

Материалы научно-практической конференции с международным участием «II Молодежная лига Разработки и регистрации лекарственных средств, или Новые горизонты фармацевтической науки и практики»

✉ **Контактное лицо:** Комаров Тимофей Николаевич. **E-mail:** t.komarov@cpha.ru

Резюме

17 февраля в Москве состоялся ежегодный международный конгресс «Разработка и регистрация лекарственных средств», проводимый одноименным научно-практическим журналом, Центром Фармацевтической Аналитики и Санкт-Петербургским химико-фармацевтическим университетом в качестве соорганизатора.

С 2025 года в рамках конгресса проходит специализированная секция для молодых специалистов фармацевтической науки и практики «Молодежная лига Разработки и регистрации лекарственных средств». В этом году Молодежная лига состоялась во второй раз, но уже получила статус международной, и объединила молодых ученых из стран ЕАЭС: Российской Федерации, Республики Беларусь и Республики Казахстан. Основной целью Молодежной лиги является предоставление возможности молодым ученым выступить на одном из крупнейших мероприятий фармацевтической отрасли наравне с ведущими научно-практическими специалистами, представителями крупнейших предприятий, вузов, регуляторных органов. Молодежная лига является одним из главных форматов поддержки Центром Фармацевтической Аналитики молодых ученых, выполняющих исследования в области фармацевтической химии, разработки лекарственных средств, доклинических и клинических исследований и многих других направлений, являющихся основными научными направлениями публикаций журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств», ключевыми авторами которых во многом и являются молодые ученые.

За главный приз, которым уже по традиции стал сертификат на публикацию статьи в нашем журнале, в этом году боролись представители Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Воронежского государственного университета, Рязанского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Пермской государственной фармацевтической академии, Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск), Южно-Казахстанской медицинской академии (г. Шымкент), а также Центра Фармацевтической Аналитики. Профессиональная команда экспертов по достоинству оценила работы участников, и в упорной борьбе призовые места распределились следующим образом:

Победитель: Гришина Анна Юрьевна (СПХФУ, г. Санкт-Петербург, научный руководитель к. б. н. Д. Ю. Ивкин).

Серебряный призёр: Терлецкая Виктория Анатольевна (БГМУ, г. Минск, научный руководитель к. ф. н. Р. И. Лукашов).

Бронзовый призёр: Яцковская Юлия Дмитриевна (ЦФА, г. Москва, научный руководитель д. ф. н. Т. Н. Комаров).

Также коллективом ЦФА специальным призом в виде сертификата на стажировку в компании были отмечены Ефремова Ульяна Андреевна (СПХФУ, г. Санкт-Петербург) и Карабаева Айну́р Нысанбековна (ЮКМА, г. Шымкент).

Счастливая Анна Витальевна (БГМУ) решением редакционной коллегии получила спецприз от журнала «Гербариум».

Ну а главной наградой для нас, организаторов, стали увлекательные доклады участников, живая дискуссия, горящие глаза и прекрасная атмосфера мероприятия. Ждем вас на третьей «Молодежной лиге Разработки и регистрации лекарственных средств» в 2027 году!

В этом году помимо очных выступлений в рамках мероприятия предусмотрена также публикация тезисов в рамках отдельного раздела нашего журнала, с которыми вы можете ознакомиться далее.

Proceedings of the scientific and practical conference with international participation "II Youth League of Drug Development and Registration, or New Horizons of Pharmaceutical Science and Practice"

✉ **Corresponding author:** Timofey N. Komarov. **E-mail:** t.komarov@cpha.ru

Abstract

On February 17, the annual international congress "Drug Development and Registration" was held in Moscow, organized by the scientific-practical journal of the same name, the Center of Pharmaceutical Analytics, and the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University as co-organizer.

Since 2025, a specialized section for young specialists in pharmaceutical science and practice – the "Youth League of Drug Development and Registration" – has been held within the congress. This year the Youth League took place for the second time, but already gained international status and brought together young scientists from the EAEU countries: the Russian Federation, the Republic of Belarus, and the Republic of Kazakhstan. The main goal of the Youth League is to provide young scientists with an opportunity to present at one of the largest events in the pharmaceutical industry alongside leading scientific and practical specialists, representatives of major enterprises, universities, and regulatory authorities. The Youth League is one of the main formats of support provided by the Center of Pharmaceutical Analytics to young scientists conducting

research in pharmaceutical chemistry, drug development, preclinical and clinical studies, and many other areas that are the main scientific directions of publications in the journal "Drug Development and Registration", which publishes many articles by young scientists.

