅₀ при пероральном введении крысам.

В этой связи, задачами данного исследования явилось:

1) построение регрессионных QSAR моделей HDAC6 ингибиторов, а также моделей острой токсичности при пероральном введении крысам с использованием максимально представительных обучающих выборок;

2) интеграция разработанных QSAR моделей в веб-приложение, позволяющее проводить виртуальный скрининг ингибиторов HDAC6 с одновременной оценкой LD₅₀ при пероральном введении крысам.

Материалы и методы исследования. Для QSAR моделирования была сформирована выборка соединений из базы данных ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/> с известными экспериментальными значениями IC₅₀ в отношении HDAC6 (Target ChEMBL ID: ChEMBL1865). При формировании выборки в нее включались только те записи, для которых поля «pChEMBL Value» и «Smiles» имели фактические значения. Полимеры, смеси, соединения в солевой форме не включались в общую выборку. Экспериментальные значения активности, выраженные с помощью концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀, nM), были сконвертированы в отрицательный десятичный логарифм данной величины (pIC₅₀).

Источником формирования выборок при изучении острой токсичности для QSAR моделирования послужила публикация [2], в которой авторы использовали информацию из базы данных ChemIDplus. Импортированные выборки дополнительно подверглись анализу и проверке в соответствии с предложенным ранее общеизвестным протоколом [3], в результате чего размер выборок несколько сократился по сравнению с оригинальными выборками.

С целью оценки предсказательной способности QSAR моделей, первоначальные общие выборки разделяли на обучающие (ws) и тестовые (ts) наборы. Для этого каждую общую выборку соединений упорядочивали по возрастанию количественной меры активности или токсичности и каждое пятое соединение помещали в тестовый набор, оставшиеся вещества формировали обучающий набор. Исходя из этого, обучающий набор ингибиторов HDAC6 представлен 3083 соединениями, тестовый набор – 771 соединением. Размер обучающей выборки для острой токсичности составил 7712 соединений, тестовой - 1929 соединений.

Для описания молекулярной структуры использовали дескрипторы Pubchem, KlekotaRoth, AtomPairs, Morgan fingerprints (MF), MACCS которые рассчитывались с помощью библиотеки RDKit (<https://www.rdkit.org/docs/index.html>) на языке программирования Python. Также был дополнительно рассчитан набор физико-химических дескрипторов из модуля rdkit.Chem.Descriptors вышеуказанной библиотеки RDKit. Для построения моделей использовали библиотеку scikit-learn (<https://scikit-learn.org/stable/>), при этом применяли методы gradient boosting regressor (GBR), support vector machines (SVM), multi-layer perceptron

regressors (MLP), и k-nearest neighbors (kNN), гиперпараметры которых автоматически настраивались с помощью модуля GridSearchCV, также реализованного в scikit-learn. Для оценки устойчивости моделей была использована пятикратная внутренняя кросс-валидация (5-fold cross validation, CV). С целью улучшения предсказательной способности разрабатывались консенсусные QSAR модели, при этом прогнозируемое консенсусное значение активности или токсичности рассчитывалось как среднее прогнозируемых величин активности или токсичности индивидуальных QSAR моделей. Для валидации QSAR моделей также применяли метод у-рандомизации с 50 итерациями. Вхождение соединений тестовой выборки в область применимости (Applicability Domain, AD) рассчитывали с помощью «расстояния сходства» (similarity distance) [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Статистические показатели консенсусных QSAR моделей ингибиторов HDAC6 представлены в таблице 1. Все разработанные модели ингибиторов HDAC6 имеют удовлетворительные статистические характеристики и обладают сопоставимой предсказательной способностью.

Статистические показатели QSAR моделей острой токсичности (LD₅₀, крысы, перорально) представлены в таблице 2. Консенсусные QSAR модели, разработанные с использованием дескрипторов MF и RDKit, были интегрированы в приложение HT_PREDICT, которое находится в свободном доступе по адресу <https://htpredict.streamlit.app/>.

Таблица 1. Статистические характеристики QSAR моделей ингибиторов HDAC6

Дескрипторы	Обучающая выборка		Тестовая выборка				
			Все соединения		Cov	Вошедшие в AD	
	Q ² _{cv}	RMSE	Q ² _{ts}	RMSE		Q ² _{ts}	RMSE _{ts}
MF	0.68	0.68	0.70	0.66	0.72	0.73	0.63
MACCS	0.63	0.7	0.62	0.71	0.67	0.65	0.68
PubChem	0.63	0.70	0.67	0.68	0.73	0.75	0.63
KlekotaRoth	0.67	0.68	0.71	0.66	0.74	0.74	0.64
AtomPairs	0.54	0.75	0.58	0.74	0.76	0.62	0.71
RDKit	0.63	0.7	0.67	0.68	0.78	0.71	0.64

Примечание: Q²_{cv} – коэффициент детерминации в условиях пятикратной внутренней кросс-валидации; RMSE_{cv} – среднеквадратичная ошибка в условиях пятикратной внутренней кросс-валидации; Cov.- охват данных в области применимости, представляющий отношение числа соединений из тестовой выборки, вошедших в область применимости, к общему числу соединений тестовой выборки; Q²_{ts} – коэффициент детерминации прогнозирования токсичности соединений тестовой выборки; RMSE_{ts} – среднеквадратичная ошибка прогнозирования токсичности соединений тестовой выборки

Таблица 2. Статистические характеристики QSAR моделей острой токсичности

Дескрипторы	Обучающая выборка		Тестовая выборка				
			Все соединения		Cov	Вошедшие в AD	
	Q ² _{cv}	RMSE	Q ² _{ts}	RMSE		Q ² _{ts}	RMSE
MF	0.54	0.66	0.58	0.64	0.74	0.66	0.63
MACCS	0.58	0.64	0.6	0.63	0.69	0.66	0.61
PubChem	0.59	0.64	0.61	0.62	0.75	0.66	0.61
KlekotaRoth	0.55	0.66	0.55	0.65	0.75	0.61	0.65
AtomPairs	0.49	0.68	0.5	0.68	0.73	0.54	0.65
RDKit	0.59	0.64	0.61	0.63	0.78	0.68	0.61

С целью выявления активных, селективных ингибиторов HDAC6, обладающих невысоким уровнем острой токсичности, нами был проведен виртуальный скрининг 7973 соединений из базы данных ChEMBL, по результатам которого для дальнейшего изучения были отобраны два наиболее перспективных соединения: N-гидрокси-4-(5-фенилпентил)бензамид и N-гидрокси-4-(2-фенилэтил)бензамид.

Выводы. Полученные в ходе исследования результаты будут способствовать снижению финансовых, временных и трудовых затрат при синтезе и испытании новых лекарственных средств - ингибиторов HDAC6.

Список литературы

1. Muratov E.N., Bajorath J., Sheridan R.P., Tetko I.V., Filimonov D., Poroikov V., Oprea T.I., Baskin I.I., Varnek A., Roitberg A., Isayev O., Curtalolo S., Fourches D., Cohen Y., Aspuru-Guzik A., Winkler D.A., Agrafiotis D., Cherkasov A., Tropsha A. QSAR without borders // Chem. Soc. Rev. 2020. Vol. 49. P. 3525-3716.

2. Jain S., Siramshetty V.B., Alves V.M., Muratov E.N., Kleinstreuer N., Tropsha A., Nicklaus M.C., Simeonov A., Zakharov A.V. Large-Scale Modeling of Multispecies Acute Toxicity End Points Using Consensus of Multitask Deep Learning Methods // J. Chem. Inf. Model. 2021. Vol. 61. P. 653-663.

3. Fourches D., Muratov E., Tropsha A. Trust, but verify: on the importance of chemical structure curation in cheminformatics and QSAR modeling research // J. Chem. Inf. Model. 2010. Vol. 50. P. 1189-204.

4. Tinkov O.V., Grigorev V.Y., Grigoreva L.D., Osipov V.N. HDAC1 PREDICTOR: a simple and transparent application for virtual screening of histone deacetylase 1 inhibitors // SAR QSAR Environ. Res. 2022. Vol. 33. P. 915-931.

ХАНЧЕВСКИЙ М. А.¹, КАЗАКОВ Р. В.², КВАСЮК Е. И.³
**ПОЛУЧЕНИЕ БИНАРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ
ГУАНОЗИНА И ЕГО СЕКО-ПРОИЗВОДНЫХ**

¹Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт микробиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru

KHANCHEUSKI M. A.¹, KAZAKOV R. V.², KVASYUK E. I.³
**PREPARATION OF BINARY HYDROGELS BASED ON GUANOSINE
AND ITS SECO-DERIVATIVES**

¹State scientific institution «Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

²State scientific institution «Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru

Аннотация: В работе описано получение бинарных гидрогелей на основе секо-тригидрокси-гуанозина и секо-диальдегид-гуанозина в комбинации с гуанозином. Установлено влияние углеводного фрагмента на устойчивость гидрогеля при добавлении в различных концентрациях хлорида калия. Выявлено, что гидрогель в комбинации с секо-диальдегид-гуанозином и гуанозином менее устойчив при концентрации KCl 0.1 М.

Ключевые слова: гидрогели, бинарные гидрогели, гуанозин, секо-диальдегид-гуанозин, секо-тригидрокси-гуанозин.

Abstract: The work describes the preparation of binary hydrogels based on seco-trihydroxy-guanosine and seco-dialdehyde-guanosine in combination with guanosine. The influence of the carbohydrate fragment on the stability of the hydrogel was established when potassium chloride was added at various concentrations. It was found that the hydrogel in combination with seco-dialdehyde-guanosine and guanosine is less stable at a KCl concentration of 0.1 M.

Keywords: hydrogels, binary hydrogels, guanosine, seco-dialdehyde-guanosine, seco-trihydroxy-guanosine.

Гидрогели представляют собой биоматериалы, обладающие такими свойствами, как биосовместимость, биоразлагаемость, гидрофильность и

нетоксичность, в связи с чем они нашли применение в медицинской и фармацевтической областях. Так гидрогели могут имитировать нативный внеклеточный матрикс или микросреды тканей, что делает гидрогели потенциальными кандидатами для использования в тканевой инженерии, 3D-клеток и создании биосенсоров, а также для контролируемой доставки лекарств [1–5].

Цель исследования – получить и изучить структуры бинарных гидрогелей на основе гуанозина – секо-диальдегид-гуанозина и гуанозина – секо-тригидрокси-гуанозина.

Материалы и методы исследования. Для расчетов оптимальных структур для гуанозина и его секо-производных использован персональный компьютер с процессором intel core i7 (4.80 GHz CPU) с установленной операционной системой Ubuntu 18.04. При вычислениях стартовых геометрий молекул выбран метод молекулярной механики (ММ+) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ+ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Равновесная геометрия распределения электронной плотности молекулы гуанозина и его производных были оптимизированы неэмпирическим методом B3LYP/6-31G*.

Гуанозин и его производные (секо-диальдегид-гуанозин, секо-тригидрокси-гуанозин) взвешивали во флаконы и растворяли при нагревании в 1 мл дистиллированной воды после чего добавляли растворы разных концентраций хлорида калия (0.1, 0.3 и 0.5 М). Образование гелей регистрировали через 4 часа. Устойчивость гелей, образованных с различной концентрацией КСl контролировали визуально путём появления или отсутствия сползания образовавшегося во флаконе геля по стенкам флакона при переворачивании флакона пробкой вниз.

Результаты и их обсуждения. В процессе оптимизации структур гуанозина, секо-диальдегид-гуанозина и секо-тригидрокси-гуанозина были рассчитаны равновесные конформации в воде и установлены основные свойства молекул, которые позволяют гуанозину и его производным формировать G-квартеты. На рисунке 1 представлены структуры исследуемых соединений.

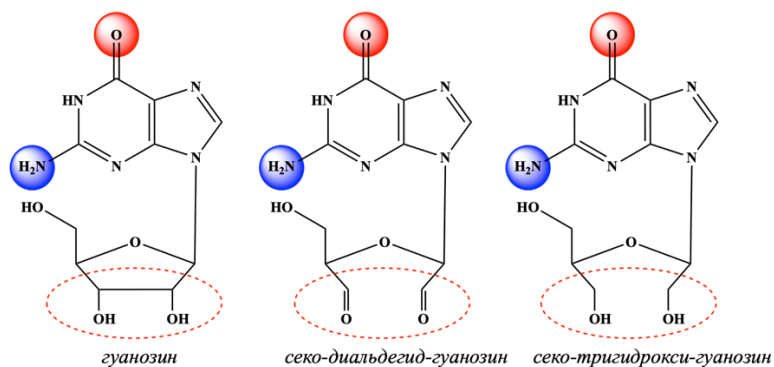


Рисунок 1 – Структура гуанозина и его секо-производных

Молекулярный электростатический потенциал (МЭП) очень информативен относительно распределения зарядов молекул в ядре и электроны, кроме того, он является инструментом для интерпретации и предсказания химической реактивности. МЭП оказался очень хорошим способом для описания нековалентных взаимодействий, в частности, водородных связей. На поверхности МЭП красный цвет относится к обогащенной электронами (отрицательной) области, синий цвет относится к бедной электронами (положительной) области, а зеленый цвет обозначает нулевой электростатический потенциал. Значения электронной плотности на поверхности МЭП обозначены разными цветами и возрастают в следующем порядке:

Красный > Оранжевый > Желтый > Зеленый > Голубой

Карты молекулярно-электростатических потенциалов гуанозина и его производных представлены на рисунке 2.

Гуанозин	Секо-дигидрогуанозин	Секо-тригидрокси-гуанозин

Рисунок 2 – Карты молекулярно-электростатических потенциалов гуанозина и его секо-производных.

На приведенных картах МЭП рисунка 2 видно, что углеводный фрагмент гуанозина и производных гуанозина находится в положительной области, что может свидетельствовать о незначительных различиях в способности образовывать водородные связи.

Также были рассчитаны основные электронные свойства исследуемых молекул, которые представлены в таблице 1.

Формулы, используемые для расчета свойств молекул:

$IP = - E_{HOMO}$ (потенциал ионизации);

СЕКЦИЯ 3. Поиск, исследование и стандартизация биологически активных веществ природного и синтетического происхождения

EA = - ELUMO (средство к электрону);

Eg = ширина запрещенной зоны;

$\mu = (IP + EA) / 2$ (электроотрицательность).

Таблица 1. Электронные свойства исследуемых молекул

Исследуемые молекулы	Полученные значения			
	IP	EA	μ	Eg
гуанозин	-0,227	-0,032	-0,130	0,195
секо-диальдегид-гуанозин	-0,231	-0,070	-0,151	0,161
секо-тригидрокси-гуанозин	-0,227	-0,032	-0,129	0,195

Как видно из приведенных в таблице данных у секо-диальдегид-гуанозина снижено средство к электрону, что позволяет предположить меньшую стабильность бинарных гидрогелей на основе гуанозина и секо-диальдегид-гуанозина.

В таблице 2 представлены фотографии экспериментально полученных бинарных гидрогелей.

Таблица 2. Фотографии полученных бинарных гидрогелей

Гуанозин / секо-диальдегид-гуанозина			Гуанозин / секо-тригидрокси-гуанозина		
Концентрация KCl, M					
0.5	0.3	0.1	0.5	0.3	0.1

Полученные теоретические расчеты и экспериментальные данные показывают, что при концентрации хлорида калия 0.5, 0.3 и 0.1 М образуется стабильный бинарный гидрогель на основе гуанозина и секо-производных гуанозина. Стоит отметить что при концентрации хлорида калия 0.1 М,

образующийся бинарный гидрогель между гуанозином и секо-диальдегид-гуанозином был менее устойчив, вероятнее всего это связано с низким значением EA (-0,070), что приводит к меньшей стабильности гидрогеля.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что модификация углеводного фрагмента гуанозина не вносит существенных изменений в устойчивость бинарного гидрогеля, что делает потенциально-возможным получение устойчивых бинарных гидрогелей на основе не только гуанозина, но и его и секо-производных.

Список литературы

1. Du, X. Supramolecular Hydrogelators and Hydrogels: From Soft Matter to Molecular Biomaterials / X. Du [et al.] // Chem. Rev. – 2015. – Vol. 115. – P. 13165–13307.
2. Lim, J. Recent Advances in Supramolecular Hydrogels for Biomedical Applications / J. Lim [et al.] // Mater. Today Adv. – 2019. – Vol. 3. – P. 100021.
3. Karoyo, A. H. A Review on the Design and Hydration Properties of Natural / A. H. Karoyo, L. D. Wilson // Materials. – 2021. – Vol. 14. – P. 1–35.
4. Hoque, J. Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogels and Their Applications in Regenerative Medicine / J. Hoque, N. Sangaj, S. Varghese // Macromol. Biosci. – 2019. – Vol. 19. – P. 1–16.
5. Hou, S. Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogels with High Extensibility and Fast Self-Healing via Precoordinated Mussel-Inspired Chemistry / S. Hou, P. X. Ma // Chem. Mater. – 2015. – Vol. 27. – P. 7627–7635.

**ХАНЧЕВСКИЙ М. А., СИВЕЦ Г. Г.
СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛ-СОДЕРЖАЩИХ КОНЬЮГАТОВ 1,2-О-
АЦЕТОНИДА ГЛЮКОФУРАНОЗЫ**

*Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru*

**KHANCHEUSKI M. A., SIVETS G. G.
SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLE-CONTAINING GLUCOFURANOSE
1,2-O-ACETONIDE CONJUGATES**

*State scientific institution «Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus
e-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru*

Аннотация: В работе осуществлен синтез конъюгатов производного 1,2-О-ацетонида D-глюкофуранозы с 4-алкил-1,2,3-триазолами, замещенными в гидроксиметинильном фрагменте, путем клик-химии 6-азидосахара с различными алкинами в присутствии катализатора CuBr(PPh₃)₃ в дихлорметане.

Ключевые слова: D-глюкоза, азидосахара, клик-химия, 1,4-конъюгаты сахаров с триазолом.

Abstract: In this work, we synthesized conjugates of 1,2-O-acetonide derivative of D-glucofuranose with 4-alkyl-1,2,3-triazoles substituted in the hydroxymethyl moiety by click-chemistry of the 6-azidosugar with various alkynes in the presence of CuBr(PPh₃)₃ catalyst in dichloromethane.

Keywords: D-glucose, azidosugars, click chemistry, and 1,4-conjugates of sugars with triazoles.

Синтез терапевтически значимых соединений, является важной областью исследований в современной медицинской химии. Одной из современных концепций дизайна биологически активных молекул и их разработки является конъюгация двух и более молекул для получения гибридных соединений [1].

Триазолы относятся к числу гетероциклических соединений, привлекающих большое внимание благодаря их присутствию в различных классах. Было показано, что молекулы, содержащие триазольный фрагмент, проявляют широкий спектр активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную, противовирусную и противомикробную [2, 3].

1,2,3-триазол, хотя и не встречается в природных соединениях, представляет собой дополнительный фармакофорный гетероцикл с устойчивостью к гидролизу при физиологическом значении pH и может рассматриваться как аналог амидной связи [4].

Цель исследования – осуществить синтез 1,4-конъюгатов 1,2-О-ацетонидов D-глюкофуранозы с производными 1,2,3-триазола с потенциальной антибактериальной или антипролиферативной активностью.

Материалы и методы исследования. Синтез соединений **2 a-d** проводили согласно последовательности превращений, указанной на схеме 1. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системе растворителей: петролейный эфир/этилацетат (2:1 по объему). Соединения визуализировали на пластинках ТСХ в ультрафиолетовом свете. Выделение соединений **2 a-d** осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле 60 Н (элюент петролейный эфир/этилацетат). Строение синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР (¹H, ¹³C).

Результаты и их обсуждения. Из легкодоступной D-глюкозы в 6 стадий было получено ацетильное производное 6-дезоксиглюкофуранозы (**1**) [4], которое было использовано для синтеза конъюгатов с различными терминальными алкинами с использованием CuAAC реакций. В качестве катализатора был использован комплекс бромид (I) меди с трифенилфосфином в дихлорметане [5]. Ацетильные производные 1,2-О-ацетонида глюкофуранозы с 4-алкил-1,2,3-триазолами (**2a-d**) получены с выходами 60–80%.

Альтернативным способом синтеза соединений **2a,b** может стать получение промежуточного конъюгата **3** с последующим его взаимодействием с хлорангидами ароматических карбоновых кислот (синтез производного **2b**).

Следует отметить, что реакцию CuAAC, оптимальнее осуществлять в мягких условиях со стабильным катализатором, что позволит получать соответствующие продукты с высокими выходами и не приведет к образованию побочных продуктов. Особенность используемого катализатора [CuBr(PPh₃)₃] заключается в отсутствии основания либо аскорбата натрия (в классической реакции Шарплеса-Фокина), что позволяет избежать побочных реакций.

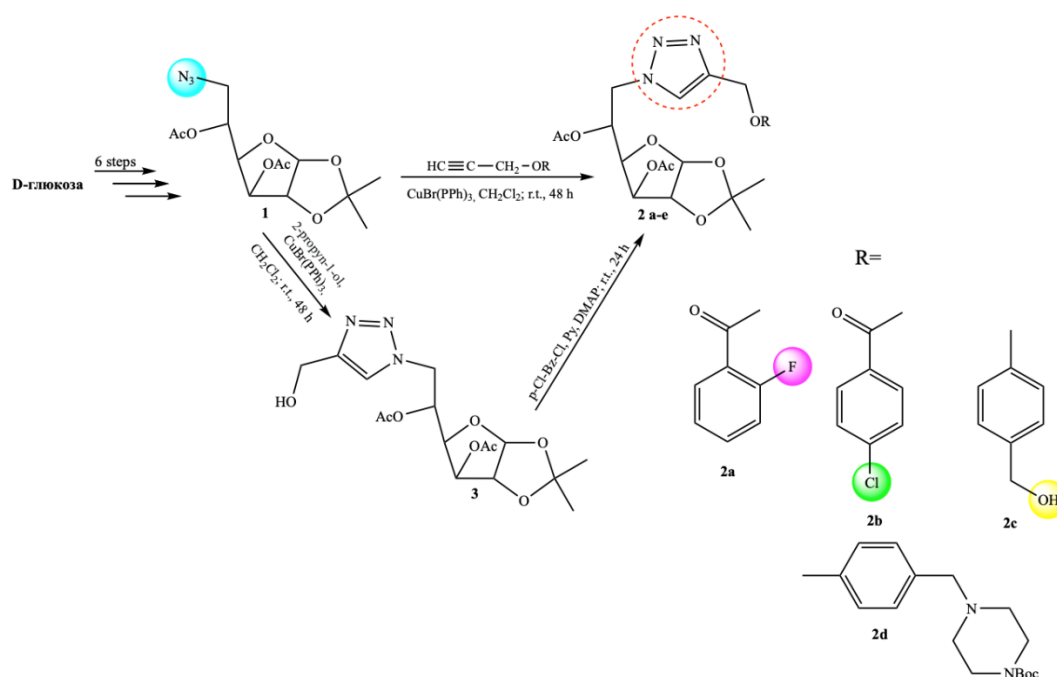


Схема. 1. Синтез глюкоконъюгатов **2a-d** с 4-алкил-1,2,3-триазолами

Выводы. В результате проведенного исследования были получены новые конъюгаты 1,2-О-ацетонида D-глюкофуранозы с 4-алкил-1,2,3-триазолами с использованием $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$ в качестве катализатора, что позволило минимизировать побочные реакции и получить целевые соединения с высокими выходами.

Работа выполнена при поддержке белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X24M-061).

Список литературы

1. Lutz, J. Efficient Construction of Therapeutics, Bioconjugates, Biomaterial and Bioactive Surfaces Using Azide-Alkyne “Click” Chemistry / J. Lutz, Z. Zarafshani // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 958–970.
2. Thirumurugan, P. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications / P. Thirumurugan [et al.] // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113. – P. 4905–4979.
3. Petrova, K. R. Antimicrobial and activities of 1,2,3-triazole-sucrose derivatives / K. R. Petrova [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2015. – Vol. 417. – P. 66–71.
4. Agalave, S. G. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores / S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore // *Chem. Asian J.* – 2011. – Vol. 6. – P. 2696–2718.
5. Wang, J. Efficient chemoenzymatic synthesis of UDP- α -6-N₃-glucose / J. Wang [et al.] // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 29. – P. 1148–1151.

6. Lal, S. [CuBr(PPh₃)₃] for azide-alkyne cycloaddition reactions under strict click conditions / S. Lal, S. Diez-Gonzalez // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. – P. 2367–2373.

¹ХАРЛАМОВА Т.В., ²ГАБДРАКИПОВ А.В.
**ОЦЕНКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ
БРОМФЕНАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИЗАРИНА**

¹ АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»,

г. Алматы, Республика Казахстан

² ТОО «НАЦ», г. Алматы, Республика Казахстан

e-mail: kharlamovatv@mail.ru

¹KHARLAMOVA T.V., ²GABDRAKIPOV A.V.
**ASSESSMENT OF PHYSICAL AND CHEMICAL PARAMETERS AND
PREDICTION OF LIPOPHILITY OF BROMOPHENACYL
DERIVATIVES OF ALIZARIN**

¹ JSC «Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov»,

Almaty, Republic of Kazakhstan

² LLP «SAC», Almaty, Republic of Kazakhstan

e-mail: kharlamovatv@mail.ru

Аннотация: Производные антрахинона представляют важных класс соединений с биоактивностью. С использованием реакционной способности гидроксильных групп молекулы ализарина получено соединение содержащее бромфенацильный заместитель, а на его основе синтезированы фторбензоаты по гидроксильной группе в α-положении. Проведена оценка физико-химических параметров и липофильности синтезированных веществ.

Abstract: Anthraquinone derivatives represent an important class of compounds with bioactivity. Using the reactivity of the hydroxyl groups of the alizarin molecule, a compound containing a bromophenacyl substituent was obtained, and on its basis fluorobenzoates were synthesized at the hydroxyl group in the α-position. The physicochemical parameters and lipophilicity of the synthesized substances were assessed.

Ключевые слова: ализарин, химическая модификация, физико-химические характеристики, липофильность

Keywords: alizarin, chemical modification, physicochemical characteristics, lipophilicity

Цель исследования. Цель исследования заключается в оценке физико-химических параметров и липофильности производных ализарина.

Материалы и методы исследования. Оценку физико-химических параметров и липофильности производных ализарина проводили с помощью онлайн продукта ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Объект исследования – химические модифицированные производные ализарина содержащие бромфанацильный заместитель и его фторбензоаты полученные на его основе. На основе вводимой двумерной химической структуры данный онлайн продукт дает возможность предварительно оценить сходство интересующих молекул с лекарственным средством. При этом, учитываются различные параметры вводимой молекулы, такие как молекулярная масса, размер и объем, растворимость и др.

Результаты исследования и их обсуждение. Производные антрахинона являются уникальными соединениями с широким возможностями их практического использования [1]. Экспериментально подтвержденные исследования биологического действия ряда полифункциональных антрахиноновых молекул показало, что он демонстрирует разностороннюю фармакологическую активность, такую как противоопухолевую, противовоспалительную, противодиабетическую, противомикробную и проявляет цитотоксичность по отношению к различным раковым клеткам [2,3]. Многочисленные исследования подтвердили высокую биологическую активность ряда фторсодержащих соединений. Введение атома фтора в структуру органических соединений может оказывать влияние на различные свойства молекул: изменять основность, биодоступность, метаболическую стабильность, липофильность, способность этих веществ взаимодействовать с белками-мишенями. [4]. В связи с этим проведен анализ фторбензоатов производного ализарина содержащего бромфанацильный заместитель (соединение 1), полученных в результате взаимодействия с орто- (соединение 2), мета- (соединение 3) и парафторбензоилхлоридом (соединение 4).

Корреляции между структурными характеристиками соединений и их биологической активностью являются важной частью исследований. Молекулярные и физико-химические дескрипторы, такие как молекулярная масса (MW), количество конкретных типов атомов и площадь полярной поверхности позволяют оценить потенциальную молекулу-кандидата. При помощи компьютерных технологий возможно прогнозирование фармако-кинетических параметров, исходя из физико-химических свойств молекулы. Так, ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) представляет версию веб-сервиса для оценки параметров ADMET, на основе физико-химических характеристик исследуемой молекулы [5,6]. Визуализация полученных данных позволяет оценить сходство молекулы с лекарством. Розовая и желтая область для анализируемой молекулы представляет оптимальный диапазон для каждого свойства и иллюстрирует оптимальные значения физико-химических свойств

молекулы [5]. Данные множественные критерии позволяют оценить молекулу с точки зрения химического строения и пространственных характеристик или требований, связанных с отбором молекул в качестве потенциальных кандидатов для последующего изучения как БАВ. Они в первую очередь ориентированы на быстрый скрининг с целью первоначальной оценки молекул для продвижения. Более детальные данные анализируемых молекул представлены в таблице.

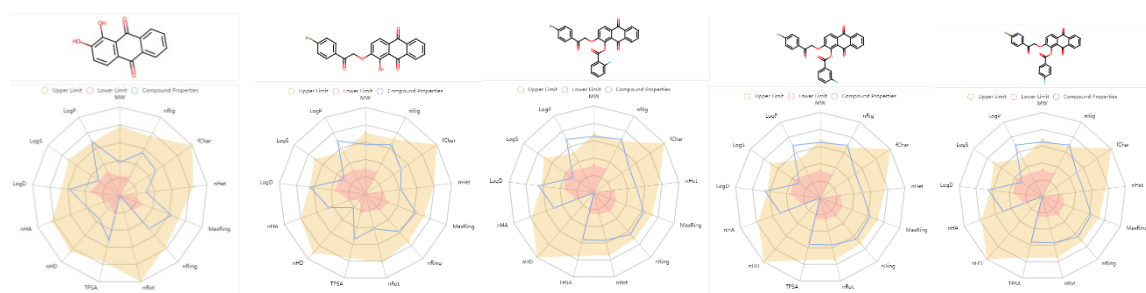


Рисунок 1. Визуализация данных анализируемых молекул полученных с использованием онлайн продукта ADMETLab 2.0 [5,6]

Таблица. Данные анализируемых соединений полученные с использованием онлайн продукта ADMETLab 2.0

Физико-химические параметры	Соединения				
	ализарин	1	2	3	4
Molecular Weight (MW)	240.040	435.990	558.010	558.010	558.010
Volume	239.100	386.440	503.267	503.267	503.267
Density (MW/Volume)	1.004	1.128	1.109	1.109	1.109
nHA (number of hydrogen bond asseptors. Optimal: 0-12)	4	5	6	6	6
nHD (number of hydrogen bond donors. Optimal: 0-7)	2	1	0	0	0
nRot (number of rotatable bound. Optimal: 0-11)	0	4	7	7	7
nRing (number of rings. Opt: 0-6)	3	4	5	5	5
MaxRing (number of atoms in the biggest ring Opt: 0-18)	14	14	14	14	14
nHet (number of hetepoatoms. Optimal: 0-15)	4	6	8	8	8
fChar (Formal charge. Optimal: 4)	0	0	0	0	0
nRig (number of rigid bonds Optimal: 0-30)	18	25	32	32	32
Flexibility (nRot / nRig)	0.000	0.160	0.219	0.219	0.219
Stereo Centers	0	0	0	0	0
TPSA (topological polar surface area. Optimal: 0-140)	74.600	80.670	86.740	86.740	86.740

СЕКЦИЯ 3. Поиск, исследование и стандартизация биологически активных веществ природного и синтетического происхождения

logS (log of the aqueous solubility. Optimal: -4-0,5 mol/l)	-3.921	-4.767	-5.670	-5.133	-5.101
logP (log of the octanol/water partition coefficient. Optimal: 0-3)	3.099	4.698	5.536	5.713	5.710
logD (log P at physiological pH7.4. Optimal: 1-3)	2.482	2.937	3.258	3.231	3.181

Как видно из полученных данных, ожидаемо идет возрастание молекулярной массы, объема молекулы и значений nHD, nRot, nRing, nHet, nRig за счет изменения структуры базовой молекулы путем ее химической модификации и введением дополнительных заместителей. Площадь топологической полярной поверхности (TPSA-Topological polar surface area) является удобной мерой площади полярной поверхности, которая позволяет избежать необходимости вычислять трехмерную структуру лиганда или решать, какая из конформаций является релевантной биологической [7]. Показатель использует вклад функциональных групп, а оптимальным значением, по правилу Вебера, является показатель 0~140. Данные TPSA всех анализируемых молекул входят данных диапазон.

Растворимость соединения в воде является одной из характеристик при определении их биодоступности, так как растворимость влияет на поглощение и распределение, а низкая растворимость сопровождается плохим поглощением. Полученное расчетное значение logS для анализируемых соединений лежит в интервале -3.921-(-5.670) моль/л. Коэффициент разделения в системе октанол/вода (logP) является мерой того, насколько гидрофильной или гидрофобной является молекула. Он показывает, насколько легко анализируемое соединение будет разделяться между водной и органической фазами. Более полярное, гидрофильное соединение будет иметь более низкий logP (значение может быть даже отрицательным) и предпочтет “находиться” в водной фазе. Большое количество неполярных гидрофобных соединений будет иметь более высокий logP и будет разделяться на органическую фазу. Типичные значения варьируются от -3 (полярный) до 7 (неполярный). logP-это мера липофильности, которая характеризует способность химического соединения растворяться в жирах, маслах, липидах и неполярных растворителях. Ее значение имеет важное значение при разработке лекарств, поскольку липофильное неполярное вещество растворяется в липидном слое клеточной мембраны, и чем выше липофильность, тем больше способность молекулы проникать через клеточную мембрану. Она имеет решающее значение для облегчения абсорбции, увеличения биодоступности, объема распределения, скорости метаболизма, путей выведения [8,9]. Полученные данные показали, что производное ализарина имеющие бромфенацильный заместитель имеет logP 4.698 моль/л, а

замещение α -гидроксильной группы приводит к росту этого показателя до 5.536–5.713 моль/л у фторбензоатов, что свидетельствует об увеличении неполярности молекул. Известно, что разные участки тела имеют разные уровни pH, а молекулы могут быть подвержены ионизации, процессу, при котором добавляется/удаляется водород к функциональной группе или из нее. В зависимости от входящих групп состояние ионизации может существовать в различных концентрациях, по отдельности и одновременно в зависимости от pH растворителя. Ионизация также имеет значение для характеристики биодоступности, поскольку pH может влиять на свойства, которыми обладает данная молекула. Для соединения 1 значение $\log D=2.937$ моль/л, а для фторбензоатов 2-4 уже превышает оптимальный диапазон и лежит в интервале 3.181-3.258 моль/л.

Выводы. Проведена первичная оценка физико-химических свойств и липофильности производных ализарина. Эти данные могут быть использованы для отбора и/или дальнейшего продвижения молекул в лекарственные средства. В качестве фильтра для отбора кандидатов может использоваться «правило пяти» Липински, «Pfizer» или «GSK Rule» [5,6].

Работа выполнена по программе ПЦФ КН Министерства образования и науки Республики Казахстан по теме: «Инновационные методы синтеза и технологии получения функциональных неорганических и органических веществ и материалов из природного и техногенного сырья» (BR 18574042).

Список литературы

1. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. – М.: Химия, 1983. – 173с.
2. Singh R., Geetanjali, Chauhan S.M. 9,10-Anthraquinones and other biologically active compounds from the genus Rubia. // Chem Biodivers. - 2004, Vol.1(9). - P. 1241-1264. Doi: 10.1002/cbdv.200490088.
3. Li Y., Jiang J.G. Health functions and structure-activity relationships of natural anthraquinones from plants. // Food Funct. – 2018, Vol. 9(12). –P. 6063-6080. Doi: 10.1039/c8fo01569d. PMID: 30484455.
4. Smar B.E. Fluorine substituent effects (on bioactivity). // Journal of Fluorine Chemistry.- 2001, Vol. 109, Issue 1. - P. 3-11. Doi:10.1016/S0022-1139(01)00375-X
5. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties.// Nucleic Acids Res - 2021, Vol. 49, W5-W14. Doi: 10.1093/nar/gkab255.
6. Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, Lu AP, Cao DS. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. //J. Cheminform. -2018, Vol. 10(1): 29. Doi: 10.1186/s13321-018-0283-x.

7. Prasanna S., Doerksen R.J. Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. // *Curr Med Chem.* – 2009, Vol.16(1):21-41. Doi: 10.2174/092986709787002817.

8. Ginex T., Vazquez J., Gilbert E., Herrero E., Luque F.J. Lipophilicity in drug design: an overview of lipophilicity descriptors in 3D-QSAR studies. // *Future Med Chem.* – 2019, Vol.11(10):1177-1193. Doi: 10.4155/fmc-2018-0435.

9. Скотников А.С., Мельник М.В., Зинина Е.А., Сиверцева И.В. Вклад липофильности в клинические эффекты лекарственного препарата. // *Российский кардиологический журнал.* - 2024, Т.29(3):5829. Doi: 10.15829/1560-4071-2024-5829.

ЯНОВСКАЯ Е.А., ЧЕРНЫШЕВА Г.А., ФРЕЛИХ Г.А., СМОЛЬЯКОВА
В.И., ЛАКЕЕВ А.П.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА ФЕНОЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА НА
ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» Научно-исследовательский институт
фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск
e-mail: elena.yanovskaya@pharmso.ru*

YANOVSKAYA E.A., CHERNYSHEVA G.A., FRELIKH G.A.,
SMOLYAKOVA V.I., Lakeev A.P.