The main prize, which by tradition has become a certificate for publishing an article in our journal, was contested this year by representatives of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Voronezh State University, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Perm State Pharmaceutical Academy, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Belarusian State Medical University (Minsk), South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent), as well as the Center of Pharmaceutical Analytics. A professional team of experts duly evaluated the participants' works, and in tight competition, the prizes were distributed as follows:

Winner: Anna Yu. Grishina (SPCPU, St. Petersburg, scientific supervisor Cand. Biol. Sci. D. Yu. Ivkin).

Silver prize: Victoria A. Terletskeya (BSMU, Minsk, scientific supervisor Cand. Pharm. Sci. R. I. Lukashov).

Bronze prize: Yulia D. Yatskovskaya (CPhA, Moscow, scientific supervisor Dr. Pharm. Sci. T. N. Komarov).

Also, the CPhA team awarded a special prize in the form of a certificate for an internship at the company to Ulyana A. Efremova (SPCPU, St. Petersburg) and Ainur N. Karabaeva (SKMA, Shymkent).

Anna V. Schastnaya (BSMU) received a special prize from the journal "Herbarium" by decision of the editorial board.

The main reward for us, the organizers, was the fascinating reports of the participants, lively discussion, shining eyes and wonderful atmosphere of the event. We look forward to seeing you at the third "Youth League of Drug Development and Registration" in 2027!

This year, in addition to oral presentations, the event also included publication of abstracts in a separate section of our journal, which you can find below.

MICROBIAL BIOSURFACTANT PRODUCTION: OPTIMIZATION OF CULTIVATION PARAMETERS

**A. A. Kanagat, K. A. Zhaparkulova,
A. A. Turgumbayeva, A. A. Atakanova,
S. M. Jumabayeva, A. B. Jumagazyeva,
K. T. Tastambek**

Department of Biotechnology and General Chemical Technology of the School of Pharmacy at Non-profit joint-stock company "Asfendiyarov Kazakh National Medical University" (KazNMU). 94, Tole bi str., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050000

ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОБНЫХ БИОСУРФАКТАНТОВ: ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

**А. А. Канагат, К. А. Жапаркулова,
А. А. Тургумбаева, А. А. Атаканова,
С. М. Жумабаева, А. Б. Жумагазиева,
К. Т. Тастамбек**

Кафедра биотехнологии и общей химической технологии Школы фармации Некоммерческого акционерного общества «Казакхский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (КазНМУ). 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94

INTRODUCTION

Microbial biosurfactants constitute a diverse category of surface-active compounds synthesized by microorganisms. These agents are characterized by their profound ability to reduce both surface and interfacial

tension, as well as their capacity to stabilize complex emulsion systems [1]. In recent years, these compounds have garnered substantial interest due to their versatile applications in biotechnology, clinical medicine, and the pharmaceutical industry [2,3]. Particular emphasis is placed on identifying microbial strains capable of producing biosurfactants with high biological activity. The efficiency of this biosynthetic process is primarily governed by the cultivation conditions, including the nutritional composition of the media and the specific parameters of the fermentation process [4].

Research Objective

The objective of the current study was to determine the optimal technological parameters for the cultivation of biosurfactant-producing microorganisms to enhance the synthesis and recovery of target metabolic products [5].

MATERIALS AND METHODS

Environmental samples collected from the West Kazakhstan and Atyrau regions served as the primary sources for microbial isolation. The sampling matrix included soil types, natural water bodies, and hydrocarbon-contaminated substrates. Following the methodology described in recent environmental studies, microbial isolation was conducted using the serial tenfold dilution technique. To prepare the initial suspension, 1 g of soil was homogenized in 100 mL of sterile solution, followed by serial dilutions to final concentrations of 10^{-6} – 10^{-7} . Aliquots were inoculated onto solid nutrient media and incubated under optimal thermal conditions to isolate discrete colonies [2].

Identification and Characterization

The isolated microorganisms were identified based on morphological, cultural, and physiological-biochemical traits. Microscopic examination revealed Gram-positive, spore-forming bacilli. Taxonomic analysis assigned the strains to the species *Bacillus subtilis*, a well-documented producer of surface-active metabolites [6].

Fermentation Process

Biosurfactant production was achieved through submerged fermentation. Key technological variables were adjusted, including media composition, temperature, and aeration rates, as these factors significantly influence the critical micelle concentration and yield. Cultivation was carried out in Erlenmeyer flasks on an orbital shaker-incubator to ensure uniform oxygen distribution.

Recovery and Evaluation

Following fermentation, the culture broth was separated from the biomass via centrifugation. The presence of biosurfactants was evaluated by measuring surface tension reduction and emulsification indices (E24) with hydrophobic substrates, which are standard indicators of surfactant synthesis [7].

CONCLUSION

The established technological parameters ensure the efficient accumulation of biosurfactants. These findings provide a fundamental basis for scalable industrial production of microbial surfactants.