**PHARMACOKINETICS OF a PHENOLIC ANTIOXIDANT at
ISCHEMIC LIVER DAMAGE**

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences" Goldberg Research
Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk
e-mail: elena.yanovskaya@pharmso.ru*

Аннотация: Изучение фармакокинетики ИБФ при ишемическом поражении печени проводится с целью оценки влияния печеночной недостаточности на метаболизм и дозировку лекарственного средства. Результаты ФК исследования показали, что окклюзия портальной триады приводит к дисфункции печени, оказывает влияние на клиренс и элиминацию 4-метил-2,6-диизоборнилфенола.

Abstract: The study of the pharmacokinetics of IBP in ischemic liver damage aims to evaluate the impact of liver failure on the drug's metabolism and dosage. The pharmacokinetic study results revealed that occlusion of the portal

triad induces liver dysfunction, affecting the clearance and elimination of the 4-methyl-2,6-diisobornylphenol.

Ключевые слова: ишемия/реперфузия печени, фармакокинетика, катетеризация, яремная вена.

Keywords: liver ischemia/reperfusion, pharmacokinetics, catheterization, jugular vein.

Цель исследования. Исследовать фармакокинетику фенольного антиоксиданта - 4-метил-2,6-диизоборнилфенола для оценки эффективности его гепатопротекторных свойств при ишемии/реперфузии печени.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на взрослых крысах-самцах Wistar (230±20 г). Животные находились в индивидуальных клетках со свободным доступом к пище и воде при температуре 23±2 °С, влажности 60±10% и световом режиме 12/12 ч. Все процедуры с животными были проведены в соответствии с рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 года по охране животных, используемых в научных целях, а также правилами лабораторной практики, утвержденными в РФ [1, 2]. Исследование одобрено этическим комитетом института (протокол № 223012024).

В работе использовали стандартный образец 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (ИБФ, 98%, институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Россия), гепарин натрия (5000 МЕ, РУП "Белмедпрепараты"), тиопентал натрия, стерильный 0.9% NaCl (ООО "Гротекс"), этиловый спирт (ООО "Гиппократ"), бидистиллированную воду (Fistreem Cyclon 044), бинт стерильный, полиэтиленовый катетер (ID 0,58 мм, OD 0,99 мм, АО «МедСил», Россия).

Для проведения эксперимента по оценки влияния патологии на фармакокинетику животные были рандомизированы на две группы – контрольную и с патологией (n=5). Дизайн исследования включал 2 этапа: катетеризация яремной вены и создание модели ишемии/реперфузии (ИР). Через сутки после катетеризации группа животных с лечением получала ИБФ в дозе 25 мг/кг в масле за 1 ч до патологии. Животным контрольной группы вводили аналогичную дозу без последующих хирургических вмешательств.

Катетеризация яремной вены

Для катетеризации использовали полиэтиленовый катетер длиной 10 см, предварительно обработанный 70% этанолом, физиологическим раствором и гепаринизированным физиологическим раствором (200 МЕ/мл). Животных анестезировали эфирным наркозом и размещали на специальном столике с фиксацией лап в положении на спине. Шерсть на

холке и в области грудино-ключично-сосцевидной мышцы состригали и обрабатывали 70% этанолом.

Через разрез в окологрудной области ростральнее ключицы выделяли яремную вену и проводили под ней 2 нити лигатур, не затягивая узлов. На шее животного в области лопаток выполняли небольшой горизонтальный разрез (0.5-0.7 см длиной, через который хирургическим зажимом (длиной не более 12 см) проводили тупое рассечение подкожного кармана, захватывали катетер со стороны яремной вены и выводили его на холку животного. Далее через небольшой надрез яремной вены вводили в нее катетер на 2-2,5 см и фиксировали его при помощи двух лигатур. На холке катетер фиксировали швами к коже. Отверстие катетера закрывали заглушкой. Далее ушивали раны. Животное помещали в индивидуальную клетку во избежание извлечения или повреждения катетеров.

Ишемия-реперфузия печени

Создание модели ишемии/реперфузии выполнялось в условиях анестезии тиопенталом натрия (40 мг/кг, внутривенно).

Удаляли шерсть на брюшной поверхности и обрабатывали кожу спиртовым раствором. Проводили срединную лапаротомию и обнажали печень, разводя края разреза с помощью двух зажимов. Срединная и левая боковая доли печени были сдвинуты вверх с помощью двух марлевых тампонов (1x1,5 см), открывая сосуды, подходящие к ним. Модель ишемии создавали путём окклюзии портальной триады (воротной вены, печеночной артерии и желчного протока) микрососудистым зажимом в течение 45 мин, сохраняя приток крови к правой боковой и хвостатой долям печени для избегания портального застоя во время ишемии. Разрез брюшной стенки во время ишемии закрывали с помощью короткого зажима и стерильного бинта, пропитанным физиологическим раствором. Животное на время ишемии перемещали на термостатируемый стол для поддержания температуры тела (36,5-37,0 °C). По истечении 45 мин кровоток восстанавливали, удаляя зажим. Восстановление кровотока визуально определяли по изменению цвета печени [4].

В брюшную полость вливали 4 мл теплого физиологического раствора для лучшего распрямления долей. Печень возвращали в исходное положение, а брюшную полость ушивали стерильным шовным материалом. Животных выводили из наркоза и оставляли в индивидуальных клетках для восстановления. Введение вещества начинали через 1 ч после создания патологии.

Анализ фармакокинетических параметров

Фармакокинетические параметры рассчитывали немодельным способом с помощью Phoenix WinNonLin (Pharsight, США) [3] и выполняли сравнительный анализ параметров в норме и при патологии на 2-ые сутки после введения.

Результаты исследования и их обсуждение. Ишемию подтверждали визуально по побледнению долей печени. При этом нетронутые доли сохраняли первичное артериальное кровоснабжение и венозный отток.

Усреднённые концентрации и фармакокинетические параметры ИБФ после введения крысам в дозе 25 мг/кг представлены на рисунке 1 и в таблице 1 соответственно.

При патологии печени было выявлено увеличение C_{max} ИБФ в плазме крови крыс в 1,6 раза в сравнении с контролем, что может свидетельствовать об изменении метаболизма ИБФ. Наши результаты свидетельствуют о том, что вызванная дисфункция печени приводит к более медленной элиминации вещества и не оказывает влияние на скорость абсорбции. Концентрации ИБФ через 24 ч после введения крысам с патологией печени были увеличены в 2,2 раза в сравнении с контролем, что также отражается на увеличении параметра экстраполируемой площади под кривой ($AUC_{\%Extrap}$).

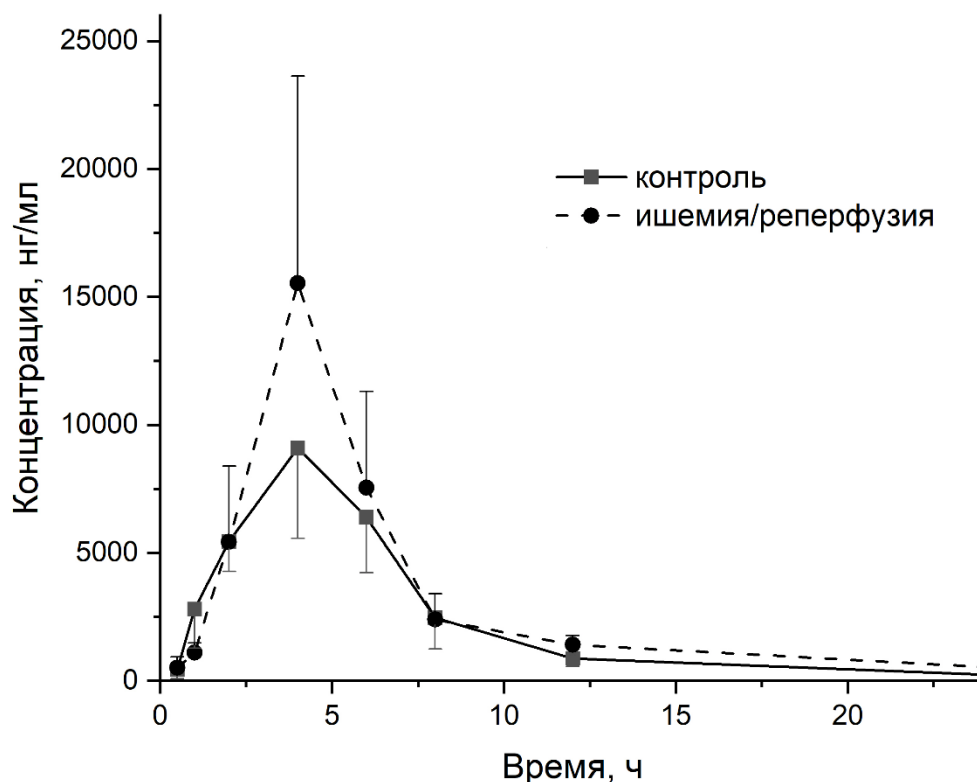


Рисунок 1. Динамика концентраций ИБФ в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения (25 мг/кг) в норме (контроль) и при патологии печени (ИР) (n=5)

Таблица 1. Фармакокинетические параметры 4-метил-2,6-диизоборнилфенола в плазме крови крыс в норме (контроль) и при патологии печени (ИР)

Параметр	ИБФ, 25 мг/кг, внутривенно	
	Контроль	Патология ИР
C_{max} (нг/мл)	9492,7±3480,5	15541,3±8078,6
T_{max} (ч)	4,5±1,0	4,0±0,0
AUC_{0-t} (нг×ч/мл)	57317,3±19312,4	77061,9±30409,7
$AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл)	58942,7±18470,9	82738,1±26614,4
$AUC_{\%Extrap}$	3,3±2,5	8,6±9,7
Cl (л/ч/кг)	0,5±0,1	0,3±0,1
MRT (ч)	6,1±0,4	6,8±0,9
$T_{1/2}$ (ч)	4,4±1,1	6,6±3,5

Фармакокинетические параметры: максимальная концентрация C_{max} (нг/мл), время её достижения T_{max} (ч), площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл), экстраполируемая площадь $AUC_{\%Extrap}$, период полувыведения $T_{1/2}$ (ч), среднее время удерживания MRT (ч), клиренс Cl (л/ч/кг). Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (n=5)

Выводы. В этом исследовании мы обнаружили, что ишемическое повреждение печени приводит к изменениям степени абсорбции вещества и его элиминации. Полученные результаты могут быть полезны при разработке гепатопротекторного препарата на основе 4-метил-2,6-диизоборнилфенола.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 24–25-00327, <https://rscf.ru/project/24-25-00327/>).

Список литературы

1. Директива "Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes" от 22/09/2010 № 2010/63/EU // Official Journal of the European Union. – 2010 г. – № 276. – Ст. 33 с изм. и допол. в ред. от 20.10.2010.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая/ под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Сергиенко, В.И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение [Текст] / В.И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И.Б. Бондарева. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 208 с.
4. Paliwal P., Dash D., Krishnamurthy S. Pharmacokinetic study of piracetam in focal cerebral ischemic rats // European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. – 2018. – Т. 43. – С. 205–213.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

АНДРЕЕВА Ю.А., КУРКИН В.А., ПРАВДИВЦЕВА О.Е.
**ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ
БОЯРЫШНИКА ВЕЕРОВИДНОГО**

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Самара
e-mail: andreevaaya@yandex.ru

ANDREEVA Y.A., KURKIN V.A., PRAVDIVTSEVA O.E.
**PREPARATION OF EXTRACTS BASED ON CRATAEGUS
FLABELLATA FRUITS**

Samara State Medical University, Samara
e-mail: andreevaaya@yandex.ru

Аннотация: Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в высушенных плодах боярышника вееровидного составляет $3,75 \pm 0,15$ %, в густом экстракте – $4,65 \pm 0,05$ %, в жидком экстракте – $1,07 \pm 0,18$ %. Плоды боярышника вееровидного, наряду с фармакопейными видами, являются перспективным источником биологически активных веществ для создания лекарственных средств.

Abstract: The total flavonoid content of hawthorn fruits, expressed as catechin, is $3.75 \pm 0.15\%$ in the dried fruit, $4.65 \pm 0.05\%$ in the thick extract, and $1.07 \pm 0.18\%$ in the liquid extract. *Crataegus flabellata* fruits, along with other pharmacopoeial species, represent a promising source of biologically active substances for the development of drugs.

Ключевые слова: боярышник вееровидный, плоды, высушенные плоды, жидкий экстракт, густой экстракт.

Keywords: *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch., fruit, dried fruits, liquid extract, thick extract.

Боярышник вееровидный (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch.) успешно культивируется в Российской Федерации в качестве декоративного и пищевого растения несколько уступая по популярности боярышнику мягковатому (*Crataegus submollis* Sarg.) [2, 4]. Оба вида происходят родом из Северной Америки. Плоды боярышника вееровидного, на наш взгляд, возможно использовать в медицинской практике в качестве сырья для получения лекарственных препаратов. По нашим данным, плоды боярышника вееровидного содержат высокий уровень флавоноидов (окисленных и восстановленных), превышая таковое у некоторых фармакопейных видов боярышника [3, 4]. В настоящее время на основе плодов боярышника получают настойку, предназначенную для лечения сердечно-сосудистой системы [1]. Ранее для плодов боярышника нами было показана возможность получения лекарственных средств, не содержащих в

своем составе этиловый спирт [1]. Как известно, этиловый спирт противопоказан многим пациентам.

Цель исследования – получение жидкого и густого экстракта плодов боярышника вееровидного.

Материалы и методы исследования. Плоды боярышника вееровидного были заготовлены осенью 2023 г. на территории Ботанического сада Самарского университета. Плоды были высушены на воздухе и использованы для получения жидкого экстракта. Перед получением экстракта сырье измельчалось до размера частиц 5 мм. Жидкий экстракт был получен методом модифицированной мацерации в соотношении (сырье - экстрагент) - 1:1. В качестве экстрагента выступал 70% этиловый спирт. Далее из жидкого экстракта путем удаления экстрагента под вакуумом нами был получен густой экстракт плодов боярышника вееровидного. Плоды, жидкий экстракт и густой экстракт были изучены нами на содержание суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин по методике, разработанной нами ранее [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали наши исследования, высушенные плоды боярышника вееровидного содержат $3,75 \pm 0,15$ % флавоноидов в пересчете на катехин. Жидкий экстракт, полученный нами на основе высушенных плодов боярышника вееровидного, содержит $1,07 \pm 0,18$ %. При этом густой экстракт плодов боярышника вееровидного содержит $4,65 \pm 0,05$ % флавоноидов в пересчете на катехин.

Выводы. Высушенные плоды боярышника вееровидного могут быть сырьевой основой для получения новых лекарственных средств. Плоды боярышника вееровидного, наряду с фармакопейными видами, являются перспективным источником биологически активных веществ для создания лекарственных средств.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Деревья и кустарники СССР. Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. – 872 с.
3. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография / А.В. Куркина. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.
4. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Шайхутдинов И.Х., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Волкова Н.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов. Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.

¹БОБКОВ Я.Н., ²АНТОСЮК О.Н., ³БОЛОТНИК Е.В., ¹КОСТЕНКО В.В.

АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ *PRUNELLA GRANDIFLORA* У ДРОЗОФИЛ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА *SOD1*

¹*Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань*

²*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург*

³*Ботанический сад Уральского отделения Российской академии наук (Ботанический сад УрО РАН), г. Екатеринбург*
e-mail: vvkostenko1@gmail.com

¹BOBKOV Y.N., ²ANTOSYUK O.N., ³BOLOTNIK E.V., ¹KOSTENKO V.V.

ANALYSIS OF NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF *PRUNELLA GRANDIFLORA* ON *DROSOPHILA* MUTANTS OF GENE *SOD1*

¹*Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan*

²*Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg*

³*Botanical Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Botanical Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences), Yekaterinburg*
e-mail: vvkostenko1@gmail.com

Аннотация. В работе проанализировали нейропротекторные свойства этанольного экстракта нефармакопейного вида *Prunella grandiflora* на мутантах дрозофил по гену *Sod1*. Показано, что растительный экстракт повышает локомоторную активность мутантов *Sod1*, а также снижает уровень ДНК повреждений в нервной системе.

Abstract. The neuroprotective properties of an ethanol extract of the non-pharmacopeia species *Prunella grandiflora* on drosophila mutants of gene *Sod1* was tested. It has been shown that the plant extract increases the locomotor activity of *Sod1* mutants and reduces the level of DNA damage in the nervous system.

Ключевые слова: *Prunella grandiflora*, дрозофила, локомоторная активность, ДНК повреждения.

Keywords: *Prunella grandiflora*, drosophila, locomotor activity, DNA damage.

Цель исследования. Целью настоящей работы являлось изучение нейропротекторных свойств нефармакопейного вида *Prunella grandiflora* на мутантах дрозофил по гену *Sod1*.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовали дрозофил мутантной линии *Sod1ⁿ¹red¹/TM3,Sb¹Ser¹*, которая

характеризуется сниженной двигательной активностью, чувствительностью к окислительному стрессу. Навеску травы черноголовки крупноцветковой в количестве 0.8 г экстрагировали в 10 мл 70%-го спирта в течение 24 ч. Далее 2.4 мл 10%-го экстракта добавляли в питательную среду массой 17.6 мл. В качестве контроля использовали мух, которые были культивированы на стандартной среде без добавления растительного экстракта. Дополнительно для сравнения использовали группу, получавшую с пищей противоопухолевый препарат этопозид (Веро-фарм Эбеве, Россия) в концентрации 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$, поскольку выбранная концентрация цитостатика демонстрирует выраженный токсический эффект [1]. Измерение локомоторной активности дрозофил проводили, используя метод вертикального подъема насекомых в пробирке ($d = 20 \text{ mm}$) на расстояние 10 см в течение 10 с, затем рассчитывая индекс локомоции по % особей, достигших отметку, к общему числу тестируемых объектов. В эксперименте тестировались группы по 10-20 особей в трех повторностях в каждом варианте опыта. Уровень ДНК повреждений в клетках нервных ганглиев личинок дрозофил третьего возраста определяли с использованием метода ДНК-комет (гель-электрофорез одиночных клеток) как описано в работе [2]. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического теста однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Холма-Сидака в GraphPad Prism версии 6.0 для Windows (GraphPad Software).

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты по влиянию этанольного экстракта *P. grandiflora* на нервную систему дрозофил с нефункциональным аллелем гена *Sod1* демонстрируют нейропротекторный эффект при комбинированном использовании с цитостатиком этопозид в концентрации 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

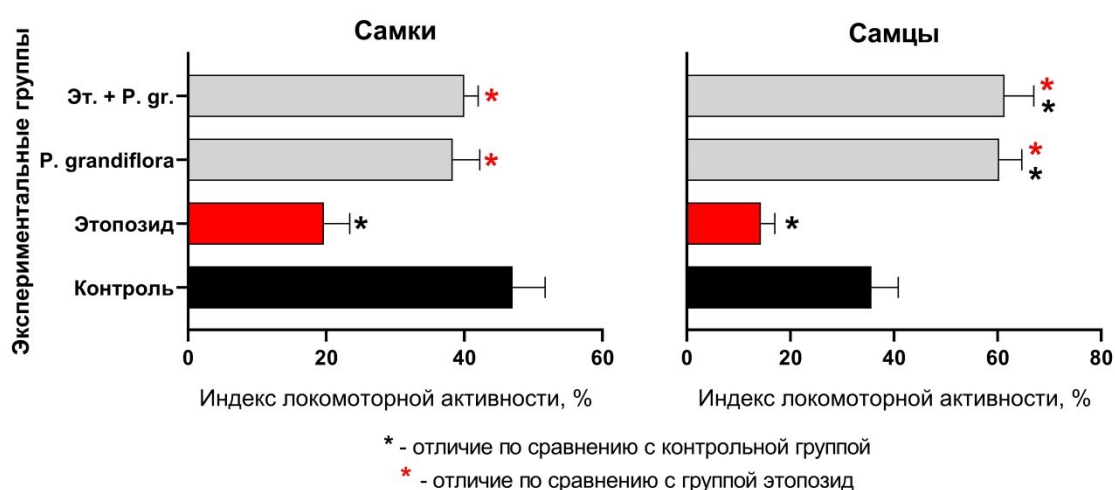
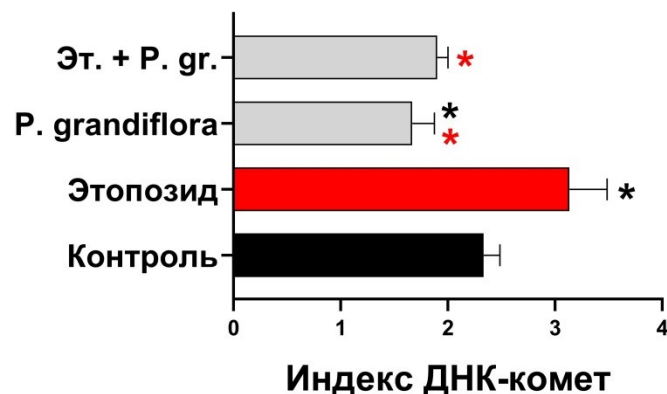


Рисунок 1. Влияние *P. grandiflora* на двигательную активность имаго дрозофил с мутацией в гене *Sod1*. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Данные проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа. * - достоверные отличия при $p < 0.05$.

В тесте по оценке локомоторной активности протекторный эффект черноголовки выявлен для обоих полов (рисунок 1). Показано, что мутантные самки, получавшие экстракт *P. grandiflora* характеризуются показателями локомоции на уровне контрольной группы и превосходят значения, полученные в группе с добавлением этопозида на 49% ($p < 0.05$). Аналогичные результаты были отмечены в группе самок, получавших одновременно растительный экстракт и цитостатик. Анализ локомоторной активности мутантных по гену *Sod1* самцов демонстрирует, что культивирование мух на среде с добавлением экстракта *P. grandiflora* приводит к возрастанию индекса локомоции в сравнении с контрольной группой на 59% ($p < 0.05$) и группой, получавших этопозид на 77% ($p < 0.05$). Аналогичные результаты были получены в группе самцов, получавших одновременно растительный экстракт и цитостатик.

В отсутствие активности фермента супероксиддисмутазы клетки подвергаются окислительному стрессу, поскольку из-за накопления свободных радикалов происходит повреждение ДНК. Поэтому мы проанализировали уровень ДНК-повреждений в нервных клетках мутантных по гену *Sod1* дрозофил в условиях культивирования на среде с добавлением экстракта *P. grandiflora* (рисунок 2).



* - отличие по сравнению с контрольной группой

* - отличие по сравнению с группой этопозид

Рисунок 2. Влияние *P. grandiflora* на возникновение ДНК-повреждений в нервных клетках дрозофил с мутацией в гене *Sod1*. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Данные проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа. * - достоверные отличия при $p < 0.05$.

Полученные результаты демонстрируют, что мухи, получавшие растительный экстракт, имеют более низкий уровень ДНК-повреждений в нервных клетках в сравнении с контрольной группой и группой, получавшей этопозид. При одновременном добавлении в среду мухам цитостатика и *P. grandiflora*, также отмечается снижение повреждений ДНК в нервных клетках, однако эти результаты не достоверны.

Выводы. Таким образом, этанольный экстракт *P. grandiflora* демонстрирует нейропротекторные свойства в эксперименте на дрозофилиной модели мутации гена *Sod1*.

Список литературы

1. Антосюк О.Н., Болотник Е.В., Постовалова А.С. Протекторный эффект экстракта *Prunella grandiflora* L. относительно токсического воздействия этопозида на примере *Drosophila melanogaster* // Бюллетень сибирской медицины, 2021. – V.20. – I.2. –Р. 6–11. – doi: 10.20538/1682–0363-2021-2-6-11.
2. Magombe N. Testing the antigenotoxicity and anticytotoxicity properties of *Prunella Grandiflora* L. extract using the example of *Drosophila Melanogaster* / N Magombe, VV Kostenko, ON Antosyuk, EV Bolotnik // *Chimica Techno Acta*, 2022. – V.9. – P. 202292-14. – doi: 10.15826/chimtech.2022.9.2. S14.

БОРОВСКАЯ И.Н., БОЙКО А.Н., КАНИВЕЦ Ю.С.
**ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЛИПОФИЛЬНОЙ
ФРАКЦИИ И ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ДЫМЯНКЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Луганск
e-mail: farm_chem@bk.ru*

BOROVSKAYA I.N., BOIKO A.N., KANIVETS Y.S.
**STUDYING THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE
LIPOPHILIC FRACTION AND POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN
FUMEMICAL MEDICINAL**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lugansk
State Medical University named after St. Luke" of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Lugansk
e-mail: farm_chem@bk.ru*

Аннотация. В данной работе проводятся исследования по изучению качественного и количественного состава липофильной фракции, а также количественного содержания полифенолов в дымянке лекарственной. Определено количественное содержание липофильной фракции, методом ТСХ и спектрофотометрии идентифицированы каротиноиды и хлорофилл, найдено количественное содержание этих веществ. Методом хромато-масс

спектрометрии проведен качественный анализ компонентов исследуемого растения. Методом спектрофотометрии определено количественное содержание производных фенолов, а именно, фенолкарбоновых кислот, полифенольных соединений, дубильных веществ, флавоноидов.

Ключевые слова: дымянка лекарственная, количественное содержание, спектрофотометрия, качественный состав, хромато-масс спектрометрия, тонкослойная хроматография.

Abstract: In this work, research is carried out to study the qualitative and quantitative composition of the lipophilic fraction, as well as the quantitative content of polyphenols in *fumaria officinalis*. The quantitative content of the lipophilic fraction was determined, carotenoids and chlorophyll were identified by TLC and spectrophotometry, and the quantitative content of these substances was found. A qualitative analysis of the components of the plant under study was carried out using chromatography-mass spectrometry. The quantitative content of phenol derivatives, namely phenolcarboxylic acids, polyphenolic compounds, tannins, and flavonoids, was determined by spectrophotometry.

Keywords: *fumaria officinalis*, quantitative content, spectrophotometry, qualitative composition, gas chromatography-mass spectrometry, thin layer chromatography.

Дымянка лекарственная (*Fumaria officinalis*, семейство *Fumariaceae*,) - прорастающий из семян однолетний или факультативно двулетний сорняк. Распространена в европейской части бывшего СССР, кроме Арктики, в Крыму, на Кавказе, в Западной Сибири, редко в Восточной Сибири, почти по всей Европе, исключая тундровую зону и частично северную тайгу, Средиземноморье, в Малой Азии, в Северной Африке [1].

Согласно литературным данным химический состав надземной части дымянки лекарственной представлен фенолкарбоновыми (кофейная, хлорогеновая) кислотами, фумаровой кислотой, флавоноидами до 1 % (рутин, кверцетин), алкалоидами изохинолинового ряда до 1,6 %. Ее применение в официальной медицине связано с наличием алкалоидов, производных изохинолина (протропина, фумарилина и др.), обладающих гепатопротекторной, спазмолитической и анальгезирующей активностью. Вещества, которые входят в состав липофильной фракции оказывают антибактериальное и противовоспалительное действие [2].

В фитотерапии используют только наземные побеги цветущего растения. Как в свежем, так и в сушеном виде. Используется как слабительное и мочегонное средство. Оказывает тонизирующий эффект на пищеварение. Благоприятно влияет на работу печени. Улучшает кровообращение.

Целью работы было изучение качественного и количественного состава липофильных веществ и производных фенола в дымянке лекарственной.

Для определения суммарного содержания липофильных веществ использовали гравиметрический метод.

Для определения наличия каротиноидов использовали метод тонкослойной хроматографии из ацетоновой фракции, в системе растворителей: I – гексан-бензол (29:1), II – ацетон-петролейный эфир (3:7). Наличие каротиноидов в липофильной фракции определяли по характерным жёлто-оранжевым и жёлтым окраскам пятен. Было выделено 3 пятна со значениями Rf: 0,449, 0,393 и 0,842. По литературным данным было определено, что эти пятна соответствуют лютеину, зеаксантину и *b*-каротину.

Хлорофиллы на хроматограммах в видимом свете имеют сине-зелёное окрашивание и розовую флуоресценцию в УФ-свете. Было выявлено две зоны адсорбции зеленого и желто-зеленого цвета с Rf – 0,12 и Rf – 0,8, соответствующие хлорофиллу *a* и хлорофиллу *b* [3].

Из полученных хроматограмм каждое обнаруженное пятно каротиноидов и хлорофилла счищали, измельчали и элюировали: каротины – хлороформом, хлорофилл – этиловым спиртом. Спектральные характеристики элюатов регистрировали на спектрофотометре UNICO SPECTRO QUEST 2800 в диапазоне длин волн 200–900 нм. Количественно каротиониды и хлорофилл определяли спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность полученного раствора при длине волн 443 нм и 667 нм.

Также для более полного представления о качественном составе липофильных веществ использовали метод хромато-масс спектрометрии. Липофильную фракцию получали методом мацерации в течение 24 часов диэтиловым эфиром с дальнейшим метоксилированием и силилированием полученного экстракта. Полученные компоненты растворяли в гексане и 1 мкл смеси вводили в инжектор системы хроматомасс-спектрометра, работающего в автоматическом режиме [4]. В результате анализа было выявлено 8 компонентов липофильной фракции. Большая часть которых составляет насыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды (табл. 1).

Таблица 1 Качественный состав липофильной фракции дымянки лекарственной

№ п/п	Время удерживания, мин.	Наименование	Состав от суммы в %
1	8,01	Диэтилфталат	13,03%
2	12,67	Гексадекановая кислота	6,98%
3	13,66	Эйкозан	4,19%
4	14,95	Метиловый эфир 9,12-октадекановой кислоты	16,27%

5	15,03	9,12,15-октадекантриеновая кислота	15,77%
6	16,16	<i>n</i> -тетракозанол-1	1,70%
7	23,85	Эйкозан	4,84%
8	25,78	1-нонадекан	4,79%

При количественном определении производных фенола, количественно были определены следующие группы веществ:

- сумма полифенольных соединений;
- дубильные вещества;
- фенолкарбоновые кислоты;
- флавоноиды.

Количественное содержание фенолкарбоновых кислот определяли методом экстракционной спектрофотометрии. Определяемые вещества экстрагировали этилацетатом из спиртового извлечения. Оптическую плотность полученного раствора измеряли при длине волны 330 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на спектрофотометре UNICO SPECTRO QUEST 2800 [5].

Количественное содержание дубильных веществ в траве дымянки лекарственной определяли спектрофотометрически после экстракции водой из сырья при длине волны 277 ± 2 нм [6].

Содержание суммы полифенольных соединений в сырье в пересчете на галловую кислоту определяли спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность исследуемого раствора при длине волны 270 нм в кювете 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 40% этанол.

Флавоноиды определяли спектрофотометрически по реакции взаимодействия со спиртовым раствором алюминия хлорида с образованием комплексного соединения, окрашенного в желтый цвет. Количественное содержание рассчитывали по методу стандартов, в перерасчете на рутин [7].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 Количественное содержание изучаемых групп БАВ в траве дымянки лекарственной

№	Название БАВ	Количественное содержание, %	Статистические данные
1.	Фенолкарбоновые кислоты	0,33 0,35 0,36	$X_{cp}=0,347$ $S^2=2,33 \cdot 10^{-4}$ $S_{cp}=0,00882$ $X_{cp} \pm \Delta X=0,347 \pm 0,025$ $\epsilon\%=7,07\%$ $RSD=4,41\%$

СЕКЦИЯ 4. Фармакогностические исследования лекарственных растений

2.	Дубильные вещества	0,56 0,55 0,54	$X_{cp}=0,552$ $S^2=1,00 \cdot 10^{-4}$ $S_{cp}=0,00577$ $X_{cp} \pm \Delta X = 0,552 \pm 0,016$ $\varepsilon \% = 2,91$ RSD=1,8%
3.	Полифенольные соединения	0,78 0,75 0,82	$X_{cp}=0,783$ $S^2=1,23 \cdot 10^{-3}$ $S_{cp}=0,02028$ $X_{cp} \pm \Delta X = 0,783 \pm 0,056$ $\varepsilon \% = 7,19\%$ RSD=4,48%
4.	Флавоноиды	0,246 0,252 0,264	$X_{cp}=0,254$ $S^2=8,28 \cdot 10^{-5}$ $S_{cp}=0,0053$ $X_{cp} \pm \Delta X = 0,254 \pm 0,015$ $\varepsilon \% = 5,75\%$ RSD=3,58%
5.	Каротин	0,149 0,161 0,159	$X_{cp}=0,156$ $S^2=4,31 \cdot 10^{-5}$ $S_{cp}=0,0038$ $X_{cp} \pm \Delta X = 0,156 \pm 0,01$ $\varepsilon \% = 6,74\%$ RSD=4,2%
6.	Хлорофилл	0,33 0,35 0,34	$X_{cp}=0,34$ $S^2=1,59 \cdot 10^{-4}$ $S_{cp}=0,0073$ $X_{cp} \pm \Delta X = 0,34 \pm 0,02$ $\varepsilon \% = 5,99\%$ RSD=3,74%
7.	Суммарное содержание липофильных веществ	17,84 18,05 18,26	$X_{cp}=18,1$ $S^2=4,41 \cdot 10^{-2}$ $S_{cp}=0,12$ $X_{cp} \pm \Delta X = 18,1 \pm 0,1$ $\varepsilon \% = 1,86\%$ RSD=1,63%

При анализе дымянки лекарственной было определено суммарное содержание липофильных веществ, проведено качественное и количественное определение каротиноидов и хлорофилла, выявлен ряд биологически-активных веществ из групп насыщенных жирных кислот и эйкозаноидов. Также было проведено количественное определение

основных групп биологически активных веществ из группы производных фенола проявляющих противовоспалительную активность – флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, полифенольные соединения. Дальнейшие исследования получения экстрагентов с высоким содержанием этанола, позволит получить весь спектр БАС дымянки и максимально повысить фармакологическое действие.

Список литературы

1. Соколова Т.Д., Будревская И.А. Ареал и зона вредоносности дымянки лекарственной // Вестник защиты растений, 3, 2005. Стр. 88–89.
2. Дербенева Д.А., Мальцева Е.М., Сухих А.С. Фитохимическое исследование травы дымянки лекарственной (*Fumaria Officinalis* L.) // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 2–4. – С. 93-97; URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=2046> (дата обращения: 17.05.2024).
3. Лозовицкий Д.А. Изучение липофильных веществ травы *Taraxacum officinale* wigg // Научный результат. Медицина и фармация. Т.3, №1, 2017.
4. Северин А.П., Яцюк В.Я., Сипливый Г.В., Сипливая Л.Е., Ботов А.Ю. Изучение химического состава липофильной фракции некоторых видов семейства *Asteraceae* // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5807> (дата обращения: 17.05.2024).
5. Чувиров Н.Е., Нестерова Н.В., Нестерова О.В., Прокопов А.А., Доброхотов Д.А. Количественное определение фенолкарбоновых (гидроксикоричных) кислот в листьях черемухи обыкновенной (*Prunus Padus* L.) и черемухи маака (*Prunus Maackii* Rupr.) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. №3 (41) 2023. стр. 11–16.
6. Пугачева О. В., Свиридова О. Л., Брежнева Т. А., Сливкин А. И. Валидация методики количественного определения дубильных веществ в листьях рябины черноплодной // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация, 2022, № 1. Стр. 98–103.
7. Н. А. Кузьмичева. Фитохимический анализ семян пажитника сенного // Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. Вестник фармации №2 (76) 2017. Стр. 23–31.

^{1,2}ЕГОРОВА Н.О.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НОРМИРОВАННЫХ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СЫРЬЕ *SANGUISORBA OFFICINALIS* L. НА ТЕРРИТОРИИ С РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

¹Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

²ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово

e-mail: n.o.egorova@mail.ru

^{1,2}EGOROVA N.O.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STANDARDIZED HEAVY METALS CONTENT IN *SANGUISORBA OFFICINALIS* L. RAW MATERIALS IN AREAS WITH DIFFERENT ANTHROPOGENIC LOADS

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo

²Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo

e-mail: n.o.egorova@mail.ru

Аннотация: Проведен сравнительный анализ растительного сырья (корневищ и корней) кровохлебки лекарственной - *Sanguisorba officinalis* L., произрастающей на территории с различной антропогенной нагрузкой в Кемеровской области, на содержание нормированных тяжелых металлов (Hg, Cd, Pb). Анализ показал отсутствие превышения ПДК исследуемых экотоксикантов в сырье *S. officinalis*, принятых для лекарственного растительного сырья.

Abstract: A comparative analysis was conducted for the standardized heavy metals (Hg, Cd, Pb) content in *Sanguisorba officinalis* L. plant raw materials (rhizomes and roots) growing in the territory with various anthropogenic loads in the Kemerovo region. The analysis showed that the maximum permissible the studied ecotoxicants concentration in *S. officinalis* raw materials accepted for medicinal plant raw materials was not exceeded.

Ключевые слова: тяжелые металлы, лекарственное растительное сырье, корневища и корни, *Sanguisorba officinalis* L., Кемеровская область.

Keywords: heavy metals, medicinal plant raw materials, rhizomes and roots, *Sanguisorba officinalis* L., Kemerovo region.

Интерес к лекарственному растительному сырью и препаратам на их основе неизменно высок. Особенно в настоящее время, когда многие источники сырья стали недоступны для российских производителей. Поэтому оценка местных сырьевых ресурсов и качества растительного сырья, позволят расширить сырьевую базу многих регионов и снизит себестоимость производимой продукции.