Funding. This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP26197061).

REFERENCES

1. Al-Dhabi N. A., Esmail G. A., Arasu M. V. Enhanced Production of Biosurfactant from *Bacillus subtilis* Strain Al-Dhabi-130 under Solid-State Fermentation Using Date Molasses from Saudi Arabia for Bioremediation of Crude-Oil-Contaminated Soils. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(22):8446. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228446>
2. Gomes A. M. V. Comparison of microorganisms as hosts for biosurfactant and recombinant protein production. *Microorganisms*. 2020;8(1):119.
3. Jimoh A. A., Lin J. Biotechnological applications of *Paenibacillus* sp. D9 lipopeptide biosurfactant produced in low-cost substrates. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2020;191:921–941. <https://doi.org/10.1007/s12010-020-03246-5>
4. Kalvandi S., Garousin H., Pourbabaee A. A., Alikhani H. A. Formulation of a Culture Medium to Optimize the Production of Lipopeptide Biosurfactant by a New Isolate of *Bacillus* sp.: A Soil Heavy Metal Mitigation Approach *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:785985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.785985>
5. Rittmann B. E., McCarty P. L. *Environmental Biotechnology: Principles and Applications*. 2nd Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2020. 656 p.
6. Salek K., Euston S. R. Sustainable microbial biosurfactants and their applications in the food industry. *Current Opinion in Food Science*. 2021;41:14–21.
7. Zhou Y., Yang X., Li Q., Peng Z., Li J., Zhang J. Optimization of fermentation conditions for surfactin production by *B. subtilis* YPS-32. *BMC Microbiology*. 2023;23(1):117. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02838-5>

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФИТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОГО РЕГИОНА В РАМКАХ РАЗРАБОТКИ ПРОИЗВОДСТВА ПОЛНОГО ЦИКЛА РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Т. С. Бекежанова, К. А. Жапаркулова,
А. А. Караубаева, З. Б. Сакипова, А. Ахан

Некоммерческое акционерное общество «Казакхский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова), 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94

PHARMACOGNOSTIC AND PHYTOCHEMICAL EVALUATION OF MEDICINAL PLANTS OF THE SOUTH KAZAKHSTAN REGION IN THE FRAMEWORK OF FULL-CYCLE PLANT SUBSTANCES PRODUCTION DEVELOPMENT

T. S. Bekezhanova, K. A. Zhaparkulova,
A. A. Karaubayeva, Z. B. Sakipova, A. Akhan

Asfendiyarov Kazakh National Medical University (KazNMU), 94, Tole bi str., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050000

Современная фармацевтическая технология сталкивается с фундаментальной задачей разработки производств полного цикла растительных субстанций, что требует использования качественного, стандартизированного и всесторонне изученного сырья. Флора Южно-Казахстанского региона обладает значительным ресурсным потенциалом и представляет особый интерес благодаря высокому разнообразию видов, способных служить источниками ценных биологически активных веществ (БАВ). Целью настоящего исследования явилось комплексное фармакогностическое и фитохимическое изучение лекарственных растений Южно-Казахстанского региона для последующего обоснования их использования в производстве фармацевтических субстанций.

Объектами исследования послужили 66 видов растений, произрастающих на территории Южно-Казахстанского региона, включая такие перспективные виды, как спаржа пренебреженная (*Asparagus*

neglectus), клен Семенова (*Acer semenovii*), ферула изменчивая (*Ferula varia*), каперсы колючие (*Capparis spinosa*), герань холмовая (*Geranium collinum*) и ряд других.

Макроскопический и микроскопический анализ проводился в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья» [1]. Определение основных товароведческих показателей (потеря в массе при высушивании, зола общая, зола, нерастворимая в 10%-м растворе хлористоводородной кислоты, а также органическая и минеральная примеси) проводилось по стандартным фармакопейным методикам.

Качественный фитохимический анализ различных групп БАВ осуществляли с использованием серии цветных и осадочных реакций, а также методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Метаболомный профиль липофильных фракций (экстракция хлороформом) изучали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). Анализ метаболитов экстрактов проводился методом ВЭЖХ-УФ.

В ходе макро- и микроскопического скрининга были достоверно установлены анатомо-диагностические признаки для каждого изученного вида. Выявленные критерии подлинности необходимы для создания нормативной документации на этапе входящего контроля сырья для производств полного цикла.

Фитохимический скрининг продемонстрировал широкое разнообразие вторичных метаболитов. У большинства изученных видов надежно идентифицированы флавоноиды (положительная цианидиновая проба и реакция с хлоридом алюминия), дубильные вещества гидролизующей и конденсированной групп, а также кумарины и полисахариды. В корнях ферулы изменчивой зафиксировано наличие сапонинов и специфическое свечение в УФ-свете при 365 нм, подтверждающее наличие кумаринов. Методом ТСХ в экстрактах идентифицированы маркерные биологически активные соединения, такие как рутин, кверцетин, лютеолин, гиперозид и кофейная кислота.