Одним из критериев качества лекарственного растительного сырья является количественная оценка содержания тяжелых металлов. Они относятся к одним из самых опасных экотоксикантов. Накапливаясь в почвенном профиле и воздухе, они могут аккумулироваться в растениях, а затем попадать в лекарственное растительное сырье и соответственно в препараты на их основе (чай, сборы, отвары, экстракты и т. д.), после чего в организм человека. Попадая в живой организм тяжелые металлы образуют прочный комплекс с белками, выведение которых очень затруднительно.

До недавнего времени содержание тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье не нормировалось. Исследователи при анализе сырья на экотоксиканты, сравнивали полученные данные с нормами, указанными в СанПИН для пищевых продуктов (ягоды, сухофрукты, чай). Только в 2016 году была введена в практику ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», которая вошла в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII). В настоящее время из тяжелых металлов в сырье нормируются ртуть, свинец, кадмий.

Для Кемеровской области, вопрос эколого-гигиенической оценки заготавливаемого на его территории растительного сырья (ягоды, плоды, травы, шишки и т. д.) особенно актуален. Это прежде всего связано со сложившейся экологической ситуацией в регионе [1,2].

Кузбасс обладает большим разнообразием лекарственной флоры. На территории области возможна заготовка сырья многих лекарственных растений в промышленном масштабе, таких как, левзея сафлоровидная, бадан толстолистный, душица обыкновенная, тысячелистник обыкновенный, зверобой продырявленный, рябина обыкновенная, горец змеиный и др. [2]. К данной группе лекарственных растений относится и кровохлебка лекарственная, которая обладает богатым комплексом полифенольных соединений (флавоноиды, ПАЦ, дубильные вещества и т. д.), определяющим спектр ее фармакологического действия (вяжущий, противовоспалительный, противомикробный, антиоксидантный и т.д.) [1,3-5]. Поэтому представлял интерес провести сравнительный анализ сырья данного вида на содержание нормированных тяжелых металлов, в кровохлебке лекарственной, произрастающей на территориях с различной антропогенной нагрузкой.

Цель исследования состояла в оценке содержания нормированных тяжелых металлов: ртуть, свинец, кадмий в сырье (корневища и корни) кровохлебки лекарственной, произрастающей на территории Кемеровской области в местах с различной антропогенной нагрузкой.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись корневища и корни кровохлебки лекарственной, собранные в сентябре 2018–2021 годов. Собирали сырье с трех участков с различной антропогенной

нагрузкой: 1 участок – окрестности села старые Топки на территории Топкинского района; 2 участок – на территории породного отвала «Южный» Кедровского угольного разреза и 3 участок – «Аптекарский огород» КузБС ФИЦ УУХ СО РАН.

Сырье собирали в сухую солнечную погоду, согласно общепринятым правилам. Сушили воздушно-теневым способом. Перед исследованием измельчали на лабораторной мельнице.

Элементный анализ сырья проводили атомно-абсорбционным методом в пламени ацетилен-воздух на приборах ААС – 30 фирмы Karl Ceis Jena (Германия) на базе аккредитованного испытательного центра агрохимической службы «Кемеровский». Анализы выполнялись в трехкратной повторности. Данные обрабатывались с использованием стандартных статистических методов.

Результаты исследования и их обсуждение. Экспериментально было установлено, что содержание в корневищах и корнях кровохлебки лекарственной нормированных тяжелых металлов составило: на участке 1 - ртути менее 0,01 мг/кг, свинца - 0,54 мг/кг, кадмия 0,02 мг/кг; на участке 2 - ртути менее 0,01 мг/кг, свинца - 0,74 мг/кг, кадмия 0,04 мг/кг; на участке 3 - ртути менее 0,01 мг/кг, свинца - 0,71 мг/кг, кадмия 0,02 мг/кг. При норме 0,1 мг/кг, 6,0 мг/ кг и 1,0 мг/кг соответственно.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что содержание нормированных тяжелых металлов (Hg, Cd, Pb) в корневищах и корнях кровохлебки лекарственной не превышают предельно допустимое содержание, принятое для лекарственного растительного сырья (ОФС.1.5.3.0009.15). На всех трех участках, возможно проводить заготовку данного лекарственного растительного сырья. Однако, надо помнить, что перед заготовкой сырья необходимо проводить анализ на содержание данных экотоксикантов и соблюдать установленные правила заготовки.

Выводы. Оценка содержания нормированных тяжелых металлов показала, что их содержание в лекарственном растительном сырье (корневища и корни) *Sanguisorba officinalis* L., произрастающей на территориях с различной антропогенной нагрузкой в Кемеровской области, не выявила превышения предельно допустимых уровней принятых Государственной Фармакопеей РФ.

Список литературы

1. Егорова И.Н., Егорова Н.О. Ресурсоведческая и фитохимическая характеристика кровохлебки лекарственной, произрастающей на территории Кемеровской области // Современные проблемы экологии и природопользования: теоретические и практические аспекты: материалы международной научно – практической конференции. – Кемерово. 2009. – С. 193-195

2.Егорова И.Н. Содержание тяжелых металлов и радионуклидов в сырьевых лекарственных растениях Кемеровской области: дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2010. – 221 с.

3.Егорова Н.О., Мальцева Е.М., Егорова И.Н. [и др.] Антимикробная и антирадикальная активность сухих экстрактов травы *Sanguisorba officinalis* L. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27581> (дата обращения: 15.05.2018).

4. Мальцева Е.М., Егорова Н.О., Егорова И.Н., Мухамадияров Р.А. Антиоксидантная и антирадикальная активность *in vitro* экстрактов *Sanguisorba officinalis* L., собранной в разные фазы развития//Медицина в Кузбассе. – 2017. – № 2. – С. 32-38.

5. Мальцева Е.М., Егорова Н.О., Егорова И.Н. [и др.] Антимикробная активность сухого экстракта корневищ с корнями кровохлебки лекарственной// Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: материалы 7-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2018». – Воронежский государственный университет / под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж, 2018. – С.508-512.

*Работа выполнена в рамках государственного задания (Проект АААА-А21-121011590010-5 «Разработка научных основ оценки состояния и восстановления флористического разнообразия *in situ* и *ex situ* в регионах с высокой степенью деградации экосистем в результате антропогенного и техногенного воздействий»).*

КАРСАНОВ А.А., МАМОНТОВА Э.Р.
РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ ЭРУКИ ПОСЕВНОЙ
(ERUCA SATIVA) СЕМ. КАПУСТНЫЕ (BRASSICACEAE)

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва
e-mail: elza.mamontova@mail.ru*

KARSANOV A.A., MAMONTOVA E.R.
DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION DRUG FORM BASED ON
THE FLAVONOID FRACTION OF ERUCA SATIVA (ERUCA SATIVA)
CABBAGE SEEDS (BRASSICACEAE)

*Russian National Research Medical University N.I. Pirogov, Moscow
e-mail: elza.mamontova@mail.ru*

Аннотация: впервые получено извлечение суммы флавоноидов из листьев Эруки посевной (*Eruca sativa*) сем. Капустные (Brassicaceae), проведена оптимизация и адаптация методик количественного определения биологически активных веществ (флавоноидов), подобрана оптимальная лекарственная форма доставки флавоноидной фракции и проведена ее стандартизация по показателю «Распадаемость».

Ключевые слова: флавоноиды, биологически-активные вещества, хроматография, спектрофотометрия, капсулы.

Abstract: For the first time, the extraction of the sum of flavonoids from the leaves of the *Eruca sativa* of the Cabbage family (Brassicaceae) was obtained, the optimization and adaptation of methods for the quantitative determination of biologically active substances (flavonoids) was carried out, the optimal dosage form for the delivery of the flavonoid fraction was selected and its standardization was carried out according to the indicator "Disintegration".

Keywords: flavonoids, biologically active substances, chromatography, spectrophotometry, capsules.

Цель исследования. Разработка и стандартизация лекарственной формы на основе флавоноидной фракции листьев Эруки посевной (*Eruca sativa*) сем. Капустные (Brassicaceae).

Материалы и методы исследования. Исходя из химических свойств флавоноидов, а именно их способности к растворению в этиловом спирте, в процессе экстрагирования использовали 70% раствор этилового спирта. Экстрагирование флавоноидов из сырья Эруки посевной (*Eruca sativa*) проводили при нагревании с подключенным обратным холодильником в течении 1-го часа. Полученный экстракт фильтровали двухступенчато: первый фильтрат через четырехслойный марлевый фильтр, второй – фильтрованием через бумагу Filtrak. С целью удаления балластных веществ,

фильтрат настаивали в течение недели при температуре не выше 8 °С. Затем проводили повторное фильтрование через четырехслойный марлевый фильтр. Флавоноидная фракция была выделена при помощи замены растворителя, с использованием ледяной уксусной кислоты (ЛУК). Флавоноиды растворенные в ЛУК выделялись методом направленной кристаллизации, который основан на различных температурах кристаллизации: для 70% раствора спирта -51 °С, для ЛУК +16 °С. Для перекристаллизации раствора использовали холодильную камеру с температурой -18 °С. В результате чего ЛУК кристаллизовалась, а концентрированная флавоноидная фракция расположилась в центре. Поскольку спирт имеет меньшую плотность, он оставался на поверхности кристаллов ЛУК. Кристаллы ЛУК вместе с флавоноидной фракцией упаривали до постоянной массы сухого остатка (Рис. 1).



Рисунок 1. Высушенный до постоянной массы экстракт флавоноидов.

Для определения содержания основных биологически активных веществ в полученном экстракте применяли метод тонкослойной хроматографии [2]. В качестве элюента использовали смесь этилацетат – ледяная уксусная кислота – вода в соотношении 70:10:20. Хроматографирование проводили восходящим способом на силикагелевой пластине. Использовали 3 раствора: спиртовой раствор кверцетина, который применялся в качестве стандартного образца, спиртовой раствор анализируемого экстракта и спиртовой раствор произвольной смеси флавоноидов, который использовался в качестве тест-системы для элюента. Детектирование проводили в УФ-камере (Рис. 2).

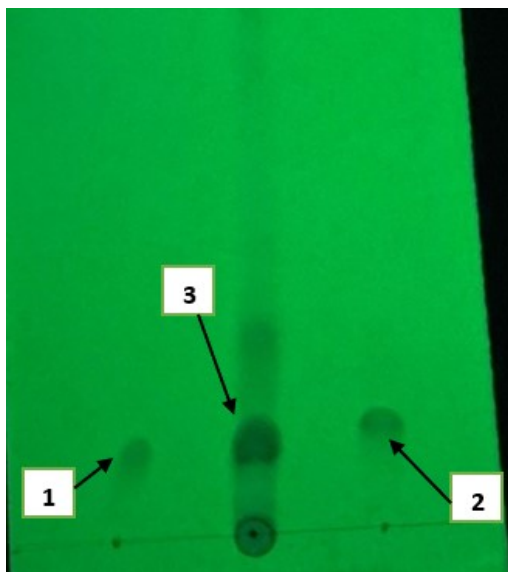


Рисунок 2. Тонкослойная хроматография. 1 – анализируемый экстракт, 2 – стандартный образец, 3 – тест-система

Для количественного определения флавоноидной фракции использовали адаптированную методику УФ-спектрофотометрии [3]. В анализируемые растворы добавляли 3% раствор хлорида алюминия в 70% спирте этиловом, для образования металлокомплекса флавоноидов. В качестве раствора сравнения использовали аналогичные растворы стандартного образца и экстракт лекарственного растительного сырья (ЛРС), но без хлорида алюминия. Детектирование проводили при длине волны 406 нм (Рис. 3).

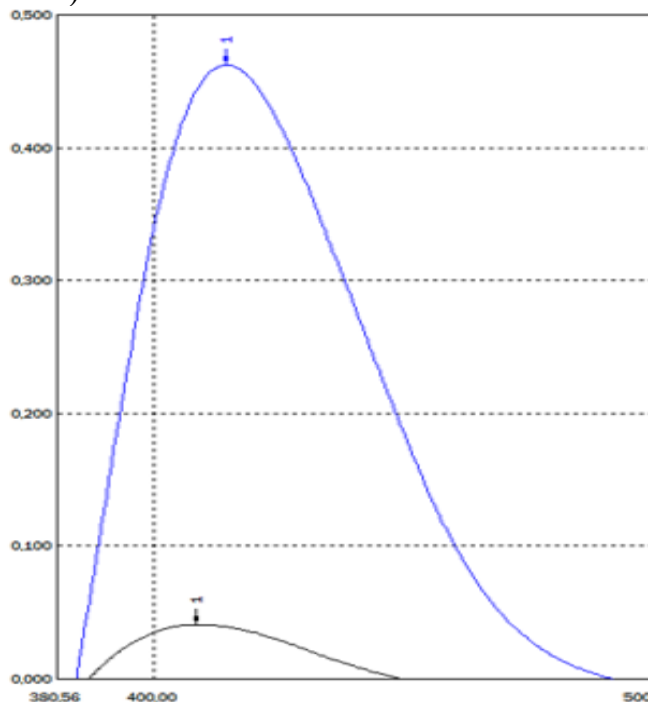


Рисунок 3. УФ-спектр. Синий – раствор СО, черный – экстракт ЛРС

Расчет суммы флавоноидов проводился по следующей формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 30 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot (100 - W)} \cdot 100$$

Где

A – оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора

A₀ – оптическая плотность раствора Б СО кверцетина

a – навеска сырья, г

a₀ – навеска СО кверцетина

P – содержание основного вещества в СО кверцетина

W – влажность сырья

Содержание флавоноидов было определено на уровне 0,15%

В качестве лекарственной формы для флавоноидной фракции были выбраны капсулы желатиновые. Подбор оптимальных свойств лекарственной формы определяли исходя из фармакокинетических свойств флавоноидов. Для исходного контроля качества капсул проводили испытание по показателю «Распадаемость». В соответствии с требованиями ОФС, распадаемость капсул должна происходить не более чем за 30 минут в воде, подкисленной 0,1М раствором хлористоводородной кислоты до величины рН 3–3,5 (физиологическая кислотность среды желудка). Капсулы распались за 16,4 минуты.

В качестве антислеживающего агента, а также с целью улучшения сыпучести субстанции флавоноидов, использовали крахмал кукурузный ХЧ (химически чистый). Масса использованного крахмала составила 0,6 грамма. В результате сыпучесть материала увеличилась, а гигроскопичность (комкование на воздухе) существенно снизилась.

На следующем этапе исследования проводили тест на распадаемость капсул с флавоноидной субстанцией, в соответствии с ОФС. Для более объективной оценки, были созданы условия, максимально имитирующие среду желудка человека, а именно:

- Кислотность в диапазоне 3,0–3,5
- Температура воды – 37°С
- Число перемешиваний ≈ 40 раз в минуту (имитация перистальтики желудка)

Согласно ОФС, распадаемость при таких условиях среды не должна быть дольше, чем 30 минут. В результате подобранных соотношений активной фармацевтической субстанции (АФС) и вспомогательных веществ, была достигнута распадаемость за 16 минут.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенных исследований была получена концентрированная фракция флавоноидов из листьев Эруки посевной (*Eruca sativa*) семейства Капустные (Brassicaceae), подтвержден качественный состав методом тонкослойной хроматографии и количественное содержание методом УФ-

спектрофотометрии. Высушенная полученная фракция обладала крайне высокой гигроскопичностью и низкой сыпучестью. Технологические свойства субстанции были улучшены при помощи кукурузного крахмала. В качестве лекарственной формы были выбраны желатиновые капсулы, ввиду фармакокинетических особенностей (всасывание в кислой среде желудка). Стандартизация лекарственной формы проводилась по ОФС «Капсулы». В процессе стандартизации был проведен тест распадаемости капсул без субстанции и с субстанцией. По результатам теста, лекарственная форма выдержала испытания.

Выводы. В результате проведенной работы была выделена фракция флавоноидов из листьев Эруки посевной (*Eruca sativa*) семейства Капустные (Brassicaceae). В процессе выделения было проведено:

- экстрагирование из высушенного сырья 70% раствором спирта этилового;
- выделение фракции флавоноидов методом замены растворителя;
- выпаривание и доведение сухого остатка до постоянной массы;
- качественное подтверждение методом тонкослойной хроматографии и количественное – методом УФ-спектрофотометрии.

В качестве лекарственной формы были выбраны желатиновые капсулы, которые наилучшим образом подходят под фармакокинетические свойства флавоноидов. Была проведена стандартизация лекарственной формы согласно ОФС «Капсулы». В результате проведения стандартизации было определено полное соответствие с показателем качества «Распадаемость».

Список литературы

1. J. Harrison, W. Stewiu. Pharmaceutical characteristic of rutin P. 120-134
2. Федосеева Л.М., Тимохин Е.В. Изучение флавоноидов красных листьев бадана толстолистного (*Bergenia crasi-folia* (L.) Fitch.), произрастающего на Алтае // Химия растительного сырья. 1999. №4. С. 81-84.
3. Беликов В.В., Точкова Т.В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов // Фенольные соединения и их физиологические свойства. - Алма-Ата, 1973. С. 168-172.
4. ОФС 1.4.1.0005 «Капсулы». Государственная Фармакопея Российской Федерации, XV изд.

¹МАЛЬЦЕВА Е.М.,²ЕГОРОВА И.Н., ¹ПИНЧУК Л.Г.
**ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ
ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИИ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТАНИНОВ
НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СОЛОДКИ БЛЕДНОЦВЕТКОВОЙ**

¹*Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово*

²*Федеральный исследовательский центр угля и углекислоты
Сибирского отделения Российской академии наук, г. Кемерово
e-mail: elen-malceva@yandex.ru*

¹MALTSEVA E.M.,²EGOROVA I.N., ¹PINCHUK L.G.
**STUDYING THE PRODUCTS OF ACID-CATALYZED
DEPOLYMERIZATION OF CONDENSED TANNINS OF THE ABOVE
PARTS OF GLYCYRRHIZA PALLIDIFLORA**

¹*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

²*The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian
Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo
e-mail: elen-malceva@yandex.ru*

Аннотация: в настоящей работе изучен состав продуктов кислотно-катализируемой деполимеризации конденсированных танинов, выделенных из надземной части солодки бледноцветковой (*Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim.). По данным спектрального и хроматографического анализа основным продуктом является антоциан – цианидина хлорид. Таким образом, конденсированные танины надземной части солодки бледноцветковой являются полимерными формами (эпи)катехина – проантоцианидинами.

Abstract: In this work, the composition of the products of acid-catalyzed depolymerization of condensed tannins isolated from the aerial part of licorice (*Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim.) was studied. According to spectral and chromatographic analysis, the main product is anthocyanin - cyanidin chloride. Thus, the condensed tannins of the aerial part of Licorice are polymeric forms of (epi)catechin - proanthocyanidins.

Ключевые слова: солодка бледноцветковая, *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim, трава, конденсированные танины, проантоцианидины, кислотно-катализируемая деполимеризация, цианидина хлорид

Keywords: *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim, herb, condensed tannins, proanthocyanidins, acid-catalyzed depolymerization, cyanidin chloride

Солодка бледноцветковая (*Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim.) семейства Бобовых (*Fabaceae*) успешно проходит интродукционные испытания в Кузбасском ботаническом саду Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН г. Кемерово. Как показали результаты восьмилетних исследований,

солодка бледноцветковая успешно прошла адаптацию в условиях Западной Сибири. Фитохимические исследования биологически активных соединений (БАС), описанные в зарубежной и отечественной литературе, в основном касаются изучения подземных органов *G. pallidiflora* Maxim., которые накапливают производные македониковой кислоты и большую группу полифенолов – изофлавоны, дигидрокоричные кислоты, флавоноиды, куместаны, птерокарпаны, халконы [1].

Наши исследования сосредоточены на изучении первичных и вторичных метаболитов надземной части *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim. Ранее было установлено наличие комплекса аминокислот [2] и соединений фенольного характера [3,4]. Получены данные о содержании в траве производных катехина и дубильных веществ конденсированного типа. Трава солодки бледноцветковой в разные годы культивирования накапливает сумму фенольных соединений – до $2,83 \pm 0,22$ % в пересчёте на галловую кислоту, флавоноидов – до $2,44 \pm 0,03$ % в пересчёте на рутин и конденсированных танинов в пересчёте на цианидин хлорид – до $2,61 \pm 0,11$ % [3,4].

Цель исследования заключалась в изучении продуктов кислотно-катализируемой деполимеризации конденсированных танинов, выделенных из надземной части *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim

Материалы и методы. Объектом исследования является надземная часть *G. pallidiflora* Maxim, собранная у растений четвертого и последующих лет интродукции на «Аптекарском огороде» Кузбасского ботанического сада ИЭЧ ФИЦ УУХ СО РАН г. Кемерово. Сырьё сушили воздушно-теневым способом.

Конденсированные танины солодки бледноцветковой были очищены из 70% водно-ацетонового извлечения надземной части растения методом батч-хроматографии на гидрофильных сорбентах поливинилового типа TOYOPEARL HW 55 («Toyo Soda», Япония) [5]. Водно-ацетоновое извлечение концентрировали и смешивали с суспензией адсорбента. Низкомолекулярные фенольные соединения элюировали водой, для удаления свободных флаван-3-олов и флавоноидов сорбент промывали 40 % этанолом. Конденсированные танины элюировали 50% раствором ацетон/вода. Фракцию конденсированных танинов концентрировали при пониженном давлении на ротационном испарителе ИКА RV 8 (Германия) при 40°C для удаления ацетона, а затем лиофилизировали до сухого порошка. Деполимеризацию конденсированных танинов проводили 1% раствором хлористоводородной кислоты в этаноле, содержащим 10 мг/мл аскорбиновой кислоты, при 50°C в течение 20 мин. С полученного раствора немедленно снимали УФ-спектр («СФ-2000», Россия), используя в качестве раствора сравнения раствор очищенных конденсированных танинов солодки бледноцветковой в той же концентрации в этаноле.

Для идентификации продуктов кислотно-катализируемой деполимеризации конденсированных танинов использовали ТСХ в системе этилацетат – толуол – вода - муравьиная кислота (12:3:0,8:1,2) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А (Имид, Россия).

Результаты и их обсуждение. Кислотно-катализируемая деполимеризация конденсированных танинов приводит к отщеплению концевой фрагмента флаван-3-ола и образованию соответствующего окрашенного антоциана. Субъединицы, включая (эпи)катехин, (эпи)галлокатехин, (эпи)афзелехин и их сложные эфиры с галловой кислотой, чаще встречаются в растениях, и их соответствующие полимерные формы называются соответственно – процианидины, продельфинидины и пропеларгонидины. Среди них (эпи) катехин образует самый большой класс конденсированных танинов – проантоцианидинов.

Раствор, полученный в результате кислотно-катализируемой деполимеризации очищенных конденсированных танинов надземной части *G. pallidiflora* Maxim окрашен в малиново-красный цвет. УФ-спектр имеет максимум поглощения в области 540 ± 2 нм, что соответствует цианидина хлориду (рис.1).

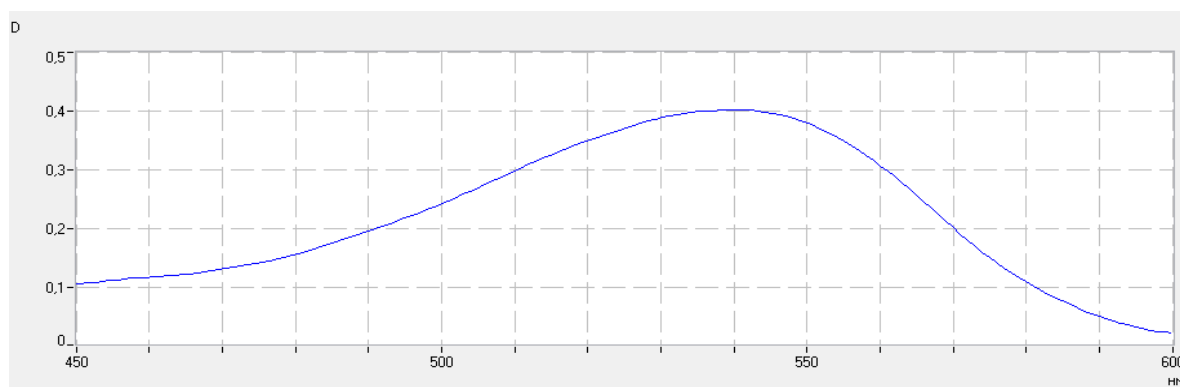


Рисунок 1 – УФ спектр продуктов кислотно-катализируемой деполимеризации очищенных конденсированных танинов надземной части *G. pallidiflora* Maxim.

На хроматограмме продуктов деполимеризации обнаружена одна зона адсорбции с R_f 0,41, что соответствует цианидина хлориду.

Выводы. Из надземной части солодки бледноцветковой (*G. pallidiflora* Maxim), интродуцированной в Кузбассе, выделены конденсированные танины в основе строения которых лежит структура проантоцианидинов с субъединицами (эпи)катехина, так как в результате кислотно-катализируемой деполимеризации обнаружен только цианидин хлорид.

Список литературы

1. Shults EE, Shakirov MM, Pokrovsky MA, Petrova TN, Pokrovsky AG, Gorovoy PG. Phenolic compounds from *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim. and their cytotoxic activity. // Nat Prod Res. 2017. Vol 31(4). P. 445–452. doi: 10.1080/14786419.2016.1188094
2. Пинчук Л. Г., Егорова И. Н., Мальцева Е. М. Аминокислотный состав и кормовая ценность травы *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim, интродуцированной в Кузбассе // Химия растительного сырья. 2023. № 1. С. 225–232. DOI: 10.14258/jcrpm.20230111339.
3. Мальцева Е. М., Егорова И. Н., Пинчук Л. Г. Фенольные соединения и антиоксидантная активность травы солодки бледноцветковой (*G. pallidiflora* Maxim) // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. № 5. С. 42–46.
4. Пинчук Л. Г., Мальцева Е. М., Егорова И. Н. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве солодки бледноцветковой (*Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim.) // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2021. Т. 23. №5. С. 29–34. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-29-34.
5. Мальцева Е. М., Кузнецов П. В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XII. Разделение и анализ фенольных соединений экстракта родиолы розовой на адсорбентах с фенольными лигандами // Химико-фармацевтический журнал. 1998. Т. 32. № 11. С. 48–51.

¹ПРОЗВЕРОВА В.В., ²ЕГОРОВА И.Н
**ЗОЛЬНОСТЬ, КАК ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЧИСТОТЫ
СЫРЬЯ BETULA PUBESCENS EHRH., НА ТЕРРИТОРИИ С
РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ**

¹*Кемеровский государственный университет*

²*Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН
e-mail: nir_kem@mail.ru*

¹PROZVEROVA V.V.²EGOROVA I.N.,
**ASH CONTENT, AS AN ECOLOGICAL INDICATOR OF THE PURITY
OF RAW MATERIALS BETULA PUBESCENS EHRH., IN AN AREA
WITH VARIOUS ANTHROPOGENIC LOADS**

¹*Kemerovo State University, Kemerovo*

²*Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo
e-mail: nir_kem@mail.ru*

Аннотация: Проведено исследование, направленное на определение количества общей золы в побегах и листьях *B. pubescens* на участках с различным уровнем влияния антропогенных факторов. Результаты данного исследования указывают на значительное увеличение содержания золы в растительном сырье в условиях городской среды по сравнению с контрольным участком. Сбор растительного сырья в городской зоне из-за сильного воздействия антропогенных факторов на дендрофлору не рекомендуется.

Abstract: A study was conducted to determine the amount of total ash in the shoots and leaves of *B. pubescens* in areas with different levels of influence of anthropogenic factors. The results of this study indicate a significant increase in the ash content in plant raw materials in an urban environment compared to the control site. The collection of plant raw materials in an urban area is not recommended due to the strong impact of anthropogenic factors on the dendroflora.

Ключевые слова: зола общая, растительное сырье, береза, Кемерово, городская экосистема.

Keywords: common ash, vegetable raw materials, birch, Kemerovo, urban ecosystem.

На территории Кемеровской области-Кузбасса произрастает 8 видов берез (*B. fruticosa*, *B. nana*, *B. pendula*, *B. pubescens*, *B. rotundifolia*, *B. tortuosa*, *B. ×aurata*, *B. ×pseudomiddendorffi*) [5]. Из них наиболее часто встречающаяся - береза повислая (*B. pubescens*), одна из деревообразующих пород области. Площадь березовых лесов в регионе составляет примерно 28,7%. Данный вид часто используется для озеленения городских территорий, для ландшафтного дизайна. При этом древесные насаждения,

выполняют роль биологических фильтров [2,3]. Данная культура нашла свое применение и при рекультивации породных отвалов угольных разрезов Кузбасса. Кроме того, береза является источником ценного лекарственного растительного сырья. На территории области можно проводить заготовку почек и листьев березы в промышленных масштабах [1].

Почки и листья березы содержат разнообразные биологически активные вещества: флавоноиды, эфирные масла, витамины, различные микроэлементы (Zn, Mg, Fe и др.), аминокислоты, танины, эфирные масла, салициловые гликозиды и т.д. Побеги богаты бетулином и бетулиновой кислотой. Данные биологически активные вещества делают их ценным сырьем для использования в фитотерапии, косметологии и пищевой промышленности [4]. Поэтому интерес населения к березе довольно высок. Многие проводят сбор сырья (почки, листья, побеги, ветки для веников) самостоятельно, не учитывая предъявляемых требований: время заготовки, места сбора (вдали от населенных пунктов, промышленных предприятий и дорог). Очень часто, эти требования не соблюдаются, что приводит к сбору недоброкачественного сырья, представляющего опасность для здоровья человека.

Зольность является одним из экологических показателей, характеризующих чистоту и качество растительного сырья. Зольность определяет содержание минеральных веществ, остатков сжигания и других неорганических компонентов в растительных материалах. Высокая зольность может указывать на наличие загрязнений в почве или воздухе, например, из-за выбросов промышленных предприятий или автотранспорта. Это может негативно сказываться на качестве и безопасности растительного сырья, так как повышенное содержание минеральных веществ и токсичных элементов может оказывать влияние на его пищевую ценность и безопасность для потребления. Кроме того, по количеству зольных элементов можно судить об экологической ситуации в местах сбора. Очень часто, древесные виды используют при экологическом мониторинге городских экосистем [2,3].

Цель исследования состояла в анализе общей зольности растительного сырья (побеги, листья) *B. pubescens*, собранной на территории с различной антропогенной нагрузкой.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись годовые побеги и листья *B. pubescens*, собранные в июле 2023 года. Сбор образцов сырья проводили с отдельно стоящих деревьев (5–10 деревьев на каждой точке) примерно одного возраста с высоты 1,5–1,7 метров. Сбор осуществляли на двух участках, характеризующихся различными уровнями антропогенного влияния. Первый участок – Центральный район г. Кемерово, территория парка «Антошка»; второй участок – контрольный, окрестности села Колыон, Ижморского района.

Определение зольности проводили методом сухого озоления по ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая» (2015). Образцы сырья собирали в сухую погоду. Сушили воздушно-теневым способом. Сырье измельчали на лабораторном измельчителе VLM – 6. Образцы озоляли в муфельной печи. Повторность трехкратная. Результаты статистически обрабатывались с применением программ STATISTICA и Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Экспериментально полученные данные по определению золы общей в листьях и побегах березы повислой представлены в таблице.

Таблица

Результаты определения общей зольности (%) в побегах и листьях *B. pubescens*

Участок	Сырье	Влажность сырья, %	Общая зольность, %
Парк «Антошка»	лист	6,836±0,368	7,179±0,076
	годовые побеги	5,448±0,087	1,800±0,074
Контрольный участок	лист	4,318±0,151	4,169±0,026
	годовые побеги	3,795±0,025	0,836±0,063

Как видно из представленных в таблице данных общая зольность в листьях березы повислой составила 7,179 %, побегах - 1,80 %, что в 1,7 и 2,1 раза соответственно, больше чем на контрольном участке (табл.).

Анализ общей зольности для листьев березы выявила превышения предельно допустимых уровней (норма до 7%) принятых для лекарственного растительного сырья.

Данные результаты подтверждают выводы, сделанные О.А. Неверовой и Е. Ю. Колмогоровой (2003), что Центральный район г. Кемерово относится к сильно загрязненной территории [3] и, что сбор какого-либо сырья на его территории проводить не рекомендуется.

Вывод. Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что в условиях повышенной техногенной нагрузки, зольность побегов и листьев *B. pubescens* увеличивается. Сбор растительного сырья на территории города проводить не рекомендуется.

Список литературы

1. Егорова И.Н. Содержание тяжелых металлов и радионуклидов в сырьевых лекарственных растениях Кемеровской области: дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2010. – 221 с.
2. Любаш К.А., Лозовой П.А. Зольность побегов рябины сибирской в условиях г. Кемерово // В сборнике: Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты. материалы симпозиума XVI (XLVIII) Международной научно-практической конференции, приуроченной к 300-летию Кузбасса. Кемерово, 2021. С. 175-178.
3. Неверова О.А. Е.Ю. Колмогорова Древесные растения и урбанизированная среда. Экол. и биотехнол. аспекты / Новосибирск, 2003, 221 с.
4. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. – Основы современной фитотерапии. – М.: Медицина, 2005, 520 с.
5. Флора Кемеровской области /отв. ред. С.А. Шереметова. - Новосибирск, 2023, С. 204-205.

Работа выполнена в рамках государственного задания (Проект АААА-А21-121011590010-5 «Разработка научных основ оценки состояния и восстановления флористического разнообразия in situ и ex situ в регионах с высокой степенью деградации экосистем в результате антропогенного и техногенного воздействий»).

ТРОЯНОВА Т.Ю. , ТАНЦЕРЕВА И.Г.
**К ВОПРОСУ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: t.troyanova@list.ru*

TROYANOVA T.YU. , TANTSEREVA I.G.
**ON THE ISSUE OF SAFETY OF MEDICINAL PLANT RAW
MATERIALS**

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: t.troyanova@list.ru*

Аннотация: Антропогенное загрязнение окружающей среды приводит к тому, что химические элементы попадают в пищевую цепь организма человека, представляя потенциальную опасность для здоровья. Проблема экологической чистоты лекарственного растительного сырья может быть решена при комплексном изучении в экологическом, фармакогностическом и технологическом аспектах.

Abstract: Anthropogenic environmental pollution causes chemical elements to enter the human body's food chain, posing a potential health hazard. The problem of ecological purity of medicinal plant raw materials can be solved with a comprehensive study in environmental, pharmacognostic and technological aspects.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, элементный состав, тяжелые металлы.

Keywords: medicinal plant raw materials, elemental composition, heavy metals.

Цель исследования: Сравнительный анализ требований нормативной документации к оценке допустимого содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье; анализ исследований по изучению элементного состава лекарственного растительного сырья Кемеровской области, миграции химических элементов почва – лекарственное растение – фитопрепарат.

Материалы и методы исследования. Основной метод исследования – контент-анализ с элементами обобщения.

Результаты исследования и их обсуждение.

Мониторинг лекарственных растений по определению запасов лекарственного растительного сырья на территории Кемеровской области, по установлению элементного состава почвы прикорневой системы лекарственных растений, перераспределению по отдельным частям и органам растений, многие годы проводились на кафедре фармакогнозии и ботаники КемГМА под руководством д.фарм.н., проф. А.И. Попова.

При проведении эколого-фармакогностических исследований использован метод эмиссионного спектрального анализа, с помощью которого установлен элементный состав более 500 образцов почв и образцов растительных видов сырья. Определено содержание от 22 до 36 химических элементов в лекарственном растительном сырье, содержащем антраценпроизводные, терпеноиды, дубильные вещества, флавоноиды, витамины, полисахариды, различные группы фенольных соединений, сердечные гликозиды, алкалоиды.

Изучение элементного состава лекарственного растительного сырья, собранного в районах активного техногенного воздействия, позволило установить в отдельных образцах 18-кратное превышение концентраций мышьяка, 7 - кратное – кадмия, 4 - кратное свинца.

На основании данных об элементном составе разработаны методические рекомендации по использованию лекарственного растительного сырья, определению ресурсно-сырьевого потенциала лекарственных растений, включающие результаты анализа причинно-следственной связи между накоплением элементов в почве и лекарственных растениях [1,4].

Воздействия техногенных загрязнений на лекарственные растения обуславливают накопление различных токсикантов, в том числе тяжелых металлов, в тех частях растений, которые используют в качестве лекарственного сырья. Тяжелыми принято считать металлы с атомной массой больше 50. Наиболее токсичными из тяжелых металлов являются соли кадмия, свинца, цинка, никеля, меди, кобальта, обладающие канцерогенными свойствами. Повышенное содержание в почвах Cd, Pb, As – элементов, относящихся к I классу опасности (высокоопасные) и Cu, Cr, Ni, Co – элементов II класса опасности (умеренно-опасные), является важной составляющей мониторинга урбанизированных территорий и определяет необходимость контроля за их содержанием как в почвах, так и растениях.

Сотрудниками кафедры фармацевтической технологии под руководством проф. А.И. Попова были определены параметры миграции эссенциальных и токсичных элементов в системе почва - лекарственное растительное сырье – фитопрепарат, изучена значимость лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе для коррекции микроэлементного баланса, проведен сравнительный анализ элементного состава лекарственных растений, произрастающих в некоторых регионах России [1,3].

Установлено, что степень перехода химических элементов в извлечения зависит от подвижности элемента, форм связи, уровня содержания в исходном сырье и вида экстрагента. Уровень поступления исследованных элементов не превышает предельно-допустимых концентраций для соков и напитков, принятых Объединенной комиссией

ФАО и ВОЗ по пищевому кодексу и позволяет рассматривать вопрос о возможности коррекции нарушения элементного баланса с применением фитопрепаратов из витаминосодержащего сырья [1,3].

Сравнительный анализ элементного состава лекарственных растений, произрастающих в некоторых регионах Российской Федерации, подтвердил актуальность проблемы загрязнения окружающей среды и необходимость нормирования содержания токсичных элементов [4].

Анализируя отечественную нормативную базу, следует заметить, что в Российской Федерации оценку экологической чистоты лекарственного растительного сырья ранее проводили только по содержанию золы общей, и лишь в 2003, 2007 и 2015 гг. в нормативную документацию дополнительно были введены три показателя - «Содержание радионуклидов», «Содержание тяжелых металлов», «Содержание остаточных пестицидов» [2].

С 1 сентября 2023 г. введены в действие требования фармакопейных статей XV издания Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах проводят в соответствии с ОФС ГФ XV издания «Определение содержания тяжёлых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Испытание на радионуклиды проводят в соответствии с ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Таблица - Предельно допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

Металл	Предельно допустимое содержание, мг/кг
Свинец	6,0
Кадмий	1,0
Ртуть	0,1
Мышьяк	0,5

В действующем документе СанПин 2.3.2 1078-01 от 14.11.2001/22.03.02 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» (с изменениями и дополнениями) указаны нормы допустимого содержания тяжелых металлов для сухих БАД на растительной основе: свинца – не более 6,0 мг/кг; кадмия - не более 1,0 мг/кг, ртуть - не более 0,1 мг/кг.

Интересным представляется анализ требований нормативной документации к оценке допустимого содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье в различных странах мира [2].

По требованиям фармакопеи Китая допустимо использование полуколичественных и количественных методов. Так, при использовании атомно – абсорбционной спектроскопии указаны пределы содержания токсичных металлов в отдельных видах растительного сырья: свинец – не более 5 мг/кг, кадмий – 0,3 мг/кг, ртуть – 0,2 мг/кг.

В Фармакопее Японии в частных статьях на сырье растительного происхождения в разделе «Purity» указаны полуколичественные методы определения тяжелых металлов и мышьяка. При определении тяжелых металлов сульфидным методом нормы указаны не выше 20 ppm.

В фармакопее Индии представлены только полуколичественные методы определения тяжелых металлов и мышьяка.

В Фармакопее США допустимые пределы содержания тяжелых металлов указаны в частных фармакопейных статьях на определенный вид сырья в разделе «Heavy metals». Содержание тяжелых металлов оценивается как сумма примесей (свинец, ртуть, кадмий, висмут, сурьма, цинк, серебро, медь, молибден, мышьяк). Нормы указаны в процентах и мг на кг сырья, диапазон значений составляет от 10 до 50% или 10–50 мг/кг.

Подход Европейской Фармакопеи к определению тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье сформулирован в разделе «Heavy metals» общей фармакопейной статьи «Herbal drugs». Метод определения тяжелых металлов – атомно – абсорбционная спектроскопия.

В Международной фармакопее в разделе «4. Methods for material of plant origin» отдельной статьи, посвященной определению тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье не предусмотрено.

Всемирной организацией здравоохранения разработано несколько документов, посвященных методам контроля ЛРС. Так, в документе «Guideline on specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents» представлено токсикологическое обоснование значения пределов допустимого содержания потенциально опасных для человека металлов в лекарственных средствах, указано на возможность кумулятивных свойств некоторых элементов, отмечено их влияние на нервную систему детей. Однако, в данном документе нет информации о нормах по свинцу, кадмию и ртути.

Таким образом, можно отметить различные подходы к определению тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье: во-первых, различия в терминологии (токсичные/тяжелые металлы); во-вторых, методы оценки (сульфидный, тиоацетамидный, атомно-абсорбционная спектроскопия); в-третьих, в единицах нормирования (% , мг/кг, мкг/г). В связи с указанными различиями требуется гармонизированный подход к нормированию тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах из него.

Выводы. 1. На основе анализа требований ведущих зарубежных фармакопей к оценке допустимого содержания тяжелых металлов

сформулированы различия в принципах оценки и нормирования тяжелых металлов.

2. Необходимо продолжить комплексные эколого-фармакогностические исследования лекарственных растений Кемеровской области с научно обоснованным современным подходом по принципу сквозной стандартизации (от ЛРС к препарату).

3. Следует разработать типовые рекомендации по профилактике риска развития побочных эффектов при использовании потенциально токсичных лекарственных растений.

Список литературы

1. Влияние методов экстрагирования на качество настоев из некоторых эфирномасличных растений. Чистохин Ю.Г., Танцерева И.Г., Большаков В.В. В сборнике: Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Л.Н. Березнеговской. Редколлегия: С.Е. Дмитрук (ответственный редактор), Г.И. Калинин, Н.Э. Коломиец. 2006. С. 45-46.

2. Галенко М.С., Гравель И.В., Вельц Н.Ю., Аляутдин Р.Н. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т. 9, № 2. С. 61-68.

3. Технологические аспекты изучения фитосубстанции из клевера лугового травы. Танцерева И.Г., Белашова О.В., Марьин А.А. В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровье сберегающих технологий. Материалы I Международной научно-практической конференции. 2020. С. 117-120.

4. Эколого-фармакогностическое исследование некоторых лекарственных растений Кемеровской области. Танцерева И.Г., Попов А.И., Чистохин Ю.Г., Большаков В.В. Медицина в Кузбассе. 2006. Т.5. №2. С.23-

НОВОЕ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

НАДЕЖДИНА Н.А., ПОКРОВСКИЙ М.В., НАДЕЖДИН С.В.
**ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА НА
ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОСТЕОГЕННЫХ КЛЕТОК
ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород
e-mail: nadezhdina.nat@yandex.ru*

NADEZHINA N.A., POKROVSKIY M.V., NADEZHIN S.V.
**INFLUENCE OF RECOMBINANT ERYTHROPOETIN ON THE
INTRACELLULAR REDOX STATE DURING BONE TISSUE
FORMATION**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Belgorod National Research University», Belgorod
e-mail: nadezhdina.nat@yandex.ru*

Аннотация: При помощи конфокальной лазерной сканирующей микроскопии было установлено, что культивирование трабекулярных костных органоидов в течении 10 дней с добавлением в питательную среду рекомбинантного эритропоэтина снижает внутриклеточную генерацию активных форм кислорода, что способствует формированию соединительнотканых остеогенных островков, характерных для прямого остеогенеза.

Abstract: Using confocal laser scanning microscopy, it was found that culturing trabecular bone organoids for 10 days with the addition of recombinant erythropoietin to the nutrient medium reduces the intracellular generation of reactive oxygen species, which promotes the formation of connective tissue osteogenic islands characteristic of direct osteogenesis.

Ключевые слова: рекомбинантный эритропоэтин, активные формы кислорода, органоид, костная ткань.

Keywords: recombinant erythropoietin, reactive oxygen species, organoid, bone tissue.

Цель исследования. Определить влияние рекомбинантного эритропоэтина на внутриклеточную генерацию активных форм кислорода при формировании костной ткани.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено с использованием моделей «трабекулярного костного органоида», которые представляли собой трехмерную самообновляющуюся и самоорганизующуюся прекостную микроткань, построенную на основе биоактивной деминерализованной губчатой костной матрицы и мезенхимных стволовых клеток дифференцированных в остеогенные и

ангиогенные клетки [1]. Культивирование органоидов в эксперименте проводили в течение 10 дней, в одну экспериментальную группу входило 12 органоидов. Опытной группой являлись органоиды, которым в питательную среду (ПС) DMEM/F12 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) добавляли рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) в разведении 1:100 (Эпокрин® 2000МЕ/мл, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА, Россия).

Контролем явились нативные органоиды культивированные в ПС без добавок. Препаратами сравнения выступали лекарственные средства обладающие ингибирующим действием как в отношении остеобластов, так и эндотелиальных клеток, которые были добавлены в ПС [2, 3]. Так, в ПС группы №1 добавляли золедроновую кислоту в разведении 1:100 (4мг/5мл, ООО «Лайф Сайнсес ОХФК, Россия), в ПС группы №2 был добавлен бевацизумаб в разведении 1:100 (400мг/16мл, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария). Оценку внутриклеточной генерации активных форм кислорода в клетках органоидов проводили при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа (КЛСМ) ECLIPSE C1 plus (Nikon, Япония) с использованием реагента 2 μ M calcein-AM (C3100MP, Invitrogen™, США) и специализированного программного обеспечения EZ-C1 FreeViewer (Nikon, Япония) с преобразованием флуоресценции в псевдоцвета [4]. Используя технологию сканирования по осям X, Y, Z при помощи КЛСМ определяли объем новообразованных соединительнотканевых структур в органоидах экспериментальных групп. Эффективность остеогенеза в органоидах определяли по накоплению щелочной фосфатазы при помощи реагента BCIP®/NBT (Sigma-Aldrich, США) с использованием фотометра Multiskan FC (США).

Полученные результаты – показатели интенсивности флуоресценции (ИФ) calcein-AM и оптической плотности в условных единицах (у.е.) анализировали с помощью ПО Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ серий оптических срезов органоидов выполненных при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа с определением ИФ характеризующей внутриклеточную окислительную активность, показал достоверные различия в опытной группе по сравнению с контролем и группами препаратов сравнения. Так, ИФ в клетках формирующих новую матрицу органоида в опытной группе составила $4,69 \pm 0,61$ у.е., тогда как в группе контроля была равна $6,83 \pm 0,63$ у.е. при $p \leq 0,05$. Наряду с этим, ИФ в группах препаратов сравнения была больше чем в контроле и опытной группе. Установлено, что при наличии бевацизумаба в ПС ИФ была равна $9,69 \pm 0,36$ у.е., а в присутствии золедроновой кислоты увеличилась до $12,43 \pm 1,07$ у.е. при $p \leq 0,05$. Важно отметить, что внутриклеточная псевдофлуоресценция во всех экспериментальных группах была локализована в центре клетки, где расположены ядро и митохондрии. В результате анализа показателей оптической плотности щелочной

фосфатазы было выявлено увеличение в опытной группе - $0,40 \pm 0,02$ у.е. по сравнению с группой контроля - $0,27 \pm 0,03$ у.е. и группами препаратов сравнения, при $p \leq 0,05$. Необходимо отметить, что в группах препаратов сравнения наименьшее количество щелочной фосфатазы отмечается в присутствии в ПС бевацизумаба - $0,21 \pm 0,02$ у.е. чем при наличии в ПС золедроновой кислоты - $0,23 \pm 0,01$ у.е. Определение геометрических показателей оптических срезов полученных в ходе сканирования органоидов показало, что объем новообразованных соединительнотканых структур увеличился в опытной группе и составил $0,19$ мм по сравнению с контролем, где был равен $0,17$ мм. Кроме этого отмечается уменьшение объема новообразованных соединительнотканых структур у препаратов сравнения с бевацизумабом до $0,10$ мм, а в группе с золедроновой кислотой до $0,08$ мм.

Выводы. Культивирование органоидов в течение 10 дней при добавлении в питательную среду рекомбинантного эритропоэтина в разведении 1:100 снижает внутриклеточную генерацию активных форм кислорода, что способствует формированию соединительнотканых остеогенных островков, характерных для прямого остеогенеза. Важно подчеркнуть, что при добавлении бевацизумаба или золедроновой кислоты в питательную среду отмечается увеличение генерации активных форм кислорода с уменьшением объема новообразованных остеогенных соединительнотканых структур.

Список литературы

1. Заявка на патент “Способ формирования трабекулярного костного органоида”, регистрационный № 2023129756 от 16.11.2023.
2. Patntirapong S., Singhatanadgit W., Chanruangvanit C., et al. Zoledronic acid suppresses mineralization through direct cytotoxicity and osteoblast differentiation inhibition. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41. P. 713–720.
3. Hofmann E., Eggers B., Heim N., et al. Bevacizumab and sunitinib mediate osteogenic and pro-inflammatory molecular changes in primary human alveolar osteoblasts in vitro. *Odontology* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171372/> https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Odontology%22%5BTtitle+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Odontology%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. 2022; 110(4). P. 634-647.
4. Uggeri, J., Gatti, R., Belletti, S. et al. Calcein-AM is a detector of intracellular oxidative activity. *Histochem Cell Biol.* 2000; 122. P. 499–505.

РАХИМОВ Р.Р.

НИТАЗОКСАНИД В ТЕРАПИИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний Республики Узбекистан, г. Ташкент
e-mail: rakhimov.r0106@mail.ru

RAKHIMOV R.R.

THERAPY OF NOROVIRUS INFECTION WITH NITAZOXANIDE

The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infections and parasitics diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent city
100194, Tashkent city, Yunusabad-3 district, YangiShahar str., 7A
e-mail: rakhimov.r0106@mail.ru

Аннотация: Норовирус является наиболее частой причиной вспышек острого гастроэнтерита во всем мире. У пациентов с онкологией могут возникать длительные и хронические тяжелые течения норовирусного гастроэнтерита. В статье рассматриваются основные методы лечения у больных на примере нитазоксанида.

Abstract: Norovirus is the most common cause of outbreaks of acute gastroenteritis worldwide. However, long-term and chronic severe courses of norovirus gastroenteritis may occur in patients with oncology. The article reviews the main methods of treatment in patients using nitazoxanide as an example.

Ключевые слова: норовирус, диарея, гастроэнтерит, онкология, нитазоксанид.

Keywords: norovirus, diarrhea, gastroenteritis, oncology, nitazoxanide

Введение. Норовирус является наиболее частой причиной вирусного гастроэнтерита или причиной инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта. Норовирус во всем мире ежегодно вызывает около 699 миллионов заболеваний и около 200 000 смертей. Норовирус может быть причиной как спорадических, так и эпидемических вспышек заболеваний. Вспышки норовируса часто рассматриваются как локальные эпидемии [1, 2].

После инкубационного периода в 12–48 часов норовирусная инфекция обычно проявляется как острое состояние с диареей, тошнотой, рвотой, головной болью и лихорадкой, которая обычно проходит самостоятельно в течение 24–48 часов. Норовирус очень заразен, и заражение происходит в основном воздушно-капельным, фекально-оральным путем или непосредственно контактным путем [3, 4].

Клинические особенности норовирусной инфекции

В последние годы регистрируется все большее число случаев хронической норовирусной инфекции у онкологических больных и у лиц после трансплантации органов. В обзоре 123 летальных случаев, связанных с норовирусами, серьезное основное заболевание было зарегистрировано у 17 человек на момент смерти. При этом десять (58%) летальных исходов наблюдались у пациентов с ослабленным иммунитетом в результате химиотерапии или трансплантации [10, 13, 16]. Более половины из этих случаев требовали госпитализации и имели длительное (диарея более 14 дней) течение норовирусной инфекции. Общепринятого определения хронической норовирусной инфекции не существует. В литературе хроническое течение норовируса описывается у пациентов с желудочно-кишечными симптомами продолжительностью от нескольких недель до 6 лет. Однако часто используются данные о продолжительности симптомов и выделении вируса более 14 дней [5, 6, 13, 16].

У пациентов с онкологией хронической норовирусной инфекцией протекает с персистирующей диареей и длительным выделением вируса. Состояние тяжело изнурительно и, в худшем случае, опасно для жизни, с осложнениями в виде значительной потери веса, недостаточности питания, обезвоживания и электролитных нарушений [7,8].

Нитазоксанид в терапии норовирусной инфекции

Нитазоксанид — противопаразитарное средство с потенциально широким спектром противовирусного действия, в том числе в отношении норовируса. Точный противовирусный механизм действия против норовируса неизвестен. Считается что нитазоксанид активирует протеинкиназы, которые фосфорилируют эукариотический фактор инициации 2- α и тем самым модулируют противовирусный ответ клетки-хозяина [9, 10]. Данные *in vitro* по ингибированию норовируса нитазоксанидом ограничены. В представленной модели, исследующей противовирусный потенциал нитазоксанида и его активного метаболита тизоксанида на норовирус (GI.1), последний активировал клеточный противовирусный ответ и стимулировал экспрессию интерферон-стимулируемых генов, таких как фактор регуляции интерферона 1, как в инфицированных, так и в неинфицированных органоидах кишечника человека [11, 12]. Частыми побочными эффектами лечения нитазоксанидом являются легкая боль в животе, головная боль, диарея и тошнота. Дозировка нитазоксанида составляет 500 мг \times 2 дня, продолжительность лечения варьирует от 5 до 30 дней [13, 14].

Данные об эффективности нитазоксанида при диарее норовирусной инфекции ограничены. В проводимом исследовании 30 пациентов с хронической норовирусной инфекцией лечение осуществлялось нитазоксанидом. Из 30 пациентов 19 были реципиентами трансплантата костного мозга, двое проходили химиотерапию, семь были реципиентами трансплантатов органов и двое имели общий переменный

иммунодефицит. Эффект от лечения в виде уменьшения длительности симптомов был отмечен у 24 из 28 пациентов, однако у двух пациентов наблюдался рецидив заболевания сразу после отмены нитазоксанида. Два пациента были потеряны для наблюдения [15, 16].

Существует только одно рандомизированное контролируемое исследование 2006 года, где проходило сравнение действий нитазоксанида с плацебо. В общей сложности 13 пациентов с положительным результатом теста на норовирусную инфекцию с продолжительностью симптомов более 3 дней были рандомизированы и наблюдались в течение 14 дней. Исследование показало сокращение продолжительности симптомов на один день в основной группе (в среднем 1,5 дня) по сравнению с плацебо (в среднем 2,5 дня) [10, 11].

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование второй фазы, сравнивающее влияние нитазоксанида и плацебо на норовирусную инфекцию с продолжительностью симптомов до и более 14 дней. Всего планируется включить 160 пациентов с норовирусной инфекцией [13-16]

Вывод. Общепринятого определения хронического норовирусного гастроэнтерита не существует, но чаще всего используют длительность симптомов более 14 дней. Нитазоксанид применялся у онкологических больных в качестве лечения не по назначению. Существует мало и относительно небольших исследований его эффекта, которые в основном представляют собой тематические исследования с небольшим количеством пациентов. Результаты очень различаются для всех трех описанных методов терапии, поэтому один из методов лечения не может быть выделен как предпочтительный хронического норовирусного гастроэнтерита у онкологических больных.

Существует большая потребность в дальнейших исследованиях для получения надлежащих знаний о хроническом норовирусном гастроэнтерите и о том, как его можно наиболее эффективно лечить нитазоксанидом.

Список литературы

1. Khan S, Das A, Kataria B, Yadav H, Mirdha BR. Nitazoxanide refractory cryptosporidiosis complicating Burkitt lymphoma in a child. *Trop Parasitol.* 2024 Jan-Jun;14(1):50-53. doi: 10.4103/tp.tp_25_23. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38444792; PMCID: PMC10911182.

2. Lü Z, Li X, Li K, Ripani P, Shi X, Xu F, Wang M, Zhang L, Brunner T, Xu P, Niu Y. Nitazoxanide and related thiazolides induce cell death in cancer cells by targeting the 20S proteasome with novel binding modes. *Biochem Pharmacol.* 2022 Mar; 197:114913. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114913. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35032461.

3. Meier JL. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Jun;50(2):305-322. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.003. Epub 2021 Apr 23. PMID: 34024443.\
4. Gairard-Dory AC, Dégot T, Hirschi S, et al.. Clinical usefulness of oral immunoglobulins in lung transplant recipients with norovirus gastroenteritis: a case series. *Transplant Proc* 2014; 46:3603–5.
5. Chagla Z, Quirt J, Woodward K, et al.. Chronic norovirus infection in a transplant patient successfully treated with enterally administered immune globulin. *J Clin Virol* 2013; 58:306–8
6. Florescu DF, Hermsen ED, Kwon JY, et al. Is there a role for oral human immunoglobulin in the treatment for norovirus enteritis in immunocompromised patients? *Pediatr Transplant* 2011; 15:718–21.
7. Losonsky GA, Johnson JP, Winkelstein JA, Yolken RH. Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. A pharmacokinetic and functional analysis. *J Clin Invest* 1985; 76:2362–7.
8. Keeffe EB, Rossignol JF. Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolides. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1805–8.
9. Gorgeis J, Sizemore C, Bashey A, et al.. 238 - Nitazoxanide is effective therapy for norovirus gastroenteritis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:S197–8.
10. Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1423–30.
11. Nussbaum EZ, Azar MM, Cohen E, et al.. Orally administered human immunoglobulin therapy for norovirus enteritis in solid organ transplant recipients: a case series at a single academic transplant center. *Clin Infect Dis* 2020; 71:e206–9.
12. Chaudhuri A, Goddard EA, Green M, Ardura MI. Diarrhea in the pediatric solid organ transplantation recipient: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Pediatr Transplant* 2021; 25:e13886.
13. Mercorelli B, Palù G, Loregian A. Drug repurposing for viral infectious diseases: how far are we? *Trends Microbiol* 2018; 26:865–76.
14. Ruis C, Brown LK, Roy S, et al.. Mutagenesis in norovirus in response to favipiravir treatment. *N Engl J Med* 2018; 379:2173–6.
15. Kaufman SS, Green KY, Korba BE. Treatment of norovirus infections: moving antivirals from the bench to the bedside. *Antiviral Res* 2014; 105:80–91.
16. Netzler NE, Enosi Tuipulotu D, White PA. Norovirus antivirals: where are we now? *Med Res Rev* 2019; 39:860–86.

¹СУББОТА В.С., ¹БИБИК Е.Ю., ²КРИВОКОЛЫСКО С.Г.
**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА В КАЧЕСТВЕ
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹Луганский государственный медицинский университет имени Святителя
Луки, г. Луганск

²Луганский государственный университет имени В. Даля, г. Луганск
e-mail: projorik56@gmail.com

¹SUBBOTA V.S., ¹BIBIK E.Yu., ^{1,2}KRIVOKOLYSKO S.G.
**POSSIBILITIES OF USING NEW CYANOTHIOACETAMIDE
DERIVATIVES AS THYMOANALEPTICS. A RANDOMIZED
CONTROLLED TRIAL**

¹Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk

²Lugansk State University named after V. Dahl, Lugansk
e-mail: projorik56@gmail.com

Аннотация: высокая распространенность депрессии [2] и неблагоприятный профиль безопасности средств, применяемых в клинической практике сегодня, актуализируют поиск новых эффективных антидепрессантов с малым числом побочных эффектов. Реализована методика вынужденного плавания по Порсолту, показавшая выраженную активность дигидропиридин-2-тиолов с шифрами d02-20, AZ-127, AZ-128.

Abstract: the high prevalence of depression [2] and the unfavorable safety profile of drugs used in clinical practice today actualize the search for new effective antidepressants with a small number of side effects. The technique of forced Porsolt navigation was implemented, which showed pronounced activity of dihydropyridine-2-thiols with ciphers d02-20, AZ-127, AZ-128.

Ключевые слова: производные цианотиоацетамида, дигидропиридин-2-тиолы, антидепрессантная активность, доклинические исследования, амитриптилин, флуоксетин

Keywords: cyanothioacetamide derivatives, dihydropyridine-2-thiols, antidepressant activity, preclinical studies, amitriptyline, fluoxetine

Цель исследования. Целью исследования является изучение антидепрессантного действия новых гетероциклических производных цианотиоацетамида дигидропиридин-2-тиолов.

Материалы и методы исследования. Синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. В. Даля более трёхста новых частично гидрированных пиридин-2-тиолов подверглись виртуальному биоскринингу с целью выявления потенциальных биологических мишеней. Были отобраны восемь

соединений, которым присвоили следующие лабораторные шифры: d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618 и AZ-128.

Основными потенциальными биомишенями отобранных нами производных цианотиоацетамида являются серотониновый, дофаминовый и норадреналиновый пресинаптические транспортеры, гистаминовые, глутаматные, орексиновые и холинорецепторы, а также МАР-киназа.

Анализ полученной информации на данном этапе исследования и сопоставление её с данными научной литературы [1] позволяют нам предполагать тимоаналептические свойства изучаемых дигидропиридин-2-тиолов. В этой связи последние были рекомендованы к участию в доклинических исследованиях с целью подтверждения факта наличия в спектре психотропной активности антидепрессантных свойств.

В эксперименте приняли участие 110 белых беспородных крыс-самцов массой 250–290 граммов, которые были разделены на 11 опытных групп по 10 животных. Контрольная группа животных получала 0,9% раствор натрия хлорида. Первая группа сравнения получала амитриптилин, вторая – флуоксетин. Животные восьми опытных групп получали образцы исследуемых производных цианотиоацетамида. Препараты-референты и исследуемые образцы вводились внутривентрикулярно через зонд из расчета 5 мг/кг веса животного за 90 минут до начала эксперимента. Раствор хлорида натрия вводили в количестве 1 мл на 1 животное тем же способом.

Была реализована методика вынужденного плавания по Порсолту [3]. Животных помещали в цилиндрический стеклянный сосуд диаметром 30 см, высотой 60 см, заполненный водой температурой 25° С до отметки в 30 см. За сутки до выполнения основного эксперимента был проведен сеанс предварительного плавания. Количественными характеристиками в работе было принято решение считать время плавания, клайминга и иммобилизации животных в течение 6 минут наблюдения.

Результаты исследования и их обсуждение. В контрольной группе животных по ходу наблюдения были зафиксированы следующие параметры: время плавания составило 156,88 секунды, клайминга – 22,5 секунды, иммобилизации – 180,62 секунды.

Животные референтной группы, получавшие амитриптилин, пребывали в стадии плавания 169,38 секунды, клайминга – 36,13 секунды, иммобилизации – 154,5 секунды.

Под влиянием флуоксетина время плавания и клайминга животных возросло до 191 секунды и 48 секунд, соответственно. Иммобилизованными животные пребывали 121 секунду.

Животные, получавшие новое производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром CV-133, показали следующие результаты: время плавания - 96,88 секунды, клайминга – 25 секунд, иммобилизации – 238,09 секунды. Время иммобилизации было увеличено на 32%, плавания – уменьшено на 38,3%.

Частично гидрированный пиридин-2-тиол с лабораторным шифром AZ-381 укоротил период плавания крыс на 26,9%, клэйминг – на 25,5%, иммобилизация увеличилась во времени на 26,5%. Оба вышеописанных лабораторных образца не дали значимых показателей в рамках реализуемой нами методики и, кроме того, позволили предполагать значимое угнетение ЦНС под действием веществ.

Опытная группа, животные которой получали образец с шифром d02-26, на 17,8% меньше группы контроля была в стадии плавания. В фазе клэйминга животные находились на 121,1% дольше контроля (показатели сходны с группой флуоксетина). Статистически значимого изменения фазы иммобилизации не наблюдалось.

Гетероциклические дериваты цианотиоацетамида AZ-618 и CV-103 воздействовали на стадию плавания подобно amitриптилину. Говоря о модификации стадии клэйминга образцы показали активность большую нежели amitриптилин на 173% и 156%, соответственно, и флуоксетин на 46% и 37%, соответственно. Иммобилизацию исследуемые вещества сократили на 27,6% и 23,2%, соответственно (активность amitриптилина превышена на 90,2% и 60%, соответственно).

Частично гидрированный пиридин-2-тиол с шифром d02-20 относительно показателя плавания был схож с amitриптилином по эффективности. В отношении клэйминга эффективность была больше amitриптилина на 204% и флуоксетина на 63%. Фазу плавания образец пролонгировал эффективнее amitриптилина на 106,8%.

Статистическая обработка данных исследования говорит об эффективности образца AZ-127 схожей с флуоксетином в отношении модификации стадии плавания (активность amitриптилина превышена на 129%). По показателю клэйминга на 179% образец оказался активнее amitриптилина и превысил эффективность флуоксетина в половину. Образец укорачивал фазу иммобилизации эффективнее флуоксетина на 12%, а amitриптилина – на 155,6%.

Производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром AZ-128 превысило эффективность amitриптилина относительно пролонгации фазы плавания на 42%. Относительно показатели клэйминга потенциальный тимоаналептик эффективнее amitриптилина и флуоксетина на 196% и 58%, соответственно. Стадия иммобилизации по длительности схожа с группой флуоксетина. Активность amitриптилина в отношении укорочения фазы иммобилизации превышена на 125,8%.

Биологический скрининг *in vivo* для восьми вновь синтезированных дипиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте вынужденного плавания по Порсолту показал наличие выраженной антидепрессантной активности у образцов с лабораторными шифрами d02-20, AZ-127, AZ-128. Перспективами дальнейших исследований являются подтверждение антидепрессантных свойств веществ в других

экспериментальных моделях, изучение токсичности и сопутствующих эффектов.

Список литературы

1. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5] тиадиазина / Е.Ю. Бибик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2019. №18. С. 21–28.
2. Любин Г.С. Депрессия и антидепрессанты // Медицинские новости. 2019. №8. С. 8–12.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.]. Москва, 2012. 751 с.

ФРЕЛИХ Г.А., ЯНОВСКАЯ Е.А.
**ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОИЗВОДНОГО
ИНДЕНОХИНОКСАЛИНОНА У КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» Научно-исследовательский институт
фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск
e-mail: galina_stykon@mail.ru*

FRELIKH G.A., YANOVSKAYA E.A.
**PHARMACOKINETICS OF INDENOQUINOXALINONE DERIVATIVE
IN RATS AFTER DIRRERENT ADMINISTRATION ROUTES**
*Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences" Goldberg Research
Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk
e-mail: galina_stykon@mail.ru*

Аннотация: Методом хромато-масс-спектрометрии определяли 11*H*-индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-она оксим (IQ-1) в плазме крови после однократного внутрижелудочного, внутримышечного и подкожного введения крысам. Кровь для исследования фармакокинетики забирали из яремной вены через 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 15, 24 ч после введения.

Abstract: 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one (IQ-1) was determined in rat blood plasma using chromatography-mass spectrometry after a single administration to rats by intragastric, intramuscular and subcutaneous routes. Blood samples for pharmacokinetic studies were collected from jugular vein at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 15, 24 h post dose.

Ключевые слова: IQ-1, оксим, фармакокинетика, абсорбция, хромато-масс-спектрометрия

Keywords: IQ-1, oxime, pharmacokinetics, absorption, chromatography-mass spectrometry

Цель исследования. Цель работы - изучение фармакокинетики 11*H*-индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-она оксима (IQ-1, Рисунок 1) в плазме крови крыс после различных способов введения субстанции вещества (однократно внутривенно, внутримышечно и подкожно).

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар (250 ± 20 г, $n = 5$), полученных в отделе экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU, правилами лабораторной практики в Российской Федерации [1, 2], согласно протоколу, утверждённому этическим комитетом института (протокол № 200А052022).

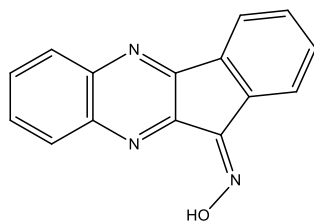


Рисунок 1. Химическая структура 11*H*-индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-она оксима (IQ-1)

За сутки до введения вещества крысам, наркотизированным диэтиловым эфиром, в яремную вену (на 2.5 см) устанавливали постоянный полиэтиленовый катетер (L=11 см, ID=0.58 мм, OD= 0.99 мм; АО "МедСил", Россия), заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (200 МЕ/мл). Свободный конец катетера под кожей выводили на холку, закрывали заглушкой. Крыс помещали в индивидуальные клетки. На следующий день животные однократно получали IQ-1 в дозе 25 мг/кг внутривенно (4 мл, в 1% крахмале), внутримышечно и подкожно (по 0,5 мл; IQ-1 в смеси ДМСО:ПЭГ-400:рафинированное подсолнечное масло в соотношении 1:1:1 по объёму).

Забор крови (200 мкл) осуществляли без анестезии через катетер. Образцы крови отбирали в гепаринизированные пробирки через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 15 и 24 часа после введения вещества, отделяли плазму центрифугированием (1500 g, 15 мин, +4°C) и хранили аликвоты (100 мкл) при -32°C. После каждого забора крови катетер промывали эквивалентным объемом стерильного изотонического раствора, а гепаринизированный изотонический раствор (200 МЕ/мл, 500 мкл) использовали для промывки за 1 ч до введения вещества и через 8, 24 ч после.

Аналиты извлекали методом жидкость-жидкостной экстракции с высаливанием. Количественное определение проводили согласно валидированной ранее аналитической методике [3]. К 100 мкл плазмы добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта (ВС) венлафаксина 5000 нг/мл, 300 мкл раствора 3 М $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и 780 мкл этилацетата, перемешивали, центрифугировали, органический слой упаривали досуха в токе азота, сухой остаток перерастворяли в ацетонитриле. Аликвоту 2 мкл использовали для хромато-масс-спектрометрического анализа [3].

Хроматографическое разделение выполняли на колонке EC Nucleodur C8 ec column (150 × 4,6 мм, 5 мкм, Macherey-Nagel, Германия) при температуре 40°C. Элюирование проводили подвижной фазой ацетонитрил-вода (5мМ HCOONH_4 +0,1% HCOOH , pH=2.9) в градиентном режиме со скоростью потока 0,6 мл/мин. Время анализа - 10 минут. Детектирование проводили в режиме регистрации положительных ионов с мониторингом множественных реакций (ионные переходы m/z 248,0→230,1 для IQ-1, 233,2 → 103,1 для IQ-18, 278,0→58,0 для ВС) [3].

Расчет фармакокинетических параметров проводили немодельным способом [4] с помощью Phoenix WinNonLin (версия 8.3, Pharsight, США). Оценивали следующие параметры: максимальная концентрация C_{max} (нг/мл), время её достижения T_{max} (ч), площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл), $AUC_{\% \text{Extrap}}$, период полувыведения $T_{1/2}$ (ч), среднее время удерживания MRT_{0-24} (нг×ч/мл), клиренс Cl (л/ч/кг) и объём распределения V_d (л/кг). Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (СО) [5].

Результаты исследования и их обсуждение.

Динамика концентраций IQ-1 в плазме крови крыс и рассчитанные фармакокинетические параметры представлены на рисунке 2 и в таблице 1.

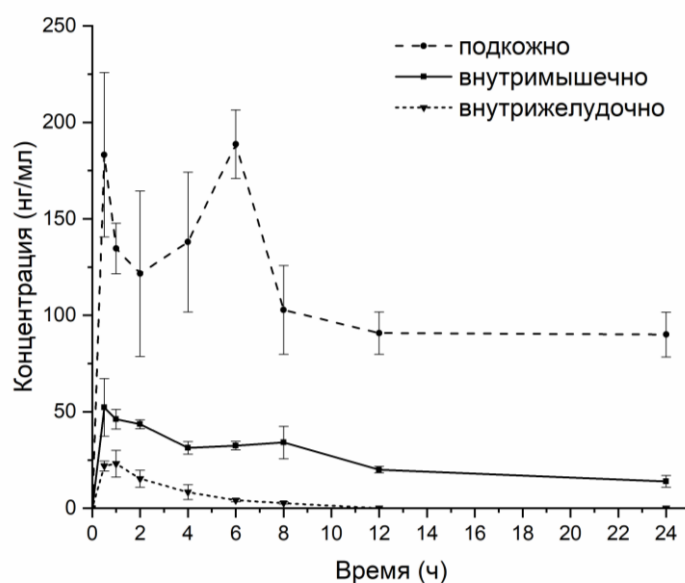


Рисунок 2. Динамика концентраций IQ-1 в плазме крови крыс.

Максимальная концентрация IQ-1 в плазме крови (C_{max}) после внутримышечного и внутривенного введения достигалась через ~0,8 ч, однако значения C_{max} при внутривенном введении в 2,2 раза ниже, чем при внутримышечном. Значения C_{max} после подкожного введения в 3,6 и в 8 раз превышали таковые после внутримышечного и внутривенного введения. При этом при подкожном введении вещества значения времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) наиболее сильно варьировали (в диапазоне от 0,5 до 6 часов) и в среднем превышали значения этого показателя при других способах введения. Значения площадей под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24}) после подкожного введения превышали значения при внутримышечном и внутривенном введении в 4,3 и 33 раза, соответственно. Значения площадей под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) после подкожного введения превышали значения при внутримышечном и внутривенном введении в ~ 6 и 59,5 раза, соответственно.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры IQ-1 в плазме крови крыс.

Параметр (ед.изм)	Среднее \pm CO, n = 5		
	в/ж	п/к	в/м
C_{max} (нг/мл)	24,72 \pm 4,30	198,52 \pm 29,77	54,98 \pm 9,99
T_{max} (ч)	0,83 (0,50-1,00)	3,80 (0,5-6,0)	0,80 (0,5-2,0)
AUC_{0-24} (нг \times ч/мл)	79,05 \pm 19,06	2603,37 \pm 195,41	600,12 \pm 32,77
$AUC_{0-\infty}$ (нг \times ч/мл)	88,79 \pm 16,99	5280,87 \pm 1457,31	883,32 \pm 90,97
AUC % $_{Extrap}$	11,41 \pm 5,94	47,97 \pm 12,60	31,32 \pm 9,43
$T_{1/2}$ (ч)	2,41 \pm 0,76	20,69 \pm 9,93	13,65 \pm 2,71
MRT_{0-24} (нг \times ч/мл)	2,62 \pm 0,07	10,81 \pm 0,73	9,30 \pm 0,57
Cl (л/ч/кг)	288,91 \pm 57,92	5,03 \pm 1,38	28,54 \pm 2,95
V_d (л/кг)	1022,64 \pm 410,06	134,58 \pm 34,40	553,82 \pm 57,92

Примечание: в/ж – внутривенное, в/м – внутримышечное, п/к – подкожное введение, CO – стандартное отклонение.

Мы наблюдали сходные значения среднего времени удерживания (MRT_{0-24}) после подкожного и внутримышечного введения, превышавшие значения при внутривенном введении в ~ 4,1 и 3,5 раза, соответственно.

Средние значения периода полувыведения $T_{1/2}$ после подкожного и внутримышечного введения превышали данный показатель для внутривенного введения в 8,6 и 5,2 раза, соответственно.

Согласно расчётам, значения клиренса (Cl) и объёма распределения (V_d) при подкожном введении были в 5,7 и 4,1 раза ниже, чем при внутримышечном введении. При внутривенном введении значения клиренса и объёма распределения превышали показатели при внутримышечном введении в 8,0 и ~1,9 раза.

Стоит отметить, что рассчитанные значения экстраполированной площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{\%Extrap}$) при подкожном и внутримышечном введении превышали 20%, что указывает на недостаточное количество точек на терминальном участке кривой и может приводить к погрешностям в оценке константы элиминации и взаимосвязанных с ней параметров ($T_{1/2}$, Cl , V_d).

Выводы. При внутрижелудочном введении 11*H*-индено[1,2-*b*] хиноксалин-11-она оксима достигались наиболее низкие значения C_{max} , AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-24} , $T_{1/2}$. При подкожном введении наблюдался пролонгированный характер фармакокинетики с более медленным достижением максимальных концентраций и более длительным периодом полувыведения по сравнению с внутримышечным и внутрижелудочным введением. Это может являться преимуществом в случаях, когда требуется длительное введение препарата и его постепенное высвобождение в организме. Для адекватной оценки фармакокинетических параметров, взаимосвязанных с константой элиминации ($T_{1/2}$, Cl , V_d) требуется проведение дополнительного эксперимента с увеличением длительности забора крови. Полученные данные позволят расширить представления о фармакокинетических процессах IQ-1 и в будущем успешно применять лекарственные формы на его основе.

Список литературы

1. Директива "Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes" от 22/09/2010 № 2010/63/EU // Official Journal of the European Union. – 2010 г. – № 276. – Ст. 33 с изм. и допол. в ред. от 20.10.2010.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая/ под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Lakeev A.P., Frelikh G.A., Yanovskaya E.A., Kovrizhina A.R., Udut V.V. Quantification of a promising JNK inhibitor and nitrovasodilator IQ-1 and its major metabolite in rat plasma by LC–MS/MS // Bioanalysis. – 2021. – №14. – С. 1423–1441.
4. Curry S.H., Whelpton R. Drug Disposition and Pharmacokinetics: From Principles to Applications. – 2-е изд. – New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. – 392 с.
5. Сергиенко, В.И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение [Текст] / В.И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И.Б. Бондарева. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 208 с.

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ**

ВОЛОДАРСКИЙ М.О., ФИЛОЗОП В.С., МАЛЬЧЕНКО В.А.,
КУЗЬМИНОВ И.И.
**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ *VIBRIO NATRIEGENS* В
КАЧЕСТВЕ НОВОГО МОДЕЛЬНОГО ОРГАНИЗМА ДЛЯ
ПРОИЗВОДСТВА РЕКОМБИНАНТНЫХ АНТИТЕЛ**

Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург
e-mail: michael.volodarsky@yandex.ru

VOLODARSKY M.O., FILOZOP V.S., MALCHENKO V.A.,
KUZMINOV I.I.
**PROSPECTS OF USING *VIBRIO NATRIEGENS* AS A NEW
MODEL ORGANISM FOR RECOMBINANT ANTIBODY
PRODUCTION**

ITMO University, St. Petersburg
e-mail: michael.volodarsky@yandex.ru

Аннотация: Антитела стали важной частью инструментария для создания разных форм лекарственных препаратов. Неотъемлемой частью биотехнологических производств являются постоянные исследования оптимизации и ускорения процессов. Применение нового модельного организма *Vibrio natriegens* позволит удешевить и ускорить биотехнологические производства. Обозначенные особенности позволяют рассматривать вибрио в качестве разумной альтернативы в исследовательских и промышленных биотехнологических задачах.

Abstract: Antibodies have become an important part of the toolkit for creating different forms of medicines. Constant research into process optimization and acceleration is an integral part of biotechnological production. The use of a new model organism, *Vibrio natriegens*, will make it possible to reduce the cost and accelerate biotechnological production. The outlined features allow to view vibrio as a reasonable alternative in research and industrial biotechnological applications.

Ключевые слова: рекомбинантные антитела, нанотела, *Vibrio natriegens*, микробиологический метод, системы экспрессии.

Keywords: recombinant antibodies, nanobodies, *Vibrio natriegens*, microbiological method, expression system.

Цель исследования. Целью исследования являлась оценка потенциала *Vibrio natriegens* в качестве системы экспрессии рекомбинантных антител на основе имеющихся литературных данных.

Материалы и методы исследования. Поиск информации о вибрионе и системах экспрессии рекомбинантных антител на его основе производился в научных базах Scopus, PubMed, Web of Science и др.. Ключевые слова для поиска включали: «*Vibrio natriegens*», «*Escherichia*

coli», «антитела», «биотехнология» и «модельный организм». Задача поиска заключалась в нахождении экспериментальных статей на тему проведения успешной экспрессии рекомбинантных антител в *V. natrie gens*. Особое внимание уделялось условиям культивирования и перспективам применения в промышленности. Полученные данные были собраны и обобщены.

Результаты исследования и их обсуждение. Несмотря на то, что антитела уже давно произвели революцию в науке, фармацевтике и медицине, до сих пор большое множество работ посвящено новым способам их получения и применения. Такое особое внимание и интерес к антителам обуславливает их перспективность и уникальность в качестве инструмента, способного производить точную диагностику и терапию заболеваний.

Возможность производства рекомбинантных антител доступна благодаря микробиологическому методу получения рекомбинантных антител, который не уступает привычным способам получения моноклональных и поликлональных антител в клеточных линиях млекопитающих. Так, рекомбинантные антитела могут преодолевать ряд ограничений, присущих обычным моноклональным антителам благодаря высокой аффинности, надежности, специфичности и разнообразию. Все это дополняется более высокой скоростью производства и простотой масштабирования микробиологического метода. Кроме того, рекомбинантным антителам свойственна независимость от иммунного ответа и низкая иммуногенность.

Самым распространенным организмом, выполняющим функцию экспрессии рекомбинантных белков, является кишечная палочка. Она имеет целый ряд преимуществ, благодаря которым заслужила всеобщую популярность. Например, кишечная палочка легко принимает внешнюю ДНК, хорошо справляется с экспрессией гетерологичных белков, может быть культивирована в простых средах при обычных условиях температуры и давления, имеет быструю скорость роста и высокую производительность. И, конечно же, важен тот факт, что *E. coli* является самой изученной бактерией, которую применяют на подавляющем большинстве биотехнологических производств [1]. Несмотря на все ее плюсы, в литературе достаточно упоминаний других бактериальных систем, справляющихся с частными экспрессионными задачами лучше и эффективнее. Так, интересными и привлекательными кажутся исследования и результаты, связанные с морской быстрорастущей бактерией *Vibrio natrie gens*, которая превосходит кишечную палочку по ряду показателей. Во-первых, *V. natrie gens* является непатогенным штаммом, в отличие от условно-патогенной *E. coli*, что сильно упрощает лабораторную и производственную практику. Во-вторых, морская бактерия имеет более стабильный геном по сравнению с *E. coli*, что снижает риск мутаций и сохраняет стабильность производственного процесса. В-третьих, время

удвоения вибриона составляет 7–10 минут, а это в два раза быстрее времени удвоения *E.coli*. Такие особенности позволяют быстрее внедрять *V. natriegens* в производство, увеличивать темпы и удешевлять производство биотехнологических продуктов, применяемых как и в лабораторных исследованиях, так и в промышленных масштабах [2–4].

Результаты последних исследований свидетельствуют, что получение некоторых типов рекомбинантных антител в системах экспрессии на основе *Vibrio natriegens* является более перспективным и целесообразным, нежели производство в системах на основе *E. coli*. Прежде всего на такие выводы наталкивают показатели чистоты и свойств конечного белка. Например, ученые из Национальной Лаборатории по изучению рака им. Фредерика обнаружили более высокую чистоту четырех нанотел к шипу *SARS CoV-2*, полученных в *V. natriegens*. Скорее всего это может быть связано с улучшенным процессом складывания белков в *Vibrio natriegens* [5]. В частности, свой вклад вносит отсутствие сопряжения с шапероном *DnaK*, и как следствие его низкий уровень присутствия в конечном белке. Тогда как частое присутствие *DnaK* после очистки белков в системах на основе *E. coli* является индикатором неправильного сворачивания или агрегации. Именно это и продемонстрировало масштабное исследование процесса очистки рекомбинантных антител, выделенных из *V. natriegens* и *E. coli* в лабораторных масштабах. Белковая чистота, то есть процентное соотношение интенсивности целевого белка к общей интенсивности всех белковых компонентов в образце достигает более высоких показателей для *V. natriegens*. Для сравнения систем выражения в крупном масштабе использовались культуры объемом 2–4 литра для *V. natriegens* и 15 литров для *E. coli*. Данные о выходе белка представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение экспрессии антител в двух системах

	Выход белка мг/л	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Vibrio natriegens</i>
Nanobody RBD-1-1G	-	7.5
Nanobody RBD-1-1E	-	36.6
Nanobody RBD-1-2G	0.1, 0.004	0.7 +/- 0.5

Особенности бактериальных систем на основе *V. natriegens* указывают на существенные различия в процессе трансляции между двумя указанными системами. Поэтому системы экспрессии на основе *E. coli* и *V. natriegens* могут иметь различную эффективность. Так как обе бактерии обладают своими уникальными преимуществами и возможностями, то в ряде случаев целесообразно использование *V. natriegens* для достижения поставленных экспрессионных задач. Такой подход позволит исследователям и инженерам иметь выбор в пользу более эффективного метода актуального для конкретного проекта и соответствующего его

целями и требованиям по экспрессии и производству белковых продуктов, в частности антител.

Выводы. *Vibrio natriegens* представляет собой перспективный организм для производства рекомбинантных антител. Прежде всего такие выводы основаны на прямом сравнении с *E. coli*, ведь использование *V. natriegens* в ряде случаев демонстрирует лучшие результаты. Более высокая чистота получаемых продуктов, высокий выход и возможность провести экспрессию в тех случаях, где она недоступна в штаммах кишечной палочки. Положительные результаты применения *V. natriegens* в качестве системы экспрессии рекомбинантных антител бросают новый вызов научному сообществу. Дальнейшее изучение системы экспрессии морской бактерии и выявление особенностей и преимуществ, позволит *V. natriegens* упрочнить позиции в задачах, связанных с микробным синтезом. Такое точечное использование *V. natriegens* поможет значительно продвинуть биотехнологическую и медицинскую промышленности, обеспечивая улучшенные характеристики продукции и оптимизацию процессов производства.

Список литературы

1. Ruiz N., Silhavy T.J. How Escherichia coli Became the Flagship Bacterium of Molecular Biology // J. Bacteriol. 2022. Vol. 204, № 9. P. e0023022.
2. Peng Y. et al. Next-Generation Microbial Workhorses: Comparative Genomic Analysis of Fast-Growing Vibrio Strains Reveals Their Biotechnological Potential // Biotechnol. J. 2020. Vol. 15, № 5. P. e1900499.
3. Weinstock M.T. et al. Vibrio natriegens as a fast-growing host for molecular biology // Nat. Methods. 2016. Vol. 13, № 10. P. 849–851.
4. Schleicher L. et al. Vibrio natriegens as Host for Expression of Multisubunit Membrane Protein Complexes // Front. Microbiol. Frontiers, 2018. Vol. 9.
5. Smith M. et al. Producing recombinant proteins in Vibrio natriegens. 2024.

^{1,2}ЗВЕКОВ А.А., ¹СТАСЕНКО А.А., ¹ПУГАЧЕВ В.М., ¹КАЛЕНСКИЙ А.В.
МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ГЛИЦИНАТА МЕДИ

¹*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

²*Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово*
e-mail: zvekovaa@gmail.com

^{1,2}ZVEKOV A.A., ¹STASENKO A.A., ¹PUGACHEV V.M., ¹KALENSKII A.V.
MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF COPPER GLYCINATE

¹*Kemerovo State University, Kemerovo*

²*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
e-mail: zvekovaa@gmail.com

Аннотация: Предложен и апробирован способ получения глицината меди из основного карбоната меди механохимическим синтезом из основного карбоната меди. Сделан вывод, что условия перетирания в ступке не обеспечивают полного превращения субстрата в продукт. Наблюдается образование промежуточных продуктов, не совпадающих с глицинатом меди жидкофазного синтеза.

Abstract: A mechanochemical approach of copper glycinate preparation from its basic carbonate was suggested and tested. The conclusion was made that grinding in a mortar is not sufficient for entire conversion of copper into the form of glycinate. Intermediate products appear that do not coincide with copper glycinate obtained in the wet synthetic way.

Ключевые слова: хелатные формы металлов, механохимический синтез, глицинаты, медь углекислая основная.

Keywords: metal chelates, mechanochemical synthesis, glycinates, copper carbonate basic.

Хелатные формы доставки микроэлементов-металлов рассматриваются как перспективная замена ранее применявшимся неорганическим солям. Хелатирование защищает металлы от агрессивной кислотной среды желудка и улучшает их связывание в кишечнике. В качестве хелатирующего агента наиболее часто встречается глицин – простейшая аминокислота, дружественный для человеческого организма лиганд. В аптеках распространены препараты на основе глицинатов металлов, но все они приготовлены из импортных субстанций. Единственным в России производителем глицинатов меди, железа и цинка в качестве кормовой добавки для скота и птицы является Буйский химический завод. Таким образом, разработка пригодных для фармацевтического производства способов получения хелатированных форм микроэлементов, в том числе глицинатов – актуальная практическая задача.

Методы получения комплексных солей могут быть разделены на жидкофазные (в первую очередь в водных растворах) и твердофазные. Последняя группа интересна с точки зрения минимизации использования растворителей и рассматривается как одно из направлений «зеленой химии». Существуют механохимические способы получения глицинатов, в частности глицината меди из ее оксида [2]. В то же время оксид требует жестких условий проведения реакции и не выяснена возможность ускорить процесс добавлением малых количеств воды.

Цель исследования: апробация механохимического метода получения глицината меди из основного карбоната меди и определение влияния небольших количеств воды и этанола на процесс.

Материалы и методы исследования. Синтез заключался в перемалывании стехиометрических количеств глицина и основного карбоната меди в агатовой ступке. Типичная суммарная масса компонентов не превышала 2 г. Процесс проводили с воздушно сухими веществами, либо при добавлении небольших количеств (до 5 капель) воды. Для сравнения глицинат меди был получен взаимодействием глицина с щелочным раствором сульфата меди. Продукты реакции были охарактеризованы методами УФ-вид спектроскопии диффузного отражения и ИК-спектроскопии пропускания (образцы готовились в виде прессованных дисков с бромидом калия).

Результаты исследования и их обсуждение. Во всех случаях не происходило полного расходования исходных веществ с образованием глицината, поскольку при растворении небольших количеств получаемой смеси в воде на дне пробирки всегда наблюдался осадок основного карбоната меди. В случае проведения реакции в присутствии воды происходило видимое изменение окраски смеси, подтверждаемое УФ-вид спектрами диффузного отражения. На последних выделялась новая полоса поглощения в области 650 нм.

ИК спектры исходных соединений и продуктов, получаемых в разных условиях, приведены на рис. 1. Использование воздушно сухих веществ привело к наличию полос поглощения воды во всех случаях, кроме основного карбоната меди. Для продукта жидкофазного синтеза видны, отмеченные для глицината меди полосы аминогруппы [1] при 3335, 3271 и 3159 см^{-1} . Полосы глицина при этом также изменяются: появляется плечо при 1740 см^{-1} , показывающее неэквивалентность кислородов карбоксильной группы; полоса при 1437 см^{-1} сдвигается к 1445 см^{-1} , вероятно за счет снижения отрицательного индуктивного эффекта от аминогруппы; практически пропадает полоса при 503 см^{-1} , показывающая закрепление молекулы из-за координирования иона меди; полоса при 1128 см^{-1} сильно уширяется; полоса при 1035 см^{-1} раздваивается на 1035 см^{-1} и 1059 см^{-1} .

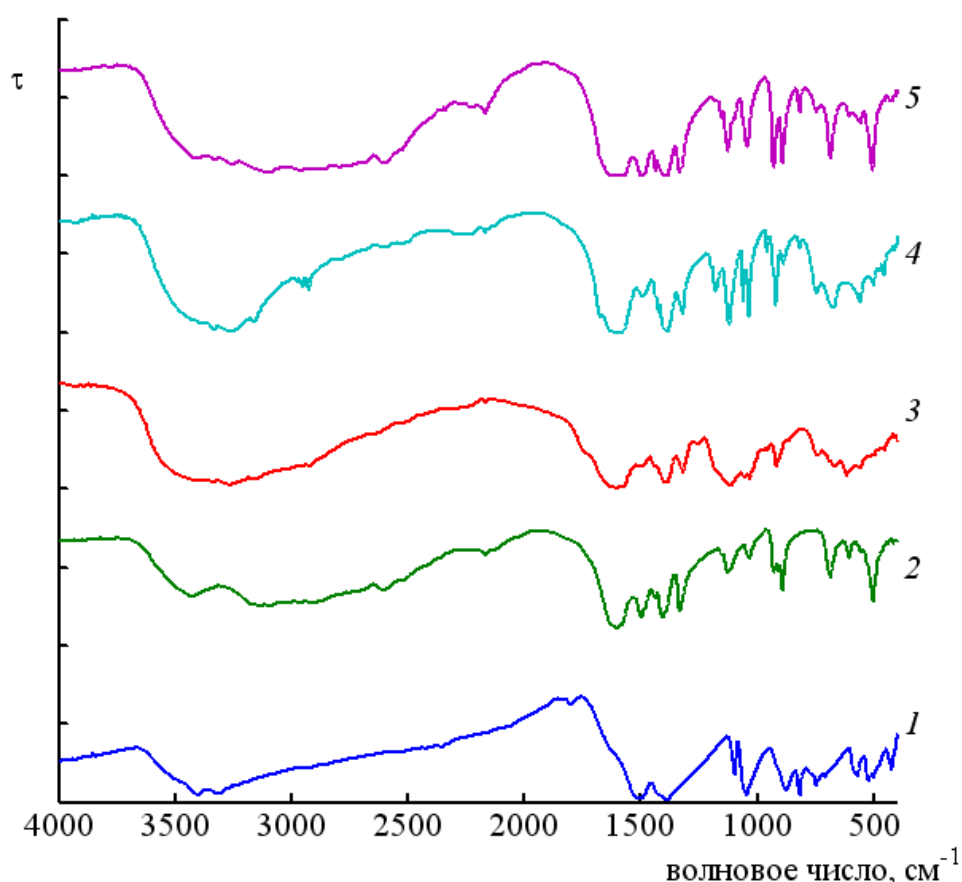


Рисунок 1 – ИК спектры основного карбоната меди (1), глицина (2), глицината меди, полученного в водном растворе (3), продуктов механохимического синтеза с добавлением воды (4) и при реакции воздушно сухих веществ (5).

Продукты механохимической реакции содержат как полосы исходных веществ и продукта реакции жидкофазного синтеза, так и дополнительные полосы. В частности, ИК-спектры продуктов синтеза в присутствии воды весьма схожи с глицинатом меди жидкофазного синтеза. Имеются следующие отличия. В ИК спектре продукта механохимической реакции отсутствуют плечо около 1750 см^{-1} , слабая полоса при 1260 см^{-1} и полоса с пиком при 1617 см^{-1} . При проведении реакции воздушно сухих веществ сильнее выделяются полосы непрореагировавших глицина (область около $3500\text{--}2500\text{ см}^{-1}$, полосы при 1335 , 1128 и 505 см^{-1}) и основного карбоната меди (в частности 820 см^{-1}).

Выводы. Апробирована методика получения глицината меди методом механохимической реакции. Показано, что 100% выхода перемалыванием в ступке достичь не получается. В случае присутствия небольших количеств воды наблюдается больший выход и меньше промежуточных продуктов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки, высшего образования и молодежной политики Кузбасса (соглашение № 5 от 23.11.2022 г.)

Список литературы

1. Berestova T.V., Kuzina L.G., Amineva N.A., Faizrakhmanov I.S., Massalimov I.A., Mustafin A.G. ATR-FTIR spectroscopic investigation of the cis- and trans-bis-(amino acids) copper(II) complexes // Journal of Molecular Structure. 2017. V. 1137. pp. 260-266.

2. Ramhold D., Gock E., Mathies E. Method for producing amino acid chelate compounds, amino acid-chelate compounds and use of amino acid-chelate compounds // European Patent 2489670A1, 2017-10-25.

^{1,2}ЗВЕКОВ А.А., ²МАЛЬЦЕВА Е.М., ¹ШАКМАРЕВА В.А.,
¹КАЛЕНСКИЙ А.В.

УСЛОВИЯ ПРИМЕНИМОСТИ МЕТОДА СОПРЯЖЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

¹Кемеровский государственный университет, г. Кемерово
²Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
e-mail: zvekova@gmail.com

^{1,2}ZVEKOV A.A., ²MALTSEVA E.M., ¹SHAKMAREVA V.A.,
¹KALENSKII A.V.

ON THE APPLICATION CONDITIONS OF CONJUGATED REACTION METHOD OF ANTIOXIDANT ACTIVITY EVALUATION

¹Kemerovo State University, Kemerovo
²Kemerovo State Medical University, Kemerovo
e-mail: zvekova@gmail.com

Аннотация: Проанализированы недостатки известного метода оценки антиоксидантной активности по скорости накопления хинонных продуктов окисления адреналина. Для преодоления указанных недостатков предложен способ, основанный на фотоокислении метиленового синего, лишенный данных недостатков. Приведены результаты пробных экспериментов, показывающих применимость подхода.

Abstract: The drawbacks of the antioxidant activity evaluation method based on the rate of adrenaline oxidation product with quinonic nature formation were analyzed. A new method based on methylene blue photooxidation was

suggested in order to overcome the drawbacks. The preliminary results of new method application are presented.

Ключевые слова: антиоксиданты, адреналин, метиленовый синий, антиоксидантная активность.

Keywords: antioxidants, adrenaline, methylene blue, antioxidant activity.

Адреналин является полифенолом, окисление которого приводит к бициклическому хинону – адренохрому, спектр поглощения которого дает сильную полосу поглощения с максимумом при 480 нм, что делает его удобным индикатором при исследовании активности ферментов [4]. Сиротой Т.В. [2,3] предложено использовать данную реакцию для оценки антиоксидантной активности водорастворимых соединений. В последнем случае сформулирован метод сопряженных реакций, в рамках которого признаком антиоксидантной активности служит снижение скорости накопления адренохрому при автоокислении адреналина в щелочной среде в присутствии антиоксидантов. Известно, что при высоких концентрациях антиоксиданта данный метод фиксирует прооксидантную [1], что делает его применение затруднительным.

Цель исследования: анализ недостатков метода сопряженных реакций, основанного на автоокислении адреналина, формулировка и первичная апробация варианта метода, лишенного обнаруженных недостатков.

Материалы и методы исследования. Процесс фотоокисления метиленового синего выполнялся в химическом стакане под действием светодиодного прожектора (цветовая температура 6500 К, мощность 100 Вт), при перемешивании магнитной мешалкой. Концентрация метиленового синего контролировалась спектрофотометрическим методом, для расчета концентрации использовалась оптическая плотность в изобестической точке, что позволяет корректно учесть димеризацию. Концентрация галловой кислоты при ее введении в раствор бралась в 100 раз больше, чем метиленового синего.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ метода сопряженных реакций выявил следующие недостатки метода:

1. Принципиальная схема реакций имеет вид:



Первые три стадии имеют симметричный вид для антиоксиданта (H_2A) и индикаторного соединения (H_2I) и представляют собой зарождение цепи и ее продолжение. Обрыв цепи (E) происходит при взаимодействии двух надпероксидных радикалов (при высоких рН - ионов). Также учтен процесс передачи цепи (T). Как видно из схемы реакций, как антиоксидант,

так и индикатор участвуют в зарождении цепи, что должно приводить к прооксидантной активности – росту скорости окисления индикаторного соединения. Антиоксидантная активность возникает за счет передачи цепи с индикаторного соединения на антиоксидант. Соответственно, нежелательно, чтобы для антиоксиданта существовала реакция (A1), а константа равновесия стадии (T) должна быть значительно выше единицы.

2. Конкретно в случае адреналина в качестве индикаторного соединения количество стадий становится больше. Причем, достаточно устойчивый адренохром является не конечным, а промежуточным соединением в реакции окисления, поскольку может изомеризоваться в адренолютин. Соответственно, скорость накопления адренохрома необходимо корректировать на его расходование в дальнейших стадиях окисления, что делает метод скорее качественным, чем количественным. При использовании аптечного адреналина, содержащего бисульфит натрия, в системе появляется аддукт адренохрома с сульфитом, имеющий максимум поглощения при 347 нм [5]. Принципиально также то, что адреналин и типичные антиоксиданты (галловая кислота, пирогаллол, кверцетин) являются полифенолами, поэтому для них будет проявляться стадия (A1) схемы, а константа равновесия в стадии (T) будет невелика.

Для устранения недостатков метода сопряженных реакций был предложен усовершенствованный вариант, использующий процесс фотоокисления метиленового синего, генерирующего синглетный кислород под действием видимого света. В данном случае зарождение цепи происходит только за счет метиленового синего, поскольку большинство антиоксидантов поглощают в синей области спектра. Метиленовый синий не содержит фенольных групп, поэтому можно ожидать высокие значения константы равновесия передачи цепи.

Результаты первичной апробации метода приведены на рис. 1.

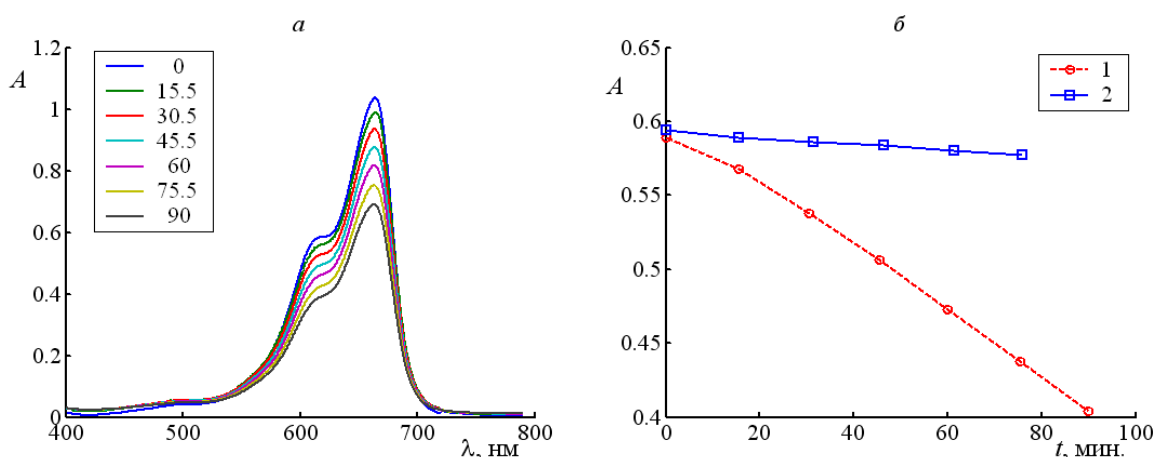


Рис. 1. Спектры поглощения метиленового синего в процессе его фотоокисления в моменты времени в минутах, указанные на легенде (а) и зависимость оптической плотности при 625 нм (б) в присутствии галловой кислоты (1) и без нее (2).

Метиленовый синий в водном растворе достаточно быстро фотоокисляется, в условиях эксперимента, падение концентрации составляет 30% за 90 минут. В присутствии галловой кислоты, как модельного антиоксиданта, процесс фотоокисления значительно замедляется. В дальнейшем требуется оптимизация методики: использование источника освещения с более узким спектром излучения, упрощение процедуры измерения так, чтобы можно было определять падение концентрации метиленового синего сразу в нескольких образцах одновременно.

Выводы. Показано, что для получения корректных результатов оценки антиоксидантной активности методом сопряженных реакций необходимо, чтобы антиоксидант не участвовал в реакции зарождения цепи, а константа равновесия передачи цепи с индикаторного соединения на антиоксидант была, по-возможности, выше. Предложен и апробирован вариант метода, основанный на индикаторной реакции фотоокисления метиленового синего, удовлетворяющий данным критериям.

Список литературы

1.Рябина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н., Пономарева Н.И., Илюшина Т.Н. Новый подход в оценке антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина // Химия растительного сырья. 2011. №3. С. 117–121.

2.Сирота Т.В. Стандартизация и регуляция скорости супероксидгенерирующей реакции автоокисления адреналина, используемой для определения про/антиоксидантных свойств различных материалов // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62. № 6. С. 650–655.

3.Сирота Т.В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений // Патент на изобретение RU 2144674 C1, 20.01.2000.

4.Alhasan R., Njus D. The epinephrine assay for superoxide: Why dopamine does not work // Analytical Biochemistry. 2008. V. 381. pp 142–147.

5.Иванова М.А., Нефедова Е.К., Мальцева Е.М., Каленский А.В., Звекон А.А. Исследование автоокисления адреналина методами УФ-видимой спектроскопии // Журнал прикладной спектроскопии. 2022. Т. 89. № 5. С. 701–708.

КОВЯЗИНА Н.А., НИКОЛАЕВА А.М.
**ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО
БАКТЕРИОФАГА ИНТЕСТИФАГ® В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ**

*Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь
e-mail: natanat.pgfa@gmail.com*

KOVYAZINA N.A., NIKOLAEVA A.M.
**STABILITY STUDY OF COMBINED BACTERIOPHAGE
INTESTIPHAGE® IN TABLET DOSAGE FORM**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm
e-mail: natanat.pgfa@gmail.com*

Аннотация: В статье представлены результаты исследований по изучению стабильности комбинированного бактериофага Интестифаг® в форме таблетки. Исследования установили, что лекарственный препарат Интестифаг®, таблетки обладает отсроченным высвобождением комбинированного бактериофага Интестифаг® из таблетированной лекарственной формы, устойчивостью в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычным высвобождением комбинированного бактериофага Интестифаг® в кишечном соке. Хранение при температуре от 2 до 8 °С в течение 21 месяца показало стабильность компонентов комбинированного бактериофага Интестифаг® в таблетированной форме.

Abstract: The article presents the results of studies on the stability of combined bacteriophage Intestiphag® in tablet dosage form. Studies have established that the drug preparation Intestifag®, tablets has delayed release of combined bacteriophage Intestifag® from the tablet dosage form, stability in gastric juice (gastroresistance) and normal release of combined bacteriophage Intestifag® in intestinal juice. Storage at 2 to 8 °C for 21 months showed stability of the components of Intestiphag® Combined Bacteriophage in tablet dosage form.

Ключевые слова: бактериофаг, гастрорезистентность, литическая активность, таблетки, Интестифаг®, стабильность.

Keywords: bacteriophage, gastroresistance, lytic activity, tablets, Intestifag®, stability.

Цель исследования. Изучение стабильности таблеток Интестифаг®.

Материалы и методы исследования.

В работе использовали:

- 1) лекарственный препарат Интестифаг® в форме раствора со специфической (литической) активностью в диапазоне $10^{-6,25} \div 10^{-8,75}$.
- 2) сублимационно высушенную биологически активную фармацевтическую субстанцию – фильтрат фаголизатов бактерий *Shigella*

flexneri 1,2,3,4,6 сероваров, *Shigella sonnei*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella oranienburg*, *Salmonella enteritidis*, энтеропатогенной *Escherichia coli* различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии энтеральных заболеваний, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* с добавлением вспомогательных веществ (метилцеллюлоза, сорбит, лактоза, кальция карбонат, натрия альгинат). Сублимационно высушенный брикет гранулировали, опудривали магния стеаратом, прессовали таблетки диаметром 7 мм., массой (0,167±0,010) г., с специфической (литической) активностью в разведениях 10³ и выше.

Фармацевтико-технологическое испытание «Распадаемость» таблеток Интестифаг® определяли согласно ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки», ОФС 1.4.2.0013 «Распадаемость твёрдых лекарственных форм». Испытание проводили в два этапа. На первом этапе лекарственные формы выдерживали в течение 1 часа в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М. На втором этапе кислоту заменяли фосфатным буферным раствором с рН 6,8 с и через 1 час определяли в аликвотной части раствора специфическую (литическую) активность комбинированного бактериофага.

Специфическую (литическую) активность бактериофагов оценивали по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения, вызывающая полный лизис культуры) согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги» [1].

Стабильность специфической (литической) активности фагопрепарата, обеспечивающуюся сохранением достаточной концентрации фаговых частиц на протяжении регламентированного срока годности оценивали согласно ОФС.1.1.0009 «Сроки годности лекарственных средств» путем хранения таблеток Интестифаг® в полимерной герметичной банке с навинчивающейся крышкой и силикагелевой вставкой при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 21 месяца. Проверку показателей качества препарата при долгосрочных испытаниях проводили через каждые 3 месяца, определяя специфическую (литическую) активность по методу Аппельмана [1, 2].

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение гастрорезистентности лекарственных форм Интестифаг® представлено на рисунке 1.

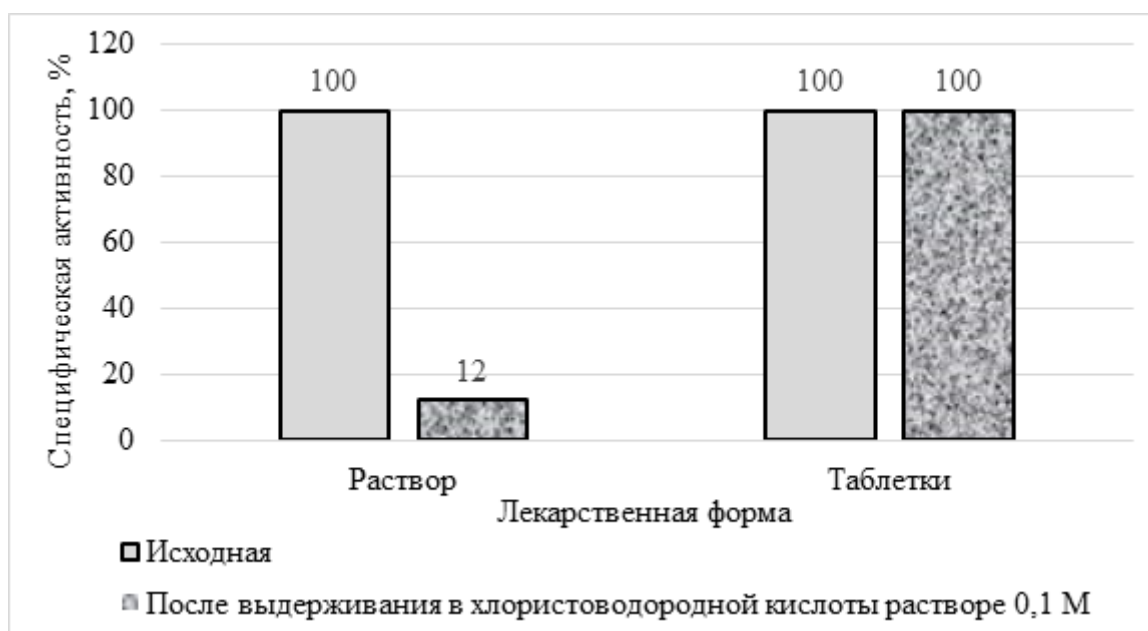


Рисунок 1 – Стабильность комбинированного бактериофага Интестифаг® после выдерживания в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М

Специфическая (литическая) активность комбинированного бактериофага Интестифаг® в форме раствора после воздействия хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М снизилась в 1000000 раз от исходной и составила 12% разведения 10^2 . Таблетки Интестифаг® выдержали испытание распадаемости для таблеток кишечнорастворимых с сохранением специфической (литической) активности компонентов комбинированного бактериофага Интестифаг®.

Таким образом, результаты испытаний подтверждают отсроченное высвобождение комбинированного бактериофага Интестифаг® из таблетированной лекарственной формы, которая обеспечивает устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение комбинированного бактериофага Интестифаг® из таблетированной композиции в кишечном соке.

Одним из критериев биологической эффективности лекарственных фагопрепаратов является стабильность бактериофага в процессе хранения. Экспериментальные образцы таблеток Интестифаг® хранили в плотно закрытой упаковке (полимерная банка с навинчивающейся крышкой и силикагелевой вставкой), в защищенном от света месте в течение 21 месяцев при температурном режиме от 2 до 8 °С.

Результаты по изучению стабильности комбинированного бактериофага Интестифаг® в форме таблетки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Стабильность комбинированного бактериофага Интестифаг® в таблетированной форме в процессе хранения

Бактериофаг	Хранение, мес.							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Стафилококковый	$10^{-4,7}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,6}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,2}$
Стрептококковый	$10^{-4,9}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,1}$	$10^{-3,7}$	$10^{-3,7}$	$10^{-3,4}$	$10^{-3,3}$
Синегнойный	$10^{-4,9}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,2}$
Дизентерийный	$10^{-5,4}$	$10^{-5,1}$	$10^{-5,0}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,0}$
Колифаг	$10^{-4,7}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,1}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,3}$
Протейный	$10^{-4,8}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,7}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,2}$
Сальмонеллезный Группа А								
<i>S. paratyphi A</i>	$10^{-5,1}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,2}$	$10^{-3,9}$	$10^{-3,6}$	$10^{-3,4}$
Сальмонеллезный Группа В								
<i>S. paratyphi B</i>	$10^{-5,2}$	$10^{-5,0}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,4}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,6}$	$10^{-3,6}$
<i>S. heidelberg</i>	$10^{-5,0}$	$10^{-4,9}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,7}$	$10^{-3,7}$
<i>S. typhimurium</i>	$10^{-4,9}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,9}$	$10^{-3,6}$
Сальмонеллезный Группа С								
<i>S. newport</i>	$10^{-5,5}$	$10^{-5,4}$	$10^{-5,2}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,3}$
<i>S. choleraesuis</i>	$10^{-5,2}$	$10^{-5,2}$	$10^{-5,0}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,4}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,5}$
<i>S. oranienburg</i>	$10^{-4,7}$	$10^{-4,4}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,6}$	$10^{-3,5}$	$10^{-3,5}$
<i>S. infantis</i>	$10^{-4,8}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,4}$	$10^{-4,4}$	$10^{-4,1}$	$10^{-3,9}$	$10^{-3,4}$
Сальмонеллезный Группа D								
<i>S. enteritidis</i>	$10^{-5,0}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,1}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,7}$
<i>S. dublin</i>	$10^{-4,9}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,6}$	$10^{-4,5}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,7}$	$10^{-3,5}$
Сальмонеллезный Группа E								
<i>S. anatum</i>	$10^{-5,4}$	$10^{-5,0}$	$10^{-4,8}$	$10^{-4,4}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,2}$	$10^{-4,0}$	$10^{-3,7}$
<i>S. newlands</i>	$10^{-5,0}$	$10^{-4,9}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,7}$	$10^{-4,3}$	$10^{-4,2}$	$10^{-3,8}$	$10^{-3,5}$
Среднее	$10^{-4,92 \pm 0,23}$	$10^{-4,72 \pm 0,20}$	$10^{-4,51 \pm 0,24}$	$10^{-4,31 \pm 0,24}$	$10^{-4,06 \pm 0,27}$	$10^{-3,87 \pm 0,28}$	$10^{-3,62 \pm 0,26}$	$10^{-3,39 \pm 0,27}$

У таблеток Интестифаг® специфическая (литическая) активность варьировала $10^{-4,7} \div 10^{-5,5}$, через 6 месяцев $10^{-4,3} \div 10^{-5,4}$, через 12 месяцев $10^{-3,7} \div 10^{-4,6}$, через 18 месяцев $10^{-3,4} \div 10^{-4,2}$. Таблетки Интестифаг® в процессе хранения 21 месяца (срок наблюдения) показали сохранение специфической (литической) активности всех компонентов комбинированного бактериофага (Табл.).

В результате наблюдения установлено, что при хранении таблетированного лекарственного препарата в полимерной герметичной упаковке (полимерная банка с навинчивающейся крышкой и силикагелевой вставкой), в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С

комбинированный бактериофаг Интестифаг[®], таблетки стабильны в течение 18 месяцев, что подтверждает совместимость фармацевтической композиции Интестифаг[®] с первичной упаковкой и высокую биологическую эффективность на протяжении регламентированного срока годности.

Выводы. Таблетированная композиция Интестифаг[®] обеспечивает устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение комбинированного бактериофага Интестифаг[®] в кишечном соке. Интестифаг[®], таблетки стабильны при хранении от 2 до 8 °С в течение 18 месяцев.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т.2. Москва, 2018. – 3262 с.
2. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89) URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/#ixzz5lQNfBo8I>

КУПЦОВА М.А., ӘМІРБЕК Ә.Т.

Научные руководители: Караубаева А.А., Курманалиева Ш.М.

МЕСТНЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ПУТИ ИХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

*НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова»*

г. Алматы, Республика Казахстан

e-mail: kuptsovam@list.ru, alibek.amirbek03@mail.ru.

KUPTSOVA M.A., AMIRBEK A.T.

Scientific supervisors: Karaubaeva A.A., Kurmanalieva Sh.M.

LOCAL HEMOSTATIC AGENTS AND WAYS TO IMPROVE THEM

NAO "Kazakh National Medical University named after

S.D. Asfendiyarov" Almaty, Republic of Kazakhstan

e-mail: kuptsovam@list.ru, alibek.amirbek03@mail.ru.

Аннотация: Местные гемостатические средства (МГС) становятся все более популярными в международной и в конкретных странах медицинской практике. Представляют собой ценные инструменты для контроля кровотечений при травмах и операциях. Существуют различные группы МГС, классифицируемые по механизму действия: мукоадгезивные

агенты, концентраты факторов свертывания, стимуляторы агрегации и адгезии, вещества, способствующие денатурации белков.

Ключевые слова: каолин местные гемостатические средства, гемостатические губки, «QuikClot», «Гемостоп».

Abstract: Local hemostatic agents (LHA) are becoming increasingly popular in international and country-specific medical practice. They are valuable tools for controlling bleeding during injuries and operations. There are various groups of MGS classified according to the mechanism of action: mucoadhesive agents, coagulation factor concentrators, aggregation and adhesion stimulants, substances that promote protein denaturation.

Keywords: kaolin local hemostatic agents, hemostatic sponges, "QuikClot", "Hemostop".

Цель исследования. Рассмотрение местных гемостатических средств и пути их совершенствования на промышленных рынках.

Материалы и методы. Использование классического метода анализа литературы для компиляции основных фактов об системных гемостатических средствах является распространенной и надежной практикой. Этот метод включает в себя изучение материалов из актуальных научных публикаций, содержащих информацию о системных гемостатических средствах. Поиск информации осуществляется как среди печатных источников, так и в онлайн-ресурсах, доступных в интернете.

Применение классического метода анализа литературы обеспечивает обширный охват исследований и позволяет получить достоверную и актуальную информацию о системных гемостатических средствах, их свойствах, применении, эффективности и потенциальных рисках. Такой подход позволяет собрать и систематизировать данные из различных источников и сделать выводы на основе научных фактов и экспертного мнения.

Результаты и обсуждения. Гемостатические средства разнообразны и включают в себя биологические, синтетические и полусинтетические препараты различных групп. Они отличаются по механизму действия, методу и способу применения, а также имеют различные показания, противопоказания, условия хранения, доступность и цену. Каждая группа гемостатических средств имеет свои преимущества и недостатки, и выбор конкретного препарата зависит от характеристик пациента и особенностей травмы или хирургического вмешательства.

Гемостатические препараты должны обеспечивать надежное прекращение кровотечения в кратчайшие сроки, не должны оказывать токсического воздействия на организм пациента и быть безопасными для использования, быть легко доступны и просты в применении, как для медицинских специалистов, так и для пациентов, применение

гемостатических средств не вызывало дополнительных травм или повреждений тканей.

Существует большое количество методов остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения – сдавление ткани печени и селезенки зажимом, кетгутовой сеткой, наложение гемостатических швов, другие физические, а также фармакологические методы достижения гемостаза

Для остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения применяют различные методы, включая как физические, так и фармакологические подходы:

- Сдавление ткани: Этот метод включает сдавление ткани органа (например, печени или селезенки) зажимом. Он может быть эффективным при остановке кровотечения из небольших капилляров и мелких сосудов.

- Использование кетгутовой сетки: Кетгутовая сетка, наложенная на поверхность раны, помогает создать давление и обеспечить гемостаз. Этот метод может быть эффективен при кровотечениях из мелких сосудов.

- Гемостатические швы: Наложение специальных швов с использованием материалов, которые способствуют быстрому сгущению крови и обеспечивают герметичность раны, что приводит к гемостазу.

- Физические методы: включают применение ледяных компрессов или применение давления на рану для остановки кровотечения.

- Фармакологические методы: включают использование гемостатических препаратов, таких как гемостатические порошки, гели, спреи или тампоны, которые способствуют быстрой коагуляции крови и обеспечивают гемостаз.

Аппликационные гемостатические средства (МГС) доступны в различных формах для обеспечения эффективной остановки кровотечения. Некоторые из наиболее распространенных форм включают:

- Гели: Гемостатические гели представляют собой вязкие жидкости, которые могут быть легко нанесены на поверхность раны. Они обычно быстро образуют гелеобразную структуру при контакте с кровью, помогая тем самым обеспечить гемостаз.

- Клеи: Гемостатические клеи могут использоваться для срачивания тканей и остановки кровотечения одновременно. Они обладают адгезивными свойствами, которые помогают закрыть рану и обеспечить герметичность.

- Порошки: Гемостатические порошки могут быть нанесены на поверхность раны или впрыснуты в раневую полость. Они взаимодействуют с кровью, образуя гелеобразную массу или способствуя быстрой коагуляции.

- Тканые и нетканые материалы: Гемостатические тканые и нетканые материалы представляют собой специальные ткани или

марлевые повязки, пропитанные гемостатическими веществами. Они могут быть непосредственно наложены на рану для остановки кровотечения.

- **Гемостатические губки:** Эти материалы имеют пористую структуру, которая обеспечивает быстрое впитывание крови и образование сгустка.

- **Растворы и пудры:** Гемостатические растворы и пудры могут быть применены непосредственно на поверхность раны или в раневую полость для быстрой остановки кровотечения.

Каолин, как алюмосиликатный минерал, обладает уникальными свойствами, которые делают его эффективным компонентом для гемостатических средств. Его структурная пористость позволяет задерживать катионы, такие как кальций, который является важным кофактором в процессе свертывания крови. Препараты на основе синтетического каолина, такие как «QuikClot» и «Гемостоп», были разработаны для быстрой остановки кровотечения, основываясь на механизмах адсорбции воды из крови, концентрации факторов свертывания, активации тромбоцитов и последующем продвижении коагуляционного каскада.

Однако у каолина есть и свои недостатки. Например, его использование может привести к образованию ожогов из-за выделения тепла при гидратации, и может потребоваться ручная компрессия в течение определенного времени до достижения достаточного промокания порошка. Для уменьшения негативных эффектов каолина его частично гидратируют и закладывают в сетчатые носители.

Преимущества каолина включают его высокую поглощающую способность и возможность создания сетчатых структур полимерами, что способствует удержанию макромолекул и, следовательно, увеличивает возможность образования тромбов. Эти свойства делают его эффективным компонентом для гемостатических средств, таких как нетканые бинты, пропитанные каолином.

Выводы. На сегодняшний день наиболее эффективные направления совершенствования гемостатических средств включают:

1. **Синтез препаратов на основе производных хитозана или каолина:** производные хитозана и каолина имеют хорошие гемостатические свойства и могут быть использованы для создания эффективных средств остановки кровотечений.

2. **Создание новых форм:** разработка новых форм гемостатиков, таких как порошки или гранулы, которые могут быть засыпаны в область кровотечения, пасты, тканые материалы специфичного плетения, а также различные аппликаторы и бинты, обеспечивает удобство применения и эффективность в различных ситуациях.

3. Синтез новых полимеров: разработка новых полимеров, таких как «PolySTAT», позволяет создавать материалы с улучшенными гемостатическими свойствами и повышенной стабильностью.

4. Синтез искусственных тромбоцитов и других факторов свертывания: исследования по созданию искусственных тромбоцитов и других факторов свертывания открывают новые перспективы для разработки инновационных гемостатических средств, способных быстро и эффективно останавливать кровотечения.

Местные гемостатические средства, объединяющие в себе сорбционные и тромбообразующие свойства, представляют собой одно из наиболее активно развивающихся направлений в данной области. Большинство современных средств такого типа представлены комплексными препаратами, которые сочетают в себе возможность быстрого сорбирования крови и стимуляции процессов свертывания.

Список литературы

1. Wang X.X., Liu Q., Sui J.X. et al. Recent Advances in Hemostasis at the Nanoscale. *Adv Healthc Mater.* 2019. 8(23). e1900823. DOI: 10.1002/adhm.201900823.

2. Tompeck A.J., Gajdhar A.U.R., Dowling M. et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020. 88(1). e1-e21. DOI:10.1097/TA.0000000000002508.

3. Wang L., You X., Dai C. et al. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management. *Biomater Sci.* 2020; 8(16). 4396–4412. DOI: 10.1039/d0bm00781a.

4. Е.В. Будко, Д.А. Черникова, Л.М. Ямпольский, В.Я. Яцюк. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования// **РОССИЙСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК** имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27. №2. С. 274–285

МАЛЬЧЕНКО В.А., ФИЛОЗОП В.С., ВОЛОДАРСКИЙ М.О.,
КУЗЬМИНОВ И.И.
***VIBRIO NATRIEGENS* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА
СУКЦИНАТА**

*Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург
e-mail: vintalina@bk.ru*

MALCHENKO V.A., FILOZOP V.S., VOLODARSKY M.O.,
KUZMINOV I.I.
***VIBRIO NATRIEGENS* AS A POTENTIAL MICROBIAL MODEL
FOR SUCCINATE PRODUCTION**

*ITMO University, St. Petersburg
e-mail: vintalina@bk.ru*

Аннотация: Традиционное производство сукцината как химического вещества имеет ряд недостатков, включая высокие затраты, негативное воздействие на окружающую среду и истощение ресурсов. Синтетическая биология предлагает перспективные решения, основанные на использовании инженерных микроорганизмов, которые могут производить химические вещества при более мягких условиях с меньшим количеством побочных продуктов. В данной работе освещаются перспективы применения морской бактерии *Vibrio natriegens* в качестве микробиологической модели для производства сукцината.

Abstract: Traditional production of succinate as a chemical has a number of disadvantages, including high costs, negative environmental impact and resource depletion. Synthetic biology offers promising solutions based on the use of engineered microorganisms that can produce chemicals under milder conditions with fewer by-products. This paper highlights the prospects of using the marine bacterium *Vibrio natriegens* as a microbiological model for succinate production.

Ключевые слова: сукцинат, *Vibrio natriegens*, химические вещества.

Keywords: succinate, *Vibrio natriegens*, chemicals.

Цель исследования. Целью исследования являлась оценка перспективности использования *Vibrio natriegens* в качестве системы микробиологической модели для производства сукцината, производимая путём анализа существующих литературных данных.

Материалы и методы исследования. Поиск информации о вибрионе и системах микробного синтеза сукцината с помощью данной бактерии производился в научных базах Scopus, PubMed и Web of Science. Ключевые слова для поиска включали: «*Vibrio natriegens*», «*succinate*», «*chemicals*». Задача поиска заключалась в нахождении экспериментальных статей на

тему производства сукцината с помощью микробиологических моделей на основе *V. natrie gens*.

Результаты исследования и их обсуждение. Сукцинат (1,4-бутандиоат) — это соль янтарной кислоты, которая широко используется в различных отраслях промышленности и является ведущим прекурсором для синтеза многочисленных химических продуктов, таких как малеиновая кислота, ацилгалогениды, ангидриды, сложные эфиры, амиды и нитрилы для применения в медицинских средствах, сельском хозяйстве, пищевой промышленности. Например, препараты, содержащие сукцинат получили широкое распространение за рубежом в качестве противомигренозных средств, холинолитиков, антидепрессантов. До сих пор спрос на этот продукт в основном удовлетворялся за счет его химического синтеза из исходных материалов, получаемых из нефти. Однако с учетом экологических аспектов и перспективного исчерпания природных ресурсов, различные исследования показали, что использование биотехнологий для производства этого продукта из биологически обусловленных ресурсов является возможным и необходимым. Производство сукцината на биологической основе может проводиться с помощью *Escherichia coli*, *Corynebacterium glutamicum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, а также бактерий, которые естественным образом выделяют большое количество сукцината, таких как *Actinobacillus succinogenes*, *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, *Mannheimia succiniciproducens* и *Basfia succiniciproducens* [1]. Результаты продуктивности, сконструированных инженерных штаммов, которые эффективно преобразовывают глюкозу в сукцинат, сообщают о минимальной объемной производительностью составлял 2,5 г в 1 ч.

Сведения и знания, полученные при изучении морской бактерии *Vibrio natrie gens*, позволили выдвинуть предположение о перспективности её применения в качестве микробиологической модели для производства химических реагентов. Среди зарубежных работ наиболее привлекательными и востребованными оказались работы, посвященные производству сукцината. Так, Thoma F. и его коллеги из Мюнхенского технического университета пришли к заключению, что увеличение выхода сукцината в 10 раз можно добиться за счет оптимизации анаэробных условий культивирования и применения метаболической инженерии к *Vibrio natrie gens*, которая способна ферментировать сукцинат как в условиях с доступом к кислороду, так и без него [2]. Ещё одна работа сообщает, что для разработки необходимого пути биосинтеза с высоким выходом сукцината потребовалось заблокировать гены *Alldh Alldh Apfl Dald*, ответственные за образование таких побочных продуктов, как лактат, ацетат, формиат, этанол и аланин. Удаление соответствующих последовательностей привело к потенциально повышенной внутриклеточной доступности пирувата. Однако отсутствие у *V. natrie gens*

пируваткарбоксилазы, которая поддерживала бы анаэробный отток из пирувата, потребовало интеграции из *S. glutamicum* гена *pus*, катализирующего карбоксилирование пирувата. Такое положительное влияние сверхэкспрессии *pus* на выход сукцината согласуется с результатами аналогичных инженерных стратегий, которые применялись по отношению к другим организмам-хозяевам в прошлом. Эксперименты по выращиванию и получению сукцината проводили на минимальной среде VN¹, к которой добавляли KНСО₃ и при необходимости хлорамфеникол, в качестве единственного органического субстрата была использована глюкоза. Сам сукцинат вырабатывался двумя доступными путями — через восстановительную ветвь цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительную ветвь ЦТК (глиоксилатный путь) [3].

Под исследуемыми анаэробными условиями конечный штамм-продуцент показал способность производить 1,46 моль сукцината из одного моля глюкозы, что составляет 85% от теоретического максимума. Была отмечена особенно высокая скорость производства сукцината, удельная для биомассы, которая составила 1,33 г на килограмм биомассы, что значительно превышает показатели других производственных платформ. В биопроцессе с использованием минимальной среды, лишенной сложных и дорогостоящих добавок, мы получили конечный титр 60,4 г/л в течение 7 часов ферментации, достигнув максимальной производительности в 20,8 г/л в течение часа. Несмотря на то, что недавно разработанный процесс с использованием модифицированных *M. succiniciproducens* показывал похожую производительность 20,9 г/л, производственный процесс для полученного штамма *V. natriegens Succ1* не требовал добавления витаминов, аминокислот и других дорогостоящих добавок.

Продолжив работу над полученным штаммом, Schulze С. и др. оценили влияние снижения образования экзополисахаридов, влияющих на вязкость культуральной среды и на производство сукцината в анаэробных условиях [4]. При удалении из штамма *V. natriegens Succ1* гена *cpsR* и кластера *cps*, ответственных за образование экзополисахаридов, наблюдалось значительное снижение вязкости и значительное увеличение выхода продукта на 25% по сравнению с исходным штаммом *V. natriegens Succ1*. При объемной производительности 8,5 и 7,7 г/л в час, новые штаммы *V. natriegens Succ1 ΔcpsR* и *V. natriegens Succ1 Δcps* показали конечные концентрации сукцината в 51 и 46 г/л соответственно.

Другим важным аспектом изучения производства сукцината, которому посвящена работа ученых из университета прикладных наук Миттельхессена, стало рассмотрение влияния биоэлектрохимических систем. Системы представляли собой электроды, вступающие в роли

¹ (NH₄)₂SO₄, KH₂PO₄, K₂HPO₄, NaCl, CaCl₂·H₂O, MgSO₄·7H₂O, FeSO₄·7H₂O, MnSO₄·H₂O, ZnSO₄·7H₂O, CuSO₄·5H₂O, NiCl₂·6 H₂O

доноров и акцепторов электронов во время анодного дыхания микроорганизмов. Поскольку *V. natriegens* обладает описанным путем внеклеточного переноса электронов и является электроактивным организмом, данные биоэлектрические системы можно успешно использовать для этого вида бактерий [5]. Преимуществом использования электродов является отсутствие кислорода в среде. При добавлении в среду и дальнейшем пропускании в анодный отсек усиливался рост микроорганизмов, и сукцинат был получен в количестве $9,06 \pm 0,68$ мМ, в то время как без пропускания сукцинат в качестве продукта отсутствовал. В сравнении с результатами анаэробного культивирования, проведенного Хоффартом и его коллегами, эксперимент с добавлением культуре показал более существенное повышение производства сукцината 0,109 г/г. Однако важно ответить, что выход сукцината был выше, когда потенциал не применялся 0,159 г/г. Используя современные генетические методы, доступные для этого штамма, можно повысить производство восстановленных продуктов путем введения дополнительных электронов в организм.

Выводы. Таким образом, существующие исследования в области оптимизации условий ферментации и культивирования, генной инженерии и биоэлектробиологии *V. natriegens* позволили достичь высокой производительности и удельной биомассы в дешевой питательной среде. Полученные результаты таких инженерных подходов подчеркивают потенциал *V. natriegens* как одного из перспективных производителей сукцината. Баланс углерода и степень восстановления показали, что при мелкомасштабном культивировании *V. natriegens* производит только ацетат и в качестве основных побочных продуктов. Однако следует учитывать, что исследования проводились в лабораторных масштабах с применением колб и небольших ферментеров, что не сопоставимо с использованием биореактора большего объема. Тем не менее исследования показывают перспективу для дальнейшего изучения использования этой инженерной платформы для более крупного производства сукцината в биореакторах, которые обеспечат высокую скорость роста и метаболическую активность для быстрого образования биомассы и продукта в едином биопроцессе, отвечающем промышленным стандартам.

Список литературы

1. Yi-han Wei Xi Ma J. Z. X. W., Gao C. Succinate metabolism and its regulation of host-microbe interactions // Gut Microbes. 2023. Т. 15. № 1. С. 2190300.
2. Thoma F. и др. Metabolic engineering of *Vibrio natriegens* for anaerobic succinate production // Microb Biotechnol. 2022. Т. 15. № 6. С. 1671–1684.

3. Lee S. J., Song H., Lee S. Y. Genome-Based Metabolic Engineering of *Mannheimia succiniciproducens* for Succinic Acid Production // *Appl Environ Microbiol.* 2006. Т. 72. № 3. С. 1939–1948.

4. Schulze C. и др. Investigation of exopolysaccharide formation and its impact on anaerobic succinate production with *Vibrio natriegens* // *Microb Biotechnol.* 2024. Т. 17. № 1. С. e14277.

5. Gemünde A., Gail J., Holtmann D. Anodic Respiration of *Vibrio natriegens* in a Bioelectrochemical System // *ChemSusChem.* 2023. Т. 16. № 16. С. e202300181.

ПОЗНЯКОВСКИЙ В.М.^{1,2}, СЕРГУН В.П.³, АГЕЕНКО Д.Д.⁴

**ПИЩЕВЫЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ
НАПРАВЛЕННОСТИ: СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ В
ФОРМЕ БАД. НАТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

¹ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
Россия, г. Кемерово

² Кузбасский государственный аграрный университет им. В.Н. Полецкого,
Россия, г. Кемерово

³ Компания «Биолит», Россия, г. Томск

⁴ Кемеровский государственный университет, Россия, г. Кемерово
e-mail: pvm1947@bk.ru

POZNYAKOVSKY V.M.^{1,2}, SERGUN V.P.³, AGEENKO D.D.⁴
**ANTIOXIDANT-ORIENTED FOOD SYSTEMS: SPECIALIZED
PRODUCTS IN THE FORM OF DIETARY SUPPLEMENTS. FIELD
STUDIES OF EFFECTIVENESS**

¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Russia, Kemerovo

² Kuzbass State Agrarian University named after V.N. Poletskov, Kemerovo,
Russia

³ Biolit Company, Tomsk, Russia

⁴ Kemerovo State University, Kemerovo, Russia
e-mail: pvm1947@bk.ru

Аннотация: Разработаны и проведены клинические исследования по оценке совместного влияния разработанных форм БАД с антиоксидантными свойствами на функциональное состояние вегетативной нервной, гормональной, иммунной систем и показатели метаболизма костной ткани. Показана возможность их применения для профилактики и терапии возраст-ассоциированных состояний.

Abstract: Clinical studies have been developed and conducted to assess the combined effect of the developed forms of dietary supplements with antioxidant properties on the functional state of the autonomic nervous, hormonal, immune systems and bone metabolism. The possibility of their use for the prevention and therapy of age-associated conditions is shown.

Ключевые слова: биологически активные комплексы, местные сырьевые ресурсы, антиоксидантные свойства, эффективность.

Keywords: biologically active complexes, local raw materials, antioxidant properties, efficiency.

Цель исследования. Провести клинические исследования эффективности БАД антиоксидантной направленности.

Материалы и методы исследования. БАД 1, г/100г: экстракты травы герани луговой - 0,2; побегов курильского чая - 0,2; корней левзеи сафларовидной - 0,2; родиолы розовой - 0,5; корней аралии маньчжурской - 0,2; травы эхинацеи пурпурной - 0,8; корней элеутерококка колючего - 0,5; ягоды брусники и клюквы - 5,0; панты марала - 0,3.

БАД 2. Капсулы массой 600 мг содержат, %: порошок пантов марала - 34,5; гидроксипатит кальция - 50; сухой экстракт травы солянки холмовой - 10; биологически активная добавка "Эсобел" – соль природных озер (кристаллический порошок, содержащий комплекс минеральных солей и органических веществ - фульвовые, гуминовые, аминокислоты и др.) - 5; витамин С - 0,5.

Одна капсула БАД включает, мг, не менее: кальция - 80; фосфора - 40; хондроитин сульфата - 14; глюкозамин сульфата - 6.

Для оценки антиоксидантных свойств испытуемой продукции проведены исследования функционального состояния вегетативной нервной (ВНС), гормональной и иммунной систем. Изучены показатели метаболизма костной ткани.

Результаты исследования и их обсуждение. На базе компании "Биолит" (г. Томск) разработаны специализированные продукты в форме БАД: ягодный сироп (БАД 1) и капсулированная форма (БАД 2), состоящие из природных биокомплексов и пантов марала. Их качественный и количественный состав подобран с учетом индивидуальных свойств рецептурных ингредиентов и их влияния на коррекцию обменных процессов при возраст-ассоциированных заболеваниях.

Разработанные формы БАД назначали группе пациентов для коррекции обменных нарушений при возраст-ассоциированных заболеваниях: основная группа принимала БАД 1 по 1 чайной ложке 2 раза в день (предварительно растворив в 0,5 стакана воды) в течение месяца. БАД 2 - по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Группа сравнения - плацебо.

Оценка совместного влияния разработанных БАД на функциональное состояние вегетативной нервной, гормональной, иммунной систем и

показатели метаболизма костной ткани показала возможность их применения для профилактики и терапии возраст-ассоциированных состояний и заболеваний по следующим направлениям:

1. В качестве стресс-регулирующего средства для повышения уровня психической надежности в условиях высокого психоэмоционального напряжения.

2. Для повышения умственной и физической работоспособности при переутомлении, после перенесённых тяжёлых заболеваний, травм и хирургических вмешательств, а также астенических состояниях в период межсезонья, резком изменении погоды, при перемене климатических условий, смене часовых поясов (перелеты) и пр.

3. В качестве тонизирующего и стимулирующего средства при лечении неврастении, неврозов, сексоневрозах, расстройствах ВНС у женщин в период мено- и постменопаузы или у мужчин – андропаузы.

4. При состояниях и хронических заболеваниях, где этиопатогенетически важна роль психосоматического компонента. Для нормализации функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы, при артериальной гипотонии и малокровии, а также у больных, страдающих язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом и холециститом, заболеваниями почек и др.

5. Препараты БАД могут использоваться в практике спортивной медицины для повышения адаптации к интенсивным физическим нагрузкам, повышения физической работоспособности, ускорения восстановления и профилактики перетренированности и переутомления.

6. В восстановительной медицине для повышения адаптационных возможностей организма и компенсации природно-, профессионально- или возраст-обусловленного дефицита эссенциальных веществ, особенно в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

7. Как иммуномодулятор при лечении больных с острым и хроническим вирусным гепатитом, обструктивным бронхитом, туберкулезом легких, для повышения устойчивости к простудным и инфекционным заболеваниям.

8. В хирургической практике при операционных вмешательствах, послеоперационном периоде для ускорения заживления ран, сращения костей и соединительной ткани, уменьшения вероятности образования спаек и улучшения состояния больных.

9. С целью положительного влияния на половую функцию у мужчин и женщин при ее нарушениях, вызванных возрастными изменениями, действием токсических факторов и т.д.

10. Для обеспечения гериатрического действия, способствуя омоложению организма. Является высокоэффективным природным комплексом для профилактики и комплексного лечения возраст-ассоциированных состояний и заболеваний.

Вывод. Клинические испытания разработанной формы БАД показали ее эффективность в отношении антиоксидантных свойств при коррекции метаболических нарушений.

Список литературы

1. Сергун, В.П. Здоровьесберегающие технологии переработки сырьевых ресурсов Сибири: наука и практика: монография / В.П. Сергун, В.Н. Буркова, А.А. Иванов, В. М. Позняковский. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 508 с.

¹САЛАХЕТДИНОВ Д.Х., ²СЫСУЕВ Б.Б.
**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
МЕМАНТИНА И ЦИТИКОЛИНА**

¹*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

²*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Россия
e-mail: erabahche04@mail.ru*

¹SALAKHETDINOV D.K., ²SYSUEV B.B.
**ADVANCED DOSAGE FORMS OF MEMANTINE AND
CITICOLINE DRUG PRODUCTS**

¹*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State
University of the Ministry of Health Care of Russia, Pyatigorsk, Russian
Federation*

²*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: erabahche04@mail.ru*

Аннотация: в рамках разработки комбинированных лекарственных средств мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением был проведен анализ представленных на российском рынке лекарственных препаратов. Для этого был изучен Государственный реестр лекарственных средств. Лекарственные препараты мемантина и цитиколина, представленные на отечественном рынке, выпускаются в лекарственных формах со стандартным (немедленным) высвобождением, что показывает актуальность разработки форм с модифицированным высвобождением.

Abstract: as part of the development of combined drugs memantine and citicoline with modified release, an analysis of the drugs presented on the Russian market was carried out. For this, the State Register of Medicines was investigated. The dosage forms of memantine and citicoline presented on the market were immediate-release dosage forms, which showed the relevance of developing modified-release forms.

Ключевые слова: мемантин, цитиколин, лекарственные формы, высвобождение

Keywords: memantine, citicoline, dosage forms, release

Цель исследования. В рамках разработки комбинированных лекарственных средств мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением был проведен анализ представленных на отечественном рынке лекарственных препаратов.

Материалы и методы исследования. Для этого был изучен Государственный реестр лекарственных средств. Параметры поиска: МНН – «цитиколин» или «мемантин» соответственно [1].

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ сведений показал, что среди лекарственных препаратов мемантина преобладают твердые лекарственные формы, в частности, «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Так же присутствует мемантин в форме раствора для приема внутрь, капель для приема внутрь и таблеток, диспергируемых в полости рта. Проведен анализ раздела «Фармакокинетика» для лекарственных форм мемантина. В таблице 1 представлены сведения о времени наступления максимальной концентрации в плазме крови у лекарственных препаратов мемантина.

Таблица 1 – Значение параметра t_{max} для лекарственных препаратов мемантина

Наименование лекарственной формы	t_{max}
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО "Изварино Фарма", РФ, АО Акционерное Общество "Гриндекс", Латвия и др.)	3-8 часов
Раствор для приема внутрь ("Польфарма" АО, Польша и др.)	3-8 часов
Капли для приема внутрь (ЗАО "БИС", РФ)	2-6 часов
Таблетки, диспергируемые (ООО "Атолл", РФ, АО "Валента Фарм", РФ)	3-8 часов

Как следует из данных таблицы 1, для таблеток, покрытых оболочкой, также, как и для таблеток, диспергируемых в полости рта, растворов для приема внутрь среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет от 3 до 8 часов, капль – 2-6 часов [1].

Покрывтие оболочкой - один из приемов модификации высвобождения. Изучен состав пленочных покрытий в таблетках

мемантина. Было выявлено, что в лекарственных препаратах мемантина чаще всего используются дисперсные пленочные покрытия марки «Опадрай» («Opadry») на основе пленкообразователя гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), а также композиции ГПМЦ с другими вспомогательными веществами. В отдельных лекарственных препаратах мемантина пленкообразователями являются сополимеры метакриловой кислоты. Используется и оболочка Sepi film IR на основе макрогола и поливинилового спирта сополимера. Время достижения максимальной концентрации мемантина для таблеток соответствует данным фармакокинетических исследований, освещенных в литературе [2]. Таким образом, твердые лекарственные формы мемантина (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки, диспергируемые в полости рта), представленные на фармацевтическом рынке России, являются лекарственными формами со стандартным (немедленным) высвобождением.

Цитиколин выпускается в виде твердой лекарственной формы – таблеток, покрытых пленочной оболочкой (таблица 2), а также порошка для приготовления раствора для внутреннего применения, раствора для приема внутрь, раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Таблица 2 – Состав вспомогательных веществ для цитиколина таблеток, покрытых оболочкой

Наименование	Вспомогательные вещества
Цитиколин ФП (ООО "ФАРМАКОР ПРОДАКШН", РФ)	Целлюлоза микрокристаллическая, вода очищенная, кроскармеллоза натрия, касторовое масло гидрогенизированное, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, оболочка Опадрай II 85F48105 белый
Диезо® 500 (ООО «Новамедика», РФ)	Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кроскармеллоза натрия, касторовое масло гидрогенизированное, кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат, оболочка EUDRAGIT® EPO (бутилметакрилата сополимер, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид, стеариновая кислота, тальк)
Рекогнан® 500, (ООО "ГЕРОФАРМ", РФ)	Кроскармеллоза натрия, масло растительное гидрогенизированное хлопковое, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, оболочка EUDRAGIT® EPO ready Mix clear (сополимер бутилметакриловой кислоты, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид, стеариновая кислота, тальк)

НЕЙПИЛЕПТ® (АО "Рафарма", РФ)	Целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, тальк, касторовое масло гидрогенизированное, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, оболочка опадрай 85F18422 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид, полиэтиленгликоль 4000, тальк), опадрай П 03F180011 белый (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 6000)
Нейропол (АО "АКРИХИН", РФ)	Макрогол 4000, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, вода очищенная, оболочка Opadray II White (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк)

Изучение данных фармакокинетики, приведенных в инструкции к лекарственному препарату «Нейропол» в форме таблеток показало, что максимальная концентрация метаболита цитиколина в плазме крови достигается через 1–3,5 часа после приема. Используемая оболочка «Opadry II White» наносится для придания таблеткам привлекательного внешнего вида и увеличения срока годности. Что касается лекарственных препаратов цитиколина в форме раствор для приема внутрь, то в инструкциях рекомендована частота приема каждые 12 часов; 1–2 раза в день. Т.о., лекарственные формы цитиколина, представленные в ГРЛС, относятся к лекарственным формам с обычным (немедленным) высвобождением [3, 4].

Выводы. Таким образом, лекарственные формы мемантина и цитиколина, представленные на отечественном рынке, относятся к лекарственным формам со стандартным (немедленным) высвобождением, что показывает актуальность разработки форм с модифицированным высвобождением.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru) (дата обращения 08.05.2024).

2. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями // Нервные болезни. 2015. № 4. С. 18-22.

3. Salakhedinov D., Sysuev B. Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine // Georgian Medical News. 2021. No. 314. P. 172-179. EDN YACEPE.

4. Sysuev B. B., Salakhedinov D. K. In vivo study of pharmacokinetic parameters of a new combination drug based on citicoline and memantine // Research Results in Pharmacology. 2021. Vol. 7, No. 2. P. 23-30. DOI 10.3897/rrpharmacology.7.60380. EDN COKNKO.

¹САНАРОВА Е.В., ¹ЛАНЦОВА А.В., ^{1,2}НИКОЛАЕВА Л.Л., ¹ГУСЕВ Д.В.,
¹ОСИПОВ В.Н., ¹БОРИСОВА Л.М.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОГЕНИЗИРОВАННОГО
КАСТОРОВОГО МАСЛА В КАЧЕСТВЕ СОЛЮБИЛИЗАТОРА ДЛЯ
ПОЛУЧЕНИЯ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ
ТРУДНОРАСТВОРИМОГО СОЕДИНЕНИЯ – ПРОИЗВОДНОГО 3-
ГИДРОКСИХИНАЗОЛИНА**

¹*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина, г. Москва*

²*Сеченовский университет, г. Москва
e-mail: sanarova8686@mail.ru*

¹SANAROVA E.V., ¹LANTSOVA A.V., ^{1,2}NIKOLAEVA L.L., ¹GUSEV D.V.,
¹OSIPOV V.N., ¹BORISOVA L.M.

**EFFICIENCY OF USING HYDROGENATED CASTOR OIL AS THE
SOLUBILISER TO PRODUCE MODEL SOLUTIONS OF A
DIFFICULT-TO-SOLUBILISE COMPOUND –
3-HYDROXYQUINAZOLINE DERIVATIVE**

¹*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow*

²*Sechenov University, Moscow
e-mail: sanarova8686@mail.ru*

Аннотация: Нерастворимость фармакологически перспективного производного 3-гидроксихиназолина в воде и растворимость в маслах потенцировали поиск вспомогательного вещества пригодного для парентерального введения и представляющего собой масло. В качестве такого солюбилизатора нами было предложено высокоочищенное гидрогенизированное касторовое масло.

Abstract: Insolubility of the therapeutically promising 3-hydroxyquinazoline derivative in water and solubility in oils potentiated the search for an auxiliary substance suitable for parenteral administration and representing an oil. As such solubiliser we proposed highly purified hydrogenated castor oil.

Ключевые слова: производное 3-гидроксихиназолина, фармацевтическая разработка, ферроптоз, солюбилизация, гидрогенизированное касторовое масло, модельный раствор

Keywords: 3-hydroxyquinazoline derivative, ferroptosis, pharmaceutical development, solubilization, hydrogenated castor oil, model solution

Цель исследования. Показать эффективность применения гидрогенизированного касторового масла для получения модельных растворов новой труднорастворимой субстанции производного 3-

гидроксихиназолина (ПГХ), показавшей противоопухолевую активность (по механизму ферроптоза) на этапах скрининга *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Субстанция ПГХ, синтезированная в лаборатории химического синтеза НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина [1]; высокоочищенное гидрогенизированное касторовое масло – Kolliphor ELP (BASF, Германия); вода для инъекций (ФС.2.2.0019.15); поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 7000-11000 – Kollidon 17 PF (BASF, Германия); спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15); фосфатный буфер (ФБ) рН 7,4, таблетки (ПанЭко, Россия).

Модельные растворы получали методом «спонтанного мицеллообразования» путем прямого смешения субстанции ПГХ с солюбилизатором и нагреванием до 60 °С на магнитной мешалке с подогревом MR Hei-Standard (Heildolph, Германия), с последующим доведением объема раствора водой для инъекций и/или раствором соразтворителей (Рис. 1). Концентрацию активной субстанции (АС) в прозрачных растворах определяли, после фильтрации через фильтры с размером пор 0,22 мкм, спектрофотометрически. На спектрофотометре Cary 100 (Agilent, США) регистрировали электронные спектры поглощения спиртовых растворов в диапазоне длин волн 200–800 нм. Определение проводили с использованием раствора стандартного образца и в сравнении со спектром плацебо.

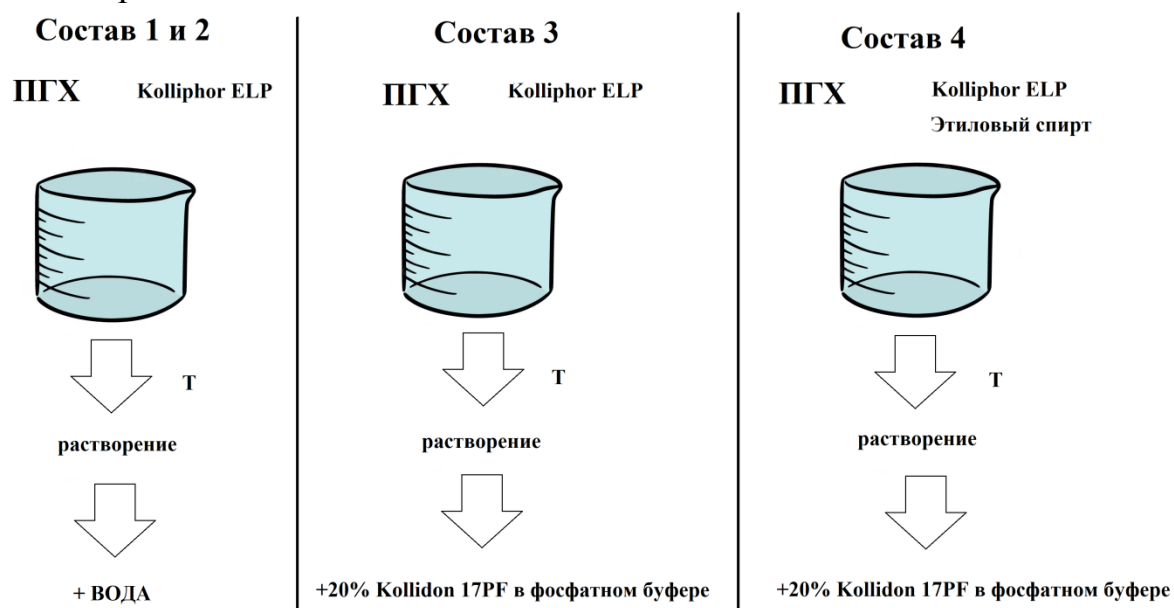


Рисунок 1. Схематическая технология получения модельных растворов ПГХ

Результаты исследования и их обсуждение. Ранее нами был проведен ряд экспериментов по оценке физико-химических и солюбилизующих свойств Kolliphor ELP и его водных растворов, на базе полученных данных разработаны модельные растворы на основе данного

вспомогательного вещества для ПГХ [2, 3]. В ходе этой работы выяснили, что использование 20% Kolliphor ELP позволяет максимально солюбилизировать 0,25% АС без сорастворителей, однако, полученный раствор неудовлетворительно переносится животными (Табл. 1, состав 2).

При проведении дальнейших испытаний проверили множество комбинаций вспомогательных веществ. Выяснили, что наиболее эффективными и стабильными оказались составы, представленные в таблице 1 под номерами 3 и 4. Как видно из приведенных данных концентрацию солюбилизатора в модельных растворах снизили до 10% – это потребовало использовать дополнительные сорастворители (ПВП – Табл. 1, состав 3; этиловый спирт и ПВП – Табл. 1, состав 4). Переносимость животными данных растворов была удовлетворительной.

Таблица 1. Компонентный состав стабильных модельных растворов ПГХ

Состав	Содержание компонентов, %						Значение рН
	ПГХ	Kolliphor ELP	Спирт этиловый	ПВП	Вода для инъекций	ФБ	
1	0,20	15,0	-	-	До 100,0	-	4,5
2	0,25	20,0	-	-	До 100,0	-	4,5
3	0,25	10,0	-	10,0	-	До 100,0	7,2
4	0,25	10,0	10,0	16,0	-	До 100,0	7,4

Выводы. Использование мицеллообразующего солюбилизатора гидрогенизированного касторового масла показало свою эффективность на этапе первичной фармацевтической разработки для нового отечественного ПГХ, обладающего ферроптотической активностью. Заявленный технологический подход может быть применен для преодоления нерастворимости других новых труднорастворимых ПГХ с целью обеспечения проведения скрининга и выявления наиболее эффективных соединений *in vivo*.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания по теме «Экспериментальная разработка новых лекарственных средств для терапии злокачественных опухолей» (№: 123022100036–8).

Список литературы

1. Производные хиназолина, индуцирующие ферроптоз в метастатических клетках меланомы и рака толстой кишки / А.А. Вартанян, В.Н. Осипов, Д.А. Хоченков, Д.В. Гусев, Л.М. Борисова // Пат. № 2722308 С1, Российская Федерация.

2. Создание модельной лекарственной формы для нового производного хиназолина – потенциального противоопухолевого агента / Санарова Е.В. [и др.] / Вестник Пермской государственной

фармацевтической академии. Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Кромеровские чтения 2023». С.118-120.

3. Солюбилизация производного 3-гидроксихиназолина, обладающего противоопухолевой активностью / Санарова Е.В. [и др.] // Российский биотерапевтический журнал 2023. 22(4). 60–67.

ФИЛОЗОП В.С., ВОЛОДАРСКИЙ М.О., МАЛЬЧЕНКО В.А.,
КУЗЬМИНОВ И.И.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБЪЕМНОЙ ДОЛИ СОЛЕВОГО
РАСТВОРА V2 НА РОСТ БАКТЕРИИ *VIBRIO NATRIEGENS*.**

Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург

e-mail: filozopvladislav@yandex.ru

FILOZOP V.S., VOLODARSKY M.O., MALCHENKO V.A.,
KUZMINOV I.I.

**STUDY OF THE EFFECT OF V2 SALT SOLUTION VOLUME
RATIO ON THE GROWTH OF *VIBRIO NATRIEGENS*.**

ITMO University, St. Petersburg

e-mail: filozopvladislav@yandex.ru

Аннотация: Работы, связанные с *Vibrio natrie gens*, в последнее время набирают публикационную активность. Все это обусловлено тем, что натриевый вибрион является потенциальным организмом-шасси для решения широкого спектра биотехнологических задач. Важным вопросом на пути к активному лабораторному и промышленному применению бактерии встает адаптация процессов под галофильные требования. Данная работа посвящена экспериментальной оценке концентрации субстратов, поддерживающих галофильные условия для оптимального роста бактерии. В качестве базовой среды была использована ростовая среда ВНИ.

Abstract: The works related to *Vibrio natrie gens* have recently been gaining publication activity. All this is due to the fact that sodium vibrio is a potential chassis for solving a wide range of biotechnological problems. An important issue on the way to active laboratory and industrial application of the bacterium is the adaptation of processes to halophilic requirements. This work is devoted to the experimental evaluation of substrate concentrations supporting halophilic conditions for optimal growth of the bacterium. ВНИ growth medium was used as a base medium.

Ключевые слова: культивирование, *Vibrio natrie gens*, биомасса, субстрат, скорость роста.

Keywords: cultivation, *Vibrio natrie gens*, biomass, substrate, growth rate.

Введение. За последние годы *Vibrio natriegens* привлекла повышенное внимание исследователей и ученых за счет своих уникальных биологических свойств. Вибрион является самой быстрорастущей (со временем удвоения менее 10 минут), свободнодвижущейся и непатогенной бактерией. Уникальность метаболизма бактерии объясняется прототрофностью и физиологическими особенностями. Так, наличие 115 тыс. рибосом, высокое содержание генов-оперонов р-РНК и высокая промоторная активность позволяют чрезвычайно эффективно экспрессировать белок. А принадлежность разновидности данного вибриона к факультативным анаэробам и способность ферментировать более 60 субстратов, являются отличным сочетанием для внедрения бактерии в промышленное использование с применением концепции гибкого сырья. Как и у любого существующего микроорганизма, рассматриваемого в разрезе пригодности к лабораторной и промышленной практике, у вибриона есть ряд особенностей, которые ограничивают или осложняют его активное внедрение. Морская бактерия была выделена из солончаков, и её природный ареал обитания подразумевает наличие свойств, позволяющих бактерии комфортно чувствовать себя в окружении с избыточным содержанием минеральных компонентов. Для индукции жизненно важных ферментов и пролиферации клеток вибриону необходимо 1,5% (м/об.) концентрация ионов Na^+ . Снижение концентрации менее 1,5% останавливает деление бактерии, но тем не менее позволяет сохранить метаболическую активность [1-3].

Хотя, вибрион и был открыт более 60 лет назад, ученые не изучили весь потенциал бактерии из-за недоступности специфического оборудования и методов анализа. Однако вышеперечисленные физиологические особенности являются уникальными в своем роде, и малая изученность вибриона подталкивает современное научное сообщество на восполнение пробелов, препятствующих внедрению вибриона в повседневную практику. К таким выводам приводит анализ публикационной активности с упоминанием *V. natriegens*. Наблюдается существенный рост числа публикаций за прошедшие годы (Рисунок 1).

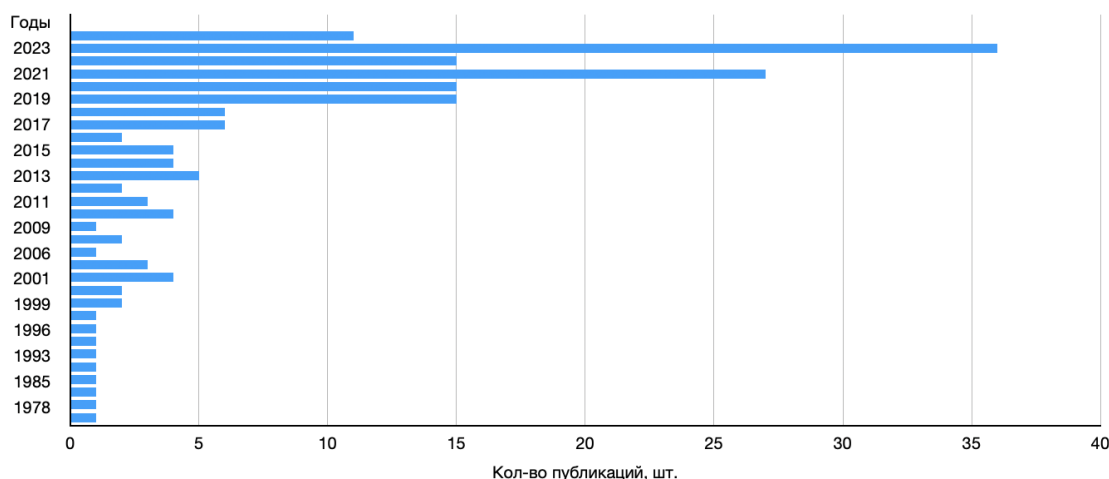


Рисунок 1. Список всех проиндексированных публикаций по годам, в научной базе PubMed по запросу “*Vibrio natriegens*”

Цель исследования. Целью работы является экспериментальное исследование галофильности (солестойкости) вибриона. Анализ зависимости выхода биомассы от добавления минеральных составляющих. Теоретическое исследование внедрения крупномасштабных экспериментов, с использованием хемо- и турбидостатов, в лабораторную практику. Анализ рисков и стратегий предотвращения коррозии и иных проблем, связанных с высоким содержанием солей в питательных средах.

Материалы и методы исследования.

Практическая часть. Исследуемый штамм: *Vibrio natriegens* 14048 dns::LacI-T7-RNAP, (Vmax). Замороженная суспензия клеток (-80 °C) с добавлением 15% об/об глицерина активировалась разбавлением инокулята в пропорции 1:100 и культивировалась на питательной среде ВНИ (HiMedia, Индия) до выхода в позднюю экспоненциальную/стационарную фазу 20±1 ч, 37±0,5 °C на орбитальном шейкере с амплитудой 10 мм, 250 об/мин.

Для исследования зависимости выхода биомассы использовался однофакторный пятиуровневый эксперимент. 0,5 мл OD₆₀₀=7,5 активных бактерий инокулировалось в 40 мл ростовой среды каждого типа. Среда готовилась в соответствии с пропорциями, приведенными в таблице 1. Состав десятикратного солевого раствора V2 (10xV2) приведен в таблице 2. Культивирование проводилось в течение 20±1 ч при 250 об/мин, 37±0,5 °C. Выход биомассы оценивался спектрофотометрическим методом при длине волны 600 нм.

Таблица 1. Таблица планирования эксперимента

Отношение объемных долей ВН1 к 10xV2	Уровень фактора
8:2	-2
9:1 с аэрацией	-1
9:1	0
9,5:0,5	1
10:0	2

Таблица 2. Состав солевого раствора 10xV2

Компоненты	Концентрация, моль/л	Концентрация г/л
NaCl	2,04	119,23
MgCl ₂	0,2314	20,03
KCl	0,042	3,13

Результаты исследований и их обсуждение. Зависимость значений итоговой оптической плотности от объемной доли 10xV2 в ростовой среде представлена на диаграмме рисунка 2.

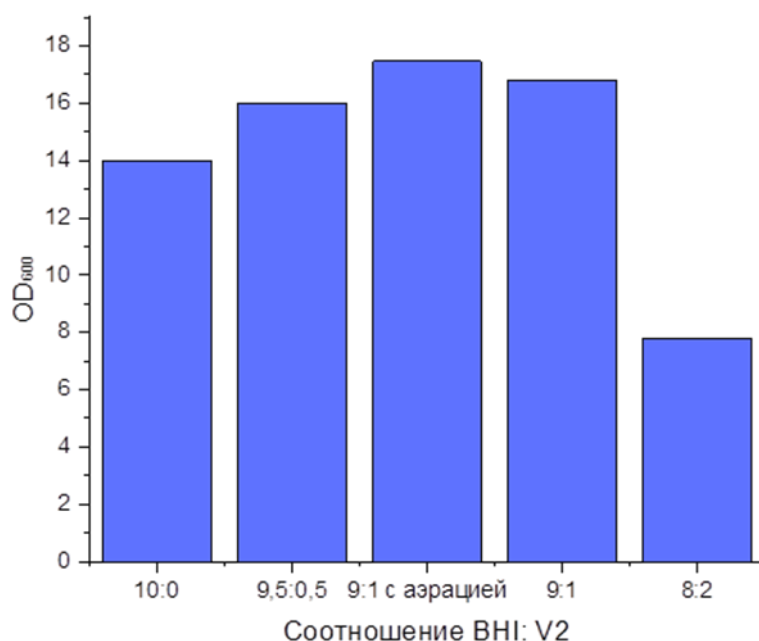


Рисунок 2. Зависимость значений итоговой оптической плотности от концентрации V2.

Полученные результаты говорят о том, что стандартная среда ВНИ не обладает достаточным минеральным составом для обеспечения интенсивного роста биомассы. Среда ВНИ и 10xV2 в соотношении 9,5:0,5

увеличивает рост вибриона на 2 единицы оптической плотности по сравнению со стандартной. Рост вибриона на субстрате ВН1 с добавлением 1 объемной части 10xV2 составляющей оказался пред-максимальным, OD_{600} на 20-м часу культивирования составляла 16,8. Полученные экспериментальные данные согласуются с имеющимися в литературе [4]. Максимальный рост морская бактерия продемонстрировала на питательной среде ВН1 с добавлением десятикратного солевого раствора V2 в объемном соотношении 9:1 при дополнительной аэрации, 17,46 OD_{600} . Высокий выход биомассы может быть связан с факультативной анаэробностью *V. Natriegens*. Некоторые ферменты, необходимые для эффективного метаболизма и роста, могут быть активны только в присутствии кислорода. Таким образом, при наличии кислорода активируются метаболические пути, которые способствуют лучшему росту и размножению клеток. Так, наличие кислорода позволяет *V. natriegens* использовать более выгодные энергетические пути и избегать накопления токсичных метаболитов, что и объясняет их лучший рост в определенных условиях. Рост вибриона на субстрате ВН1 с 10xV2 в объемном соотношении 8:2 показал наименьший прирост биомассы (7,8 OD_{600}). Такое значение оптической плотности в 2 раза (или более) меньше значения полученного при культивации на объемном соотношении 9:1. Ухудшение роста бактерии связано с осмотическим давлением, которое возросло в системе. Гипертоническая среда, созданная избыточным содержанием солей в субстрате, негативно влияет на пролиферацию бактерий.

Выводы. Максимальное значение $OD_{600} = 17,46$ для штамма *V. natriegens* V_{max} наблюдается при соотношении 9:1 ВН1 V2 в условиях аэрации. Однако, дополнительная аэрация добавляет риск контаминации культуры в режиме смешанного лабораторного цикла. Оптимальным решением для постоянной лабораторной практики без риска заражения среды можно считать использование среды ВН1 V2 в соотношении 9:1 без дополнительной аэрации, при этом выход прирост биомассы за 20 часов культивирования составлял 16,8 OD_{600} . Другие объемные соотношения ВН1 и V2 не рекомендованы к использованию на основании более низких показателей оптической плотности, свидетельствующих о более медленном росте бактериальной культуры. Следующим этапом работы станет построение кривой роста для *Vibrio natriegens* V_{max} , трансформированных плазмидой с целевым геном. Будут произведены расчеты следующих характеристик: удельная скорость роста, скорость потребления субстрата и время удвоения. Полученная графическая зависимость и характеристики станут первичным набором данных необходимым для продолжения работы с *V. natriegens* в рамках поставленной задачи трансформации. Также сравнение полученных зависимостей и характеристик с литературными данными позволит выдвинуть новые гипотезы о *V. natriegens* как об

организме с высоким потенциалом применения в лабораторной и промышленной практике.

Список литературы

1. Thoma F., Blombach B. Metabolic engineering of *Vibrio natriegens* // *Essays Biochem.* 2021. Vol. 65, № 2. P. 381–392.
2. Weinstock M.T. et al. *Vibrio natriegens* as a fast-growing host for molecular biology // *Nat. Methods.* Nature Publishing Group, 2016. Vol. 13, № 10. P. 849–851.
3. Hoffart E. et al. High Substrate Uptake Rates Empower *Vibrio natriegens* as Production Host for Industrial Biotechnology // *Appl. Environ. Microbiol.* American Society for Microbiology, 2017. Vol. 83, № 22. P. e01614-17.
4. Kormanová L. et al. Comparison of simple expression procedures in novel expression host *Vibrio natriegens* and established *Escherichia coli* system // *J. Biotechnol.* 2020. Vol. 321. P. 57–67.

ШУТОВА Д.В, СОЛОВЬЁВА Е. С.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ЛИПОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

*Вятский государственный университет г. Киров
e-mail: shutov4daria@yandex.ru*

SHUTOVA D.V, SOLOVEVA E.S.

STUDY OF METHODS OF EXTRACTION OF LIPOPHILIC AND HYDROPHILIC BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM PLANT RAW MATERIALS

*Vyatka State University, Kirov
e-mail: shutov4daria@yandex.ru*

Аннотация: при получении экстрактов из моркови изменение условий экстрагирования и состава экстрагентов влияет на выход липофильных и гидрофильных веществ. Увеличение концентрации спирта в водно-спиртовых экстрактах повышает выход витамина С и уменьшает выход β-каротина. Применение двухфазной системы экстрагирования увеличивает выход активных веществ в экстракт.

Abstract: when obtaining extracts from carrots, changes in the extraction conditions and the composition of extractants affect the yield of lipophilic and hydrophilic substances. An increase in alcohol concentration in aqueous alcohol

extracts increases the yield of vitamin C and reduces the yield of β -carotene. The use of a two-phase extraction system increases the yield of active substances in the extract.

Ключевые слова: экстракция, двухфазные системы экстрагентов, липофильные вещества, гидрофильные вещества, β -каротин, витамин С.

Keywords: extraction, two-phase extractant systems, lipophilic substances, hydrophilic substances, β -carotene, vitamin C.

Цель исследования: исследование влияния условий экстракции и состава экстрагентов на степень извлечения липофильных (β -каротин) и гидрофильных веществ (витамин С) из моркови.

Материалы и методы исследования: в качестве объекта исследования используют измельченные корнеплоды моркови.

Экстракты получают методом перколяции, который заключается в пропускании экстрагента через слой сырья, и методом мацерации, т.е. настаиванием сырья с экстрагентом. Для интенсификации процесса мацерации применяют перемешивание в течение 30 минут при нагревании до 40°C. В качестве экстрагентов используют спиртовые растворы различной концентрации (40, 60 и 80%) и двухфазные системы экстрагентов (ДСЭ), состоящие из спиртовых растворов различной концентрации (40, 60 и 80%) и подсолнечного дезодорированного растительного масла в соотношении 1:1.

Для экстракции сырье измельчают на пластиковой терке, берут навеску 10 г. Соотношение сырье : экстрагент составляет 1:10.

Экстракты, полученные с помощью ДСЭ, фильтруют и разделяют на делительной воронке. Для анализа берут водно-спиртовую фазу (ВСФ) и масляную фазу (МФ).

В водно-спиртовой части экстракта определяют содержание витамина С методом иодометрии [2]. Содержание каротиноидов в пересчете на β -каротин определяют и в ВСФ, и в МФ спектрофотометрически при длине волны 450 нм [1]. Предварительно содержание витамина С и β -каротина определяют в морковном соке.

Результаты исследования: содержание витамина С и β -каротина в полученных экстрактах представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Содержание β -каротина и витамина С в экстрактах

Метод экстрагирования	Экстракт	Содержание β -каротина, мкг/мл	Содержание β -каротина, %	Содержание витамина С, мг/мл	Содержание витамина С, %
	Морковный сок	3,362±1,090	100	0,587±0,029	100
Перколяция	40% спирт	0,782±0,900	23	0,069±0,003	12
	60% спирт	0,376±0,900	11	0,143±0,007	24
	80% спирт	0,442±0,900	13	0,144±0,007	25

СЕКЦИЯ 6. Актуальные проблемы фармацевтической технологии и биотехнологии

	ДСЭ 40% спирт	0,832±0,900	25	0,178±0,009	30
	ДСЭ 60 % спирт	0,866±0,900	26	0,185±0,009	32
	ДСЭ 80 % спирт	2,174±1,010	65	0,167±0,008	28
Мацерация (перемешивание и нагревание)	40% спирт	1,662±0,900	49	0,130±0,007	22
	60% спирт	0,700±0,900	21	0,137±0,007	23
	80% спирт	0,588±0,900	18	0,190±0,009	32
	ДСЭ 40% спирт	2,316±1,020	69	0,176±0,009	30
	ДСЭ 60 % спирт	2,430±1,030	72	0,164±0,008	28
	ДСЭ 80 % спирт	2,512±1,040	75	0,185±0,009	32

Примечание: жирным шрифтом выделен максимальный показатель

В результате эксперимента экстракты с максимальным содержанием β -каротина и витамина С получены методом мацерации.

Увеличение концентрации спирта в водно-спиртовых растворах приводит к увеличению выхода витамина С и уменьшению выхода β -каротина. Самое высокое содержание витамина С обнаруживается в экстракте, полученном мацерацией спиртовым раствором с концентрацией 80%.

При экстрагировании двухфазными системами экстрагентов выход липофильных и гидрофильных компонентов увеличивается по сравнению с применением в качестве экстрагента водно-спиртовых растворов. Увеличение концентрации спирта, содержащегося в ДСЭ, приводит к уменьшению выхода витамина С и увеличению выхода β -каротина. Экстракт, содержащий большую сумму каротиноидов, получен мацерацией ДСЭ с 80% раствором спирта.

Применение метода мацерации также увеличивает выход витамина С в большинстве экстрактов, за исключением полученных мацерацией 60%-ным водно-спиртовым раствором и ДСЭ, содержащей 60%-й спирт.(рис.1).

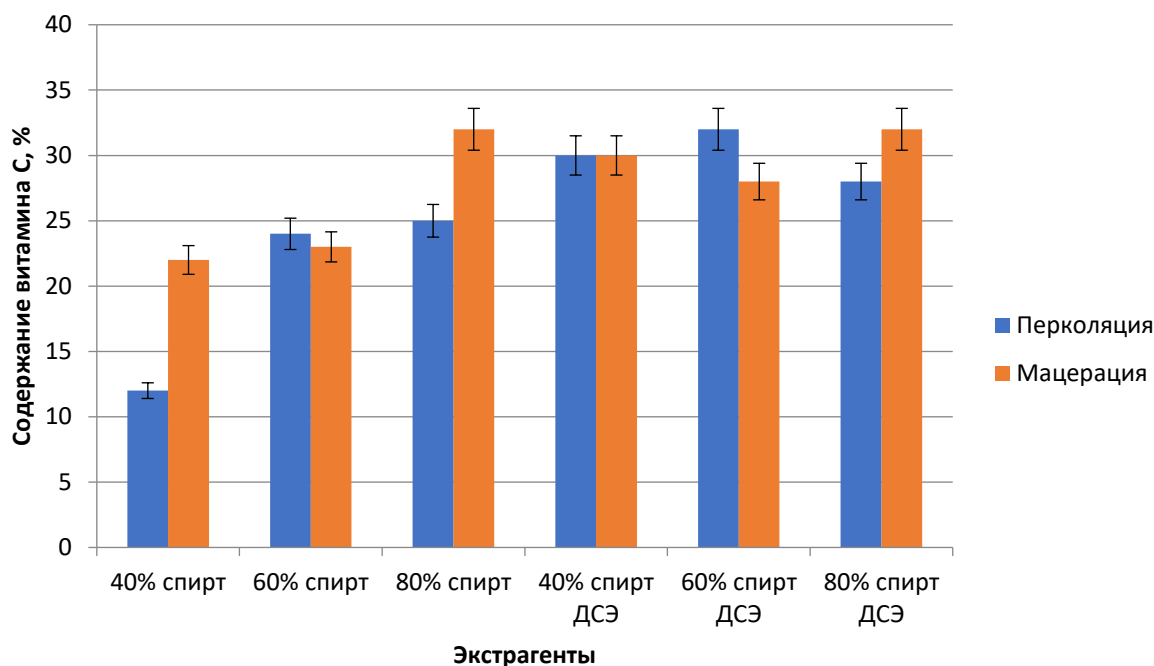


Рисунок 1. Содержание витамина С в экстрактах моркови

При мацерации также увеличивается выход и β -каротина во всех полученных экстрактах (рис.2).

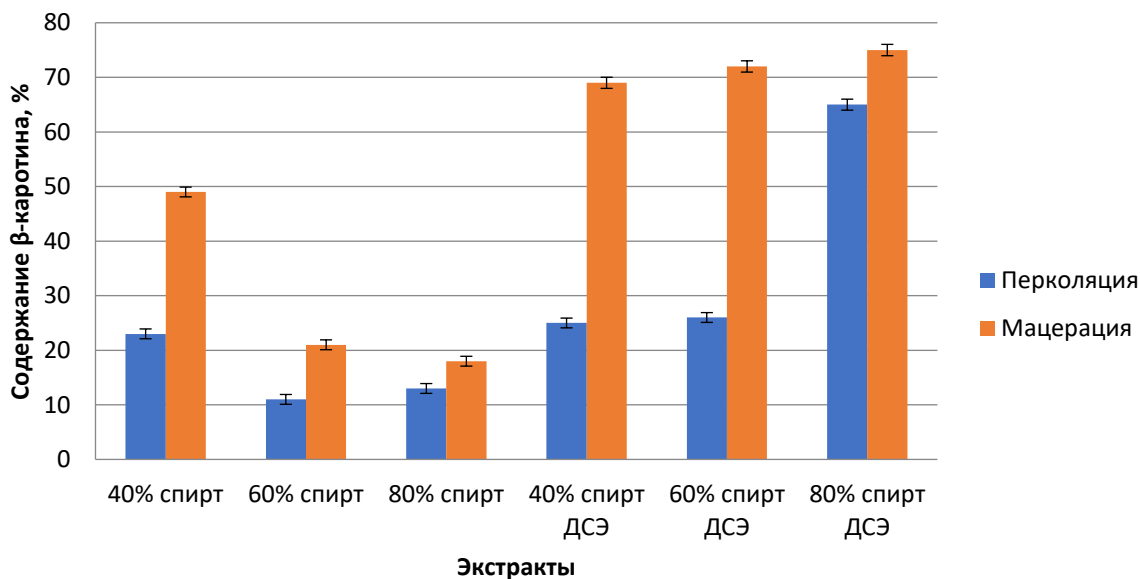


Рисунок 2. Содержание β -каротина в экстрактах моркови

Выводы: на примере получения экстрактов из корнеплодов моркови показано, что изменение условий экстрагирования и состава экстрагентов приводит к изменению выхода липофильных и гидрофильных БАВ.

При применении перемешивания и нагревания выход гидрофильного компонента (витамина С) увеличивается в большинстве экстрактов. Выход

же липофильного компонента (β -каротина) увеличивается существенно во всех экстрактах.

Экстракт, содержащий в большей степени как гидрофильные, так и липофильные вещества, получен методом мацерации ДСЭ, содержащей 80% раствор спирта.

Список литературы

1. ГОСТ ISO 6558-2-2019. Фрукты, овощи и продукты их переработки. Определение содержания каротина спектрофотометрическим методом.
2. Васильева П. Д., Матвеева Э. Ф., Хондяева Т. В., Багрова Н. В. Химический эксперимент в проектах школьников: Учебно-метод. пособие. – Астрахань: Издатель: Сорокин Р. В., 2015. – 128 с.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЖЕЛУБАЕВА К.Т., АРЫСТАНОВА Т.А.
**ИДЕНТИФИКАЦИЯ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ И
РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ**

*НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика
Казахстан
e-mail: kaynesh2392@gmail.com*

ZHELUBAEVA KAINESH, ARYSTANOVA TANAGUL
**IDENTIFICATION OF ACTIVE INGREDIENTS AND RELATED
IMPURITIES IN A COMBINED DRUG PREPARATION USING THIN
LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD**

*NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan
e-mail: kaynesh2392@gmail.com*

Аннотация: В настоящей работе представлена впервые разработанная методика идентификации активных ингредиентов и возможных родственных примесей в комбинированном противовирусном лекарственном препарате «Глицавир» методом тонкослойной хроматографии. Подобраны оптимальные условия проведения хроматографического анализа, изучены валидационные характеристики методики — специфичность, робастность и прецизионность. В модельной смеси подтверждена идентичность глицирризиновой кислоты, аскорбиновой кислоты и ацикловира, а также родственной примеси ацикловира - (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил) метокси] этилацетат).

Abstract: This paper presents for the first time a developed method for the identification of active ingredients and possible related substances by thin-layer chromatography in the combined antiviral drug "Glycavir". The optimal conditions for chromatographic analysis were selected, the validation characteristics of the technique — specificity, robustness and precision - were studied. The identity of glycyrrhizic acid, ascorbic acid and acyclovir, as well as the related impurity of acyclovir - (2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl acetate), has been confirmed in the model mixture.

Ключевые слова: комбинированный лекарственный препарат, глицирризиновая кислота, ацикловир, аскорбиновая кислота, тонкослойная хроматография.

Keywords: combined drug, glycyrrhizic acid, acyclovir, ascorbic acid, thin-layer chromatography.

Введение. Создание комбинированных лекарственных препаратов на основе природных молекул растительного происхождения позволяет усилить фармакотерапевтический эффект препаратов против вирусного возбудителя, а также снизить резистентность инфекции к специфичным противовирусным синтетическим агентам [1]. Данная тенденция продиктована постоянной мутацией вирусов, появлением новых штаммов, таких как SARS-CoV2 [2].

Уникальный природный адаптоген - глицирризиновая кислота (ГК) основной компонент корня солодки, обладающий комплексом биологической активности, в том числе собственной противовирусной, широко используется для профилактики и лечения вирусных заболеваний [3].

При сочетании ГК с синтетическими лекарственными средствами усиливает фармакологический эффект и снижает их токсичность [4].

На кафедре фармацевтических дисциплин НАО «Медицинский университет Астана» создан новый комбинированный противовирусный лекарственный препарат в виде шипучих таблеток, содержащий глицирам, аскорбиновую кислоту (АК) и ацикловир (АЦ) под условным названием «Глицавир».

О перспективности данной композиции свидетельствуют данные, полученные при исследовании специфической активности в опытах *in vitro*, где показаны значительные результаты по симбиотическому эффекту активных составляющих препарата и снижению резистентности вируса простого герпеса к АЦ. Экспериментальные исследования специфической активности, токсичности фармацевтической композиции в настоящее время продолжаются.

Стандартизация комбинированных лекарственных препаратов (КЛП) сопряжена с определенными трудностями, связанными с присутствием множества активных веществ в одном лекарственном средстве. В данном случае целесообразно использовать хроматографические методы, отличающиеся селективностью, специфичностью, информативностью, позволяющие одновременно идентифицировать несколько активных веществ и их возможных примесей.

Цель исследования. Разработать методику идентификации с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) активных ингредиентов и родственных примесей в новом комбинированном лекарственном препарате «Глицавир» в форме шипучих таблеток.

Материалы и методы исследования.

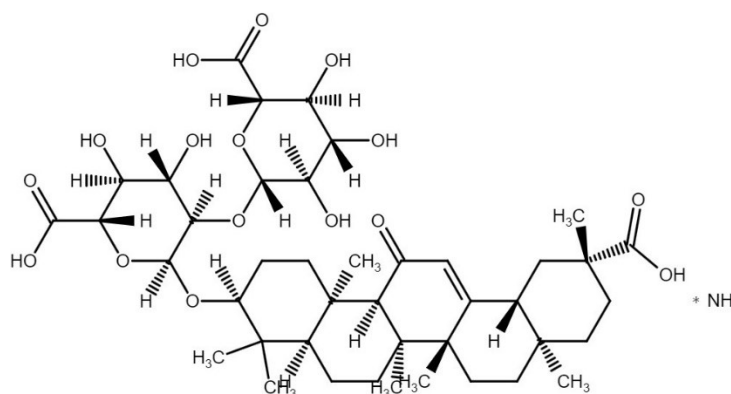
Состав таблеток «Глицавир»:

Активные ингредиенты:

№	Наименование	Дозировка (г)
1.	Глицирам	0,03
2.	Аскорбиновая кислота	0,10
3.	Ацикловир	0,40

Glycyrrhizic acid ammonium salt

Моноаммония глицирризинат (глицирам) (ФСГФ РФ, XIII изд.– 2023)– монозамещенная аммониевая соль глицирризиновой кислоты, получаемой из корней солодки голой (*Glycyrrhiza gabra L.*)



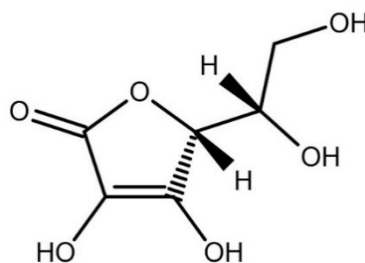
C₄₂H₆₅NO₁₆

М.м. 840

Мелкокристаллический порошок от светло-кремового до кремового цвета, без запаха, со сладким вкусом. Растворим в воде с образованием вязкого раствора, легко растворим в растворах щелочей, практически нерастворим в спирте [5].

Ascorbic acid (Vitamin C)

Аскорбиновая кислота (витамин С) (ФСГФ РК, том II – 2008)– витаминное средство, которое выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов, является антиоксидантом.



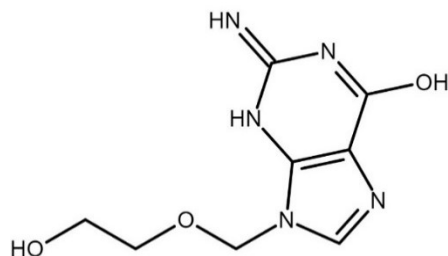
C₆H₈O₆

М.м.176,12

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе [6].

Aciclovir

Ацикловир (ФСГФ РК, том II – 2008) – противовирусный препарат - синтетический аналог ациклического пуринового нуклеозида, обладающего высоко избирательным действием на вирусы герпеса.



$C_8H_{11}N_5O_3$

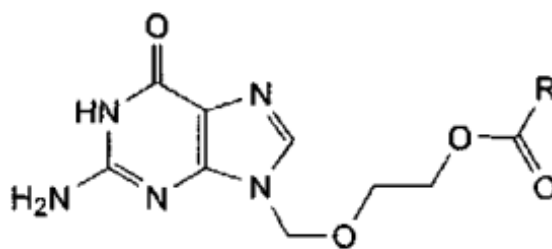
М.м. 225,2

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Нерастворим в воде, легко растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот и гидроксидов.

Неактивные ингредиенты:

№	Наименование	Дозировка (г)
1.	Лимонная кислота, безводная	0,215
2.	Натрия гидрокарбонат	0,190
3.	Поливинилпирролидон К30	0,012
4.	Ароматизатор лимон	0,040
5.	Ацесульфам калия	0,011
6.	Сорбит	0,500
7.	Натрия стеарилфумарат	0,011

В монографии на лекарственную субстанцию ацикловира по ГФ РК регламентировано определение примеси А [7,8].



Оборудование для хроматографии и проявления хроматограмм: пластины для ТСХ Sorbfil UV-254 (ЗАО «Сорбполимер», Россия, 10×15 см) и пластины для ТСХ FBTLС-AL-100100-F FilterBio (ООО «Компания Хеликон», Россия, 10×15 см); стеклянные камеры для хроматографирования; микрошприц с ценой деления 1 мкл; ультрафиолетовый облучатель ТСХ-254/365 (Петролазер, Россия).

Методы проведенных исследований

1. Идентификация активных ингредиентов и родственных примесей в новом комбинированном лекарственном препарате проведена методом ТСХ.
2. Обработка полученных результатов исследований произведена методом вариационно-статистического анализа с использованием критерия достоверности по Стьюденту ($P = 0,95$) на SPSS Statistics (компьютерная программа для статистической обработки данных).

Результаты исследования и их обсуждение. В качестве неподвижной фазы использованы пластины, покрытые обращено-фазовым силикагелем, так как молекулы активных ингредиентов исследуемого комбинированного препарата полярные по своей природе, что улучшает их разделение при совместном присутствии с оптимальным значением R_f каждого из анализов.

При изучении и поиске оптимального состава элюента в качестве полярного растворителя были использованы спирты (метанол, этанол и изопропанол), вода и раствор аммиака концентрированный, которые при различных соотношениях увеличивали или уменьшали высоту R_f высокополярных молекул глицирама, АК. В качестве неполярного составляющего подвижной фазы был использован метиленхлорид, доля которого в элюенте значительно влияли на коэффициент удерживания АЦ, и в меньшей степени на глицирам и АК. Таким образом, хроматографирование проводилось в следующих системах растворителей нейтрального и основного характера: фосфатный буфер-ацетонитрил (7:3), (8:2), (6:4); хлороформ-метанол-вода (25:20:5), (30:17:3); изопропанол-метиленхлорид-вода (6:3:1); изопропанол-метиленхлорид-аммиак концентрированный (6:3:1), этанол-метиленхлорид-раствор аммиака концентрированный (6:3:1); н-бутанол-метиленхлорид-раствор аммиака концентрированный (7:2:5); раствор аммиака концентрированный-вода-96% этанол- этилацетат (1:9:25:65).

Также были использованы растворители со средней и низкой полярностью – ацетонитрил и хлороформ, манипуляция объемом которых давала меньший процент воздействия на R_f и R_s (коэффициент разделения) веществ как в модельной смеси препарата, так и в индивидуальном пути веществ-свидетелей.

Наиболее оптимальной явилась подвижная фаза: этанол-метиленхлорид-раствор аммиака концентрированный (6:3:1), которая обеспечила селективное разделение трех активных веществ и примеси А ацикловира. Зона адсорбции, проявляющиеся в УФ-свете, сформированы в виде круглых, четко выраженных фиолетовых пятен на зеленоватом фоне. Предел обнаружения по отношению к глицираму составляет 1 мкг, АК – 0,5 мкг и АЦ – 0,1 мкг, примеси А – 0,1 мкг. Значения R_f составили для глицирама 0,33 на уровне с СОВС глицирама, АК – 0,66, АЦ – 0,54 и примеси А – 0,75.

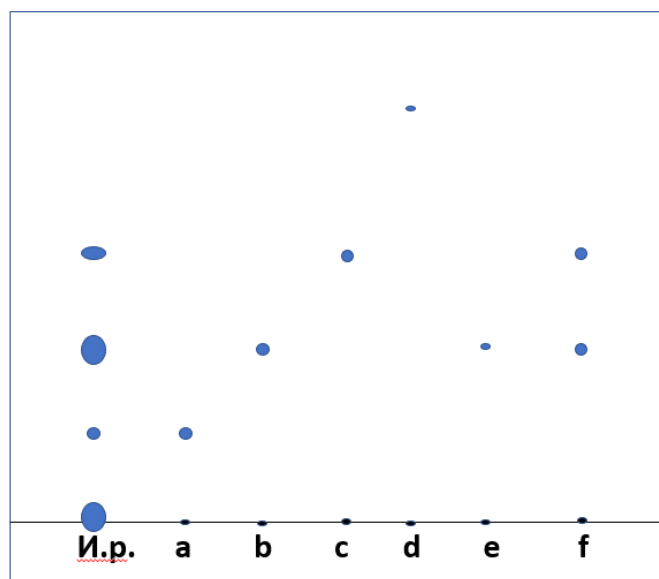


Рисунок 1. Хроматограмма испытуемого раствора и растворов сравнения

И.р. – Испытуемый раствор (модельная смесь таблетки)

a – СО глицирама

b – СО АК

c – СО АЦ

d – СО примеси А

e – раствор АЦ для нормирования примесей

f – раствор для определения пригодности хроматографической системы

Методика.

Испытуемый раствор: точную навеску содержимого растертых шипучих таблеток (около 1 г) препарата растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения (a): 10 мг СО глицирама растворяют в 5 мл метанола и доводят до 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b): 10 мг СО аскорбиновой кислоты растворяют в 5 мл воды очищенной и доводят до 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (c): 10 мг СО ацикловира растворяют в 5 мл диметилсульфоксида и доводят до 10 мл этим же растворителем.

Стандартный раствор (d): 14 мг СО примеси А растворяют в 10 мл диметилсульфоксида и доводят до 20 мл этим же растворителем.

Стандартный раствор (e): 14 мг СО ацикловира растворяют в 10 мл диметилсульфоксида. 1 мл полученного раствора доводят до 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (f): смешивают 1 мл раствора сравнения (b) и 1 мл раствора сравнения (c).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (10 мкг глицирама, 34 мкг АК и 134 мкг АЦ),

раствора сравнения (а) (5 мкг глицирама), раствора сравнения (b) (5 мкг АК), раствора сравнения (с) (5 мкг АЦ), раствора сравнения (d)(примеси А 0,7 мкг), раствора сравнения (е) (0,7 мкг АЦ), раствора сравнения (f) (2,5 мкг АК +2,5мкг АЦ); Пластинку сушат на воздухе в течение 10 минут, затем помещают в защищенную от света камеру со смесью растворителей этанол 90%-метилхлорид-раствор аммиака концентрированный (6:3:1). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха в течение 10 минут, просматривают в УФ-свете.

Идентификация. На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться три основных пятна на уровне пятен растворов сравнения *a, b, c*, соответствующие по значению R_f

Родственные примеси:

Примесь А. На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее примеси А, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (d) (0,5%).

Другие примеси. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно с R_f больше, чем R_f пятна аскорбиновой кислоты не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (е) (0,5%).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (f) четко разделены два пятна, соответствующие аскорбиновой кислоте и ацикловиру.

Валидация методики качественного определения активных ингредиентов и родственных примесей в КЛП методом ТСХ.

Валидацию проводили в соответствии с рекомендациями [9], с учетом специфики методик ТСХ [10], определяя следующие аналитические характеристики: специфичность, прецизионность (промежуточная) и робастность.

Определение специфичности методики идентификации активных ингредиентов препарата «Глицавир» проводили на одной пластинке в сравнении со стандартными образцами (Табл. 1).

В исследуемой подвижной фазе после проявления пластинки в камере и высушивания на хроматограмме исследуемого раствора обнаруживаются три четко разделенных пятна на уровне пятен стандартных образцов. Также в верхней части хроматограммы испытуемого раствора выявляется пятно родственной примеси ацикловира – (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этилацетат) с R_f соответствующее R_f примеси А, не интенсивнее по цвету и размеру пятна на хроматограмме раствора сравнения (d).

Таблица 1. Характеристики разрешения и селективности при определении активных ингредиентов в КЛП

Вещество	R_f	Ширина пятна, см	Разрешение	Селективность
Примесь А	0,75	0,06	-	-
АК	0,66	0,35	ПрА-АК: 4	ПрА-АК: 1,1
АЦ	0,54	0,93	ПрА -АЦ: 3,6	ПрА -АЦ: 1,2
глицирам	0,33	0,14	ПрА - глицирам: 8	ПрА - глицирам: 1,6

Прецизионность – степень близости друг к другу независимых результатов измерений, обычно выражают в терминах стандартных отклонений. Прецизионность качественного определения активных ингредиентов и родственных примесей оценивали в условиях промежуточной прецизионности (intermediate precision), используя результаты, полученные для одного и того же объекта анализа в одной и той же лаборатории, но в разные дни, с использованием разного оборудования и двумя разными операторами (Табл. 2).

Таблица 2. Значения коэффициента удерживания с учетом стандартного отклонения

Аналит	s_r (%)	$R_{f\text{cp}}$ (n=5)	Открываемость (recovery) (%)
Примесь А	0,02	0,75	99,9
АК	0,02	0,66	101
АЦ	0,05	0,54	99,8
глицирам	0,01	0,33	100

Результаты, полученные при изучении прецизионности показали, что зоны, выявленные на исследованных хроматограммах, были идентичны по интенсивности окраски, расположены параллельно и были четко разделены. Метрологические характеристики значений R_f для зоны, что соответствует глицираму, в модельной смеси КЛП представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Прецизионность значений R_f , соответствующих глицираму на модельной смеси КЛП

Лаб	Лаборатория кафедры фармацевтических дисциплин		
	05.окт.2023	05.окт. 2023	06.окт. 2023
Вид прецизионности	На одной пластинке	На разных пластинках	Внутрилабораторная прецизионность

измерение 1, R _f	0,323	0,333	0,345
измерение 2, R _f	0,344	0,356	0,356
измерение 3, R _f	0,333	0,375	0,311
Среднее знач. R _f X _{ср}	0,32	0,35	0,34
СКО повторяемости	0,01	0,02	0,02
Отн. СКО, % (CV, RSD)	3,15	5,93	6,95
R _f max-R _f min	0,02	0,04	0,05

Аналогичным образом изучили прецизионность второго активного ингредиента КЛП. Метрологические характеристики значений R_f для зоны, соответствующей АК представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Прецизионность значений R_f, соответствующих АК на модельной смеси КЛП

Лаборатория	Лаборатория кафедры фармацевтических дисциплин		
	05.окт.2023	05.окт. 2023	06.окт. 2023
Дата	05.окт.2023	05.окт. 2023	06.окт. 2023
Вид прецизионности	На одной пластинке	На разных пластинках	Внутрилабораторная прецизионность
измерение 1, R _f	0,66	0,68	0,66
измерение 2, R _f	0,65	0,66	0,67
измерение 3, R _f	0,66	0,67	0,66
Среднее знач R _f , X _{ср}	0,55	0,58	0,66
СКО повторяемости	0,01	0,03	0,05
Отн. СКО, % (CV, RSD)	2,09	4,31	9,09
R _f max-R _f min	0,01	0,02	0,01

Таблица 5. Прецизионность значений R_f , соответствующих АЦ на модельной смеси КЛП

Лаборатория	Лаборатория кафедры фармацевтических дисциплин		
	05.окт.2023	05.окт. 2023	06.окт. 2023
Дата	05.окт.2023	05.окт. 2023	06.окт. 2023
Вид прецизионности	На одной пластинке	На разных пластинках	Внутрилабораторная прецизионность
измерение 1, R_f	0,56	0,58	0,55
измерение 2, R_f	0,56	0,56	0,5
измерение 3, R_f	0,54	0,61	0,6
Среднее значение R_f , X_{cp}	0,55	0,58	0,55
СКО повторяемости	0,01	0,03	0,05
Отн. СКО, % (CV, RSD)	2,09	4,31	9,09
$R_f \max - R_f \min$	0,02	0,05	0,10

Робастность (robustness – устойчивость) методики – мера ее способности оставаться без изменений при небольших, но неслучайных изменениях в параметрах методики, которая показывает пригодность и надежность методики при нормальном использовании. При определении робастности методики идентификации активных ингредиентов и примесей в препарате «Глицавир» оценивали влияние условий проведения хроматографирования (сорбенты аналогичных пластин различных производителей, тип и насыщение хроматографической камеры, длина полосы разделения, разные условия высушивания) на конечный результат.

Установлено, что хроматограммы, полученные на пластинках производства Sorbfil и FilterBio, при разных временных показателях насыщения камеры – 20, 30, 40, 60 мин, при различных условиях высушивания проявленной пластины - при комнатной температуре и в сушильном шкафу дают сопоставимые результаты и могут быть использованы при проведении анализа.

Полученные валидационные характеристики показывают пригодность, надежность разработанной методики, которая апробирована на лабораторных образцах таблеток «Глицавир».

Выводы. Разработанная методика идентификации активных ингредиентов и родственных примесей нового комбинированного лекарственного препарата «Глицавир» в форме шипучих таблеток, содержащего глицерам, аскорбиновую кислоту и ацикловир, соответствует

требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан по основным валидационным показателям и может быть включена в проект нормативного документа, регламентирующего качество препарата.

Список литературы

1. Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Терапевтический архив. 2013;85(3):102-106.
2. Xu, X.; Chen, P.; Wang, J.; Feng, J.; Zhou, H.; Li, X.; Zhong, W.; Hao, P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020, 63, 457–460.
3. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных (обзор)/ Л.А. Балтина, Р.М. Кондратенко, Л.А. Балтина (мл.), О.А. Плясунова, А.Г. Покровский, Г.А. Толстикова, РФ, Уфа, 2009, стр. 2-5.
4. Исследование подавления репродукции вируса простого герпеса с лекарственной устойчивостью сочетанием фосфита ациклогуанозина с некоторыми противогерпетическими препаратами/ Андропова В.Л., Ясько М.В., Куханова М.К., Скоблов Ю.С., Дерябин П.Г., Галегов Г.А., РФ, Москва, 2019, стр. 32-34.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. Часть 2.-Москва: «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2023.
6. Государственная Фармакопея Республики Казахстан 1 том, 2008г.
7. Фармакопея ЕАЭС, том I, часть 1, 2020г., часть 2, 2022 г.
8. Государственная Фармакопея Республики Казахстан 2 том, 2008г.
9. Validation of analytical procedures: text and methodology, Q2(R1). ICH harmonised tripartite guideline / International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005. – 17 p.
10. Planar Chromatography. A retrospective view for the third millennium / Editor Sz. Nyiredy. – Budakalasz, Hungary : Springer, 2001. – 614 p.

КОЖАХМЕТОВА Н.М., АХЕЛОВА А.Л.
**МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТРАКТА ПРОПОЛИСА И
ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ИНДУСТРИИ**

*КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
e-mail: nuraimaratkyzy@mail.ru*

KOZHAKHMETOVA.N.M., AKHELOVA A.L.
**METHODS OF STANDARDIZATION OF PROPOLIS EXTRACT AND
PROSPECTS FOR ITS APPLICATION IN THE PHARMACEUTICAL
INDUSTRY**

*KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty
e-mail: nuraimaratkyzy@mail.ru*

Аннотация. Прополис - это натуральный продукт, получаемый в результате смешивания выделений пчел с растительными экстрактами. Поскольку прополис богат биологическими активными веществами, таких как флавоноиды, терпеноиды, фенольные соединения, экстракты прополиса широко используются в фармацевтической индустрии. Поэтому исследование и стандартизация экстракта прополиса является актуальной.

Abstract. Propolis is a natural product obtained by mixing bee secretions with plant extracts. Since propolis is rich in biologically active substances such as flavonoids, terpenoids, phenolic compounds, propolis extracts are widely used in the pharmaceutical industry. Therefore, the research and standardization of propolis extract is relevant.

Ключевые слова: прополис, экстракт прополиса, химический состав, стандартизация, апитерапия.

Keywords: propolis, propolis extract, chemical composition, standardization, apitherapy.

Цель исследования. Цель исследования заключается в изучении методов стандартизации и потенциала применения экстракта прополиса в фармацевтической отрасли. Исследование будет направлено на оценку химического состава, методов стандартизации, фармакологических свойств, возможных способов применения в медицинских целях.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью были изучены и проанализированы научные исследования прополиса и экстракта прополиса в электронных базах данных, такие как PubMed, Elibrary, Google Scholar и ScienceDirect.

Результаты исследования и их обсуждение. Химический состав экстрактов прополиса зависит от типа растворителя для экстракции, соотношения растворителей и процедуры экстракции. В целом, в прополисе обнаружено более 500 биологически активных молекул, и большинство из

них являются вторичными растительными метаболитами. Большое количество полярных растворителей приведет к лучшему извлечению полярных молекул, в то время как неполярные органические и масляные растворители будут извлекать неполярные молекулы. Органические полярные растворители обеспечивают высокую эффективность экстракции как неполярных, так и полярных молекул. В исследовании было использовано экстракт прополиса с 70% этанолом [1]. В 1 таблице приведены стандартизация экстракта прополиса.

Таблица 1 – Стандартизация экстракта прополиса [2, 3].

№	Спецификация качества	Нормы отклонения	Использованный метод и нормативные документы
1	2	3	4
1	Описание	Прозрачная жидкость красновато-коричневого цвета с характерным запахом прополиса. При хранении допускается образование осадков.	ГФ РК III том, монографии на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты
2	Идентификация: -метод А	-УФ спектр поглощения экстракта прополиса, в области от 220-320 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 290 нм.	ГФ РК III том, монографии на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты
	-полифенолы	-0,25 мл раствора свинца (II) ацетата прибавляют к 2 мл экстракта, выпадает желтый осадок	
	-фенольные соединения с незамещенной гидроксильной группы	-0,1 мл раствора 50 г/л железа (III) хлорида в 96% этаноле прибавляют к 2 мл экстракта, образуется буровато-зеленое окрашивание.	
3	Относительная плотность	0,897 г/см ³	ГФ РК I том, 2.2.5.
4	Содержание этанола	Не менее 65 %	ГФ РК I том, 2.9.10.
5	Метанол, 2-пропанол	Не более 0,05 % (об/об)	ГФ РК I том, 2.9.11.

6	Сухой остаток	Не менее 3 % Определение проводят из 2,00 г препарата	ГФ РК I том, 2.8.16.
7	Тяжелые металлы	Не более 0,01% 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Используя <i>стандартный раствор свинца</i> ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) готовят раствор для сравнения.	ГФ РК I том, 2.4.8., метод А
8	pH	7,2-7,4	ГФ РК III том.
9	Микробиология- ческая чистота	Категория 4Б - общее количество аэробных бактерий, не более КОЕ / г- 10^5 - общее количество грибов, не более КОЕ / г- 10^4 -энтеробактерии, не более КОЕ / мл- 10^3 - <i>Salmonella</i> на 10 г – не выявлено - <i>E.coli</i> на 1 г – не выявлено	ГФ РК I том, 2.6.12 и 2.6.13
10	Количественное определение	Фенольные соединения 2-6%	ГФ РК III том
11	Упаковка	Коричневое стекло в плотно закупоренном флаконе	Приказ МЗ РК от 27 января 2021 года года № РК МЗ-11
12	Маркировка	- наименование используемого сырья - соотношение сырья и экстрагента - концентрация этанола - состав активных веществ	Приказ МЗ РК от 27 января 2021 года года № РК МЗ-11
13	Хранение	В стеклянном контейнере при температуре 15 - 25°C, в сухом, защищенном от света месте	Приказ МЗ РК от 16 февраля 2021 года года № РК МЗ-19

Результаты исследования показывают, что экстракт прополиса имеет большую перспективу для применения в фармацевтической индустрии. Вот некоторые основные результаты исследования:

1. Антиоксидантные свойства: Полифенолы, содержащиеся в экстракте прополиса, обладают большим антиоксидантным потенциалом среди природных фитохимических веществ.

2. Антимикробная и противогрибковая активность: Антибактериальная активность прополиса связана с содержащимися в нем флавоноидами и терпенами. Экстракт прополиса показал особенно сильную активность в отношении грамположительных бактерий (золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк и стрептококк мутант).

3. Противовоспалительные свойства: Экстракт прополиса является хорошим противовоспалительным средством благодаря кофейной кислоте.

4. Антивирусная активность: Флавоноиды экстракта прополиса (кверцетин, кемпферол и хризин) снижают репликацию некоторых штаммов вируса герпеса, аденовируса, ротавируса и коронавируса (ОС43).

5. Антисептическое действие: Экстракт прополиса также обладает антисептическими свойствами. Он может быть использован для очищения ран и лечения ожогов [4, 5].

Выводы. Существуют различные виды прополиса, отличающиеся по составу и активности. Фармакологические эффекты экстрактов прополиса очень похожи на эффекты их биологически активных молекул, хотя и являются результатом взаимодействия между ними. Таким образом, состав и активность экстрактов будут зависеть от ботанического и географического происхождения прополиса и метода экстракции. Тем не менее, все экстракты прополиса обладают антиоксидантной, противомикробной и противовоспалительной активностью. Стандартизация экстрактов будет иметь решающее значение для получения воспроизводимой фармакологии, необходимой для разработки экстракта прополиса в качестве активной фармацевтической субстанции.

Список литературы

1. Šuran, J.; Čepanec, I.; Mašek, T.; Radić, B.; Radić, S.; Tlak Gajger, I.; Vlanić, J. Propolis Extract and Its Bioactive Compounds—From Traditional to Modern Extraction Technologies. *Molecules* 2021, 26, 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules26102930> (Дата публикации 20.04.2021).

2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан: в 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2008. –Т.1. - 592 с.

3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан: в 3 т. Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2014. –Т.3. - 872 с.

4. Бабаева Е.Ю. и др. Изучение некоторых физико-химических показателей прополиса //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №. 9. – С. 25-29.

5. Шишкова, Ю.С. Изучение антимикробной активности некоторых двухосновных карбоновых кислот в сочетании с прополисом / Ю.С. Шишкова, Е.В. Симонян, О.С. Абрамовских, Ю.В. Шикова, Д.М. Хасанова, А.Д. Липская, В.А. Ушакова // Медицинский альманах. - 2014. - № 1 (31). - С. 99 – 101.

РУДАКОВА Л.В., ВЕТРОВА Е.Н., НИКИТИНА Т.Н., ПАНОВ Г.Р.
**ГРАДУИРОВКА ЦВЕТОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ
ОКРАШЕННЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

*Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж
e-mail: vodoley65@mail.ru*

RUDAKOVA L.V., VETROVA E.N., NIKITINA T.N., PANOV G.R.
**GRADIATION OF COLOROMETRIC MEASUREMENTS
COLORED LIQUID DOSAGE FORMS**

*Voronezh State Medical University named after. N.N. Burdenko, Voronezh
e-mail: vodoley65@mail.ru*

Аннотация. Одним из условий, обеспечивающих качество жизни граждан является применение безопасных, эффективных, качественных лекарственных средств [4]. В XV Фармакопею включено несколько десятков методов, которые позволяют осуществить качественный и количественный анализ лекарственного препарата. Но не все фармакопейные методы доступны большинству аналитических лабораторий вследствие высокой стоимости оборудования. Поэтому создание эффективных и экономичных методов фармацевтического анализа является актуальной задачей. Одним из таких методов является цветометрия [1-3].

Abstract. One of the conditions that ensures the quality of life of citizens is the use of safe, effective, high-quality medicines [1]. The XV Pharmacopoeia includes several dozen methods that allow for qualitative and quantitative analysis of a medicinal product. But not all pharmacopoeial methods are available to most analytical laboratories due to the high cost of equipment. Therefore, the creation of effective and economical methods for pharmaceutical analysis is an urgent task. One of these methods is colorimetry [1-3].

Ключевые слова: цветометрия, лекарственное средство, фотоэлектроколориметрия, количественный анализ, спектрофотометрия.

Keywords: colorimetry, medicine, photoelectrocolorimetry, quantitative analysis, spectrophotometry.

Цель исследования. Оценить возможности количественного анализа окрашенных растворов методом цветометрии в сравнении со стандартной методикой спектрофотометрии в видимом диапазоне.

Материалы и методы исследования. Выбор объектов анализа основан на требованиях ГФ XV, в соответствие с ОФС.1.2.1.0006 «Степень окраски жидкостей». В ОФС для приготовления окрашенных растворов желтого, красного и голубого рекомендовано использовать кристаллогидрат железа III хлорид, кристаллогидрат кобальта II хлорид и кристаллогидрат

меди II сульфат соответственно. Исходные растворы, приготовленные согласно фармакопейной методике, подвергли последовательному разбавлению, в результате которого получили серию окрашенных растворов, цвет которых менялся от светлых оттенков к более насыщенным. Диапазон концентраций составил от 0,0125М до 0,2506М для красного, от 0,0125М до 0,1700М – желтого и от 0,00625М до 0,2526М голубого растворов. Исходная концентрация растворов соответствовала рекомендациям фармакопейной статьи, остальные определялись последовательными разбавлениями.

Приготовленные растворы подвергали цветометрическим измерениям. Метод цветометрии позволяет количественно охарактеризовать цветность анализируемого образца. В качестве характеристик цветности можно использовать любые параметры, имеющие численные выражения в рамках существующих для компьютерной цветопередачи цвета моделей. Чаще всего прибегают к RGB-модели, обладающей выраженным физическим смыслом и наиболее применимой в компьютерной колориметрии. Достаточно иметь фотографию анализируемого объекта и, воспользовавшись соответствующим программным обеспечением по обработке цифровых изображений, определить численные значения цветовых параметров модели: яркости красного R, зелёного G и синего B каналов. В модели RGB яркость изменяется от 0 (min) до 255 (max) условных единиц. RGB является адаптивной цветовой моделью получения любых цветовых оттенков видимого человеческим глазом спектра, при которой смешиваются красный, зелёный и синий каналы. Чёрному цвету соответствует триплет значений 0; 0; 0, а белому - триплет 255; 255; 255.

Измерения RGB проводили в кюветах толщиной 1см, фоторегистрацию выполняли в стандартных условиях (с помощью специально смонтированного бокса), т.е. при одинаковом освещении и под одинаковым углом. Для снятия показаний были выбраны фотографии вид с верху и с боковой стороны кюветы. Для фотосъёмки использовали телефон Iphone XR с камерой 10 Мп.

Полученные фотографии подвергали компьютерной обработке с использованием графического редактора Adobe Photoshop (версия CS6 2019 года), который позволяет оценить величины цветометрических параметров для различных цветовых режимов: HSB, RGB, Lab, CMYK. Анализ регистрируемых цветометрических параметров образцов осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Excel.

По полученным данным были построены графические зависимости RGB-параметров от концентрации для растворов $FeCl_3$, $CoCl_2$ и $CuCl_2$, которые оказались линейными с высоким коэффициентом достоверности аппроксимации (табл. 1)

Таблица 1. Цветометрические измерения для красного, желтого и голубого растворов

параметры цветометрии	уравнение корреляционной зависимости	величина достоверности аппроксимации
красный раствор		
R	$y = -192,14x + 228,91$	0,9999
G	$y = -415,16x + 105,46$	0,9996
B	$y = -126,4x + 27,523$	0,9999
желтый раствор		
R	$y = 165,88x + 216,44$	0,9985
G	$y = 145,31x + 152,83$	0,9990
B	$y = -559,31x + 84,793$	0,9981
голубой раствор		
R	$y = -1068,2x + 199,77$	0,9819
G	$y = -205,47x + 196,3$	0,9941
B	$y = 31,272x + 114,03$	0,9995

Согласно ОФС 1.2.1.1.0012.18 «Методы спектрального анализа», наиболее простым и удобным методом определения концентрации окрашенных растворов является фотоэлектроколориметрия. Анализируемые окрашенные растворы фотоколориметрировали при длинах волн 514 нм для красного, 420 нм для желтого и 540 нм для голубого растворов. По полученным результатам построили градуировочные зависимости оптической плотности от концентрации. Линейность сохранялась не для всего диапазона выбранных концентраций (табл.2).

Таблица 2. Диапазон концентраций красного, голубого и желтого растворов, подчиняющихся линейной зависимости

Цвет раствора	Концентрационный диапазон линейности
красный раствор	0,0300M – 0,2000M
желтый раствор	0,0125M - 0,1000 M
голубой раствор	0,00625M - 0,2526M

Результаты исследования и их обсуждение. В методе цветометрии линейность наблюдается во всем диапазоне концентраций анализируемых растворов для всех параметров цветометрии (R, G, B). В фармакопейном методе фотоколориметрии линейная градуировочная зависимость во всем диапазоне исследуемых концентраций соблюдается только для раствора сульфата меди. Кроме того, для всех растворов минимальное значение оптической плотности составило ~0,1, максимальное значение - ~2, что свидетельствует о возможной погрешности эксперимента, поскольку оптимальный диапазон значений измеряемого параметра 0,3-0,7.

Выводы. Линейная зависимость в методе цветометрии наблюдается в более широком по сравнению с фотоколориметрией диапазоне концентраций окрашенных растворов, что позволяет проводить количественный анализ в широком диапазоне концентраций как для сильно разбавленных, так и концентрированных растворов. Метод прост в исполнении, доступен, не требует специального оборудования, достаточно использовать камеру телефона, планшета, фотоаппарата или др.

Список литературы

1. Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Ветрова Е.Н., Никитина Т.Н. Цветометрия фармацевтической продукции // Тезисы докладов, представленных на IV Съезде аналитиков России (26-30 сентября 2022 г., г. Москва). С.248.
2. Рудакова Л.В., Ветрова Е.Н., Никитина Т.Н. Возможности применения цифровой цветометрии для аналитического контроля качества сырья и продукции // Сборник материалов. Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы и инновационные решения в химической технологии (ПИРХТ-2022)». С. 429–430.
3. Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Аббуд М. Цифровая цветометрия в фармацевтическом анализе и контроле продуктов питания // Аналитика. 2024. Т.14. № 1. С.58-66.
4. Третьякова О. С., Заднипрый И. В. Отечественная система государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения на современном этапе // Таврический медико-биологический вестник : научно-практический журнал, 2021. Т. 24. № 2. С. 59–68.

РУДАКОВА Л.В., ВЕТРОВА Е.Н., НИКИТИНА Т.Н.,
БОБРОВА Е.Н., САВЕНКО В.А.

**ЦИФРОВОЙ СПОСОБ РЕАЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ИСПЫТАНИЯ «СТЕПЕНЬ СЫПУЧЕСТИ ПОРОШКОВ»**

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко, г. Воронеж

e-mail: vodoley65@mail.ru

RUDAKOVA L.V., VETROVA E.N., NIKITINA T.N.,
BOBROVA E.N., SAVENKO V.A.

**DIGITAL METHOD FOR IMPLEMENTING PHARMACEUTICAL
TESTING “DEGREE OF POWDER FLOWS”**

Voronezh State Medical University named after. N.N. Burdenko, Voronezh

e-mail: vodoley65@mail.ru

Аннотация. Широкое использование порошков в фармацевтической промышленности для создания самых различных лекарственных форм требует всесторонней оценки их технологических свойств, в основе которой лежит способность порошков течь (сыпаться) с определённой скоростью под воздействием силы тяжести. Предложенная в государственной фармакопее методика [1] предполагает использование для определения угла откоса насыпного конуса порошка таких стандартных приборов, как угломер. Измерения в этом случае могут носить субъективный и не очень точный характер. Предложен цифровой подход для проведения подобных измерений, предполагающий фоторегистрацию изображения насыпного конуса порошка и определение угла откоса в плоскости изображения, что в отличие от физических измерений в трехмерном пространстве упрощает процесс и носит более точный и воспроизводимый характер.

Abstract. The widespread use of powders in the pharmaceutical industry to create a wide variety of dosage forms requires a comprehensive assessment of their technological properties, which is based on the ability of powders to flow (pour) at a certain speed under the influence of gravity. The methodology proposed in the state pharmacopoeia involves the use of standard devices such as a goniometer to determine the slope angle of a bulk cone of powder. Measurements in this case may be subjective and not very accurate. A digital approach is proposed for carrying out such measurements, involving photoregistration of the image of a bulk cone of powder and determination of the slope angle in the image plane, which, unlike physical measurements in three-dimensional space, simplifies the process and is more accurate and reproducible.

Ключевые слова: степень сыпучести порошков, угол откоса, цифровые измерения.

Keywords: the degree of fluidity of powders, slope angle, digital measurements.

Цель исследования. Повышение точности и воспроизводимости результатов фармацевтического испытания «Степень сыпучести порошков» с помощью цифрового способа регистрации.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели решались следующие задачи: измерить сыпучесть порошка стандартным способом (согласно фармакопейной статье), разработать цифровой шаблон в приложении для фотошопа Пиксарт, с его помощью провести фармацевтические испытания сыпучести порошков.

В зависимости от сыпучести испытуемых материалов используют воронки различных конструкций: без выходного ствола (типа «бункер»), с различными размерами внутреннего угла и диаметрами выходных отверстий или с выходным стволом. Воронку фиксировали в вертикальном положении при помощи лабораторного штатива.

В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещали без уплотнения навеску испытуемого материала, количество которого зависит от его насыпного объема и от используемого оборудования, но должно занимать не менее 80-90 % от объема воронки. Истечение порошка из отверстия воронки производили на ровную горизонтальную поверхность.

Для полученного насыпного конуса производили измерения угла естественного откоса. Под углом естественного откоса понимают постоянный, трехмерный угол (относительно горизонтальной поверхности), сформированный конусообразной пирамидкой материала, полученной в результате эксперимента. Измерения проводят не менее чем в 3 повторностях при помощи угломера в 3 плоскостях и выражают в угловых градусах.

Результаты исследования и их обсуждение. В соответствии с данными требованиями были проведены испытания для 15 образцов различной сыпучести. Повторные измерения дали разброс значений в интервале 8%-12%. Визуальное совмещение проекции конуса насыпи порошка с линейкой транспортира субъективно и неточно, да и сама методика затруднительна в исполнении.

Было предложено усовершенствовать этот процесс с использованием цифровых технологий, а именно приложений для фотошопа или любой другой программы по обработке цифровых изображений. Методика выполнения анализа при этом сводится к получению насыпного конуса в соответствии с фармакопейными требованиями и его последующей фоторегистрацией. Для реализации цифрового способа измерений можно использовать любую цифровую фотокамеру, в том числе и камеру смартфона. Для получения изображения может быть достаточно естественного освещения или любого искусственного, падающего таким образом, чтобы не создавать мешающих теней, т.е. позволяющего получить

контрастное изображение. Камера телефона должна находиться в одной горизонтальной плоскости с конусом порошка.

С помощью программы по работе с цифровыми изображениями был подобран цифровой шаблон транспорта и размещен на прозрачном фоне. Поскольку угол естественного откоса не может превышать 90 градусов и для удобства совмещения крайней точки основания конуса с серединой транспорта, его расположили таким образом, чтобы угол в 90 градусов был совмещен с краем кадра (левым краем экрана телефона). Полученное цифровое изображение конуса порошка накладывается (в рамках того же приложения для фотошопа Picsart) на изображение транспорта путем совмещения крайней точки основания конуса с серединой транспорта. После чего делается соответствующий отсчет по шкале транспорта.

Проведенный таким образом ряд измерений для тех же образцов показал лучшую воспроизводимость результатов по сравнению со стандартной методикой, отклонения составили менее 1%.

Выводы. Таким образом, для цифрового способа реализации данного фармацевтического испытания провизору-аналитику необходимо располагать обычной фотокамерой и стандартным программным обеспечением. Для создания фотографии по шаблону подойдет и естественный, и искусственный свет, главное учитывать угол падения этого света для предотвращения лишних теней. Фон рекомендуется выбрать контрастный цвету горки порошка. Использование виртуального шаблона транспорта упрощает процесс измерения сыпучести порошка и значительно уменьшает погрешность измерений.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания.
URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения 20.05.2024)