ГХ-МС-профилирование липофильных фракций позволило определить обширный спектр фармакологически ценных соединений. Практически во всех образцах выявлено значительное содержание сквалена, витамина Е, фитола, полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и линоленовой), а также различных биологически активных терпеноидов, включая лупеол, амирин и алантолактон. Метод ВЭЖХ позволил качественно охарактеризовать фенольные комплексы, подтвердив высокую концентрацию флавоноидных агликонов и их гликозидов, что имеет решающее значение при разработке технологических схем экстракции.

Оценка товароведческих показателей сырья показала, что потеря в массе при высушивании изученных видов находится в пределах 2,90–8,62 %, показатель общей золы варьирует от 5,41 до 10,82 %, а уро-

вень минеральной примеси не превышает 1,45 %. Полученные числовые значения подтверждают высокое качество заготовленного растительного материала и его соответствие базовым фармакопейным требованиям.

Комплексная фармакогностическая и фитохимическая оценка флоры Южно-Казахстанского региона доказывает ее высокий потенциал в качестве надежной сырьевой базы. Установленные морфолого-анатомические критерии подлинности, детальный метаболомный профиль (с высоким содержанием флавоноидов, кумаринов, терпеноидов и витамина Е) и стандартизированные товароведческие нормы формируют устойчивый фундамент для алгоритмизации переработки данного сырья. Дальнейшее масштабирование процессов экстракции из изученных видов экономически и технологически целесообразно для обеспечения отечественного фармацевтического производства полного цикла высококачественными растительными субстанциями.

Финансирование. Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP23487559).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы»; 2008. 592 с. [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. 1. Almaty: Publishing House "Zhibek Zholy"; 2008. 592 p.]

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЦЕЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СТРАТЕГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И МИНИМИЗАЦИЯ РИСКОВ

**А. А. Берчатова, Г. Н. Енгальчева,
Н. Д. Бунятян**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

PRECLINICAL STUDIES OF OFF-TARGET EFFECTS OF GENE THERAPY DRUGS: A STRATEGY FOR IDENTIFYING AND MINIMIZING RISKS

**A. A. Berchatova, G. N. Engalycheva,
N. D. Bunyatyan**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Современные достижения в области генной терапии диктуют новые тенденции к проведению доклинических исследований (ДКИ) генотерапевтических лекарственных препаратов (ГТЛП). Рост числа терапевтических платформ ГТЛП способствует возникновению уникальных проблем безопасности, центральное место среди которых занимают нецелевые эффекты и интерпретация их биологической значимости [1]. Стратегии минимизации нецелевых эффектов ориентируются на рационализацию дизайна конструкции ГТЛП, повышение точности доставки и применение высокочувствительных методов обнаружения нарушений [2, 3]. При этом существенное значение имеет выбор релевантных моделей *in vivo*, позволяющих оценить тканеспецифичность распределения, длительность экспрессии и иммуногенность препарата, что особенно важно для прогнозирования отдаленных эффектов.

Для успешного выявления нецелевых эффектов на стадии доклинической разработки ГТЛП необходимо рациональное планирование дизайна ДКИ. Анализ зарубежной нормативной документации показал, что требования FDA и EMA к проведению ДКИ ГТЛП сводятся к комплексной оценке профиля безопасности, включающего комбинированное использование моделей *in vitro* и *in vivo*, адаптированных к конкретной платформе доставки и механизму их действия^{1,2}. В ЕАЭС отсутствуют нормативно-методические документы, посвященные генной терапии, в связи с этим нами предложена унифицированная методологическая стратегия доклинической оценки нецелевых эффектов ГТЛП, направленная на гармонизацию нормативной базы ЕАЭС с регуляторной системой ИСН и обеспечение прогнозируемости потенциальных рисков применения данной группы препаратов.

Разработанный подход доклинической оценки нецелевых эффектов позволит стандартизировать требования к ДКИ ГТЛП, что будет способствовать повышению объективности экспертизы, а также позволит производителям оптимизировать программу ДКИ, сократив число избыточных экспериментов и снизив вероятность выявления критических рисков на поздних стадиях разработки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aussel C., Cathomen T., Fuster-García C. The hidden risks of CRISPR/Cas: structural variations and genome integrity. *Nature Communications*. 2025;16(1):7208. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62606-z>

¹ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf Accessed: 13.07.2018.

² Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products. Guidance for industry. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/preclinical-assessment-investigational-cellular-and-gene-therapy-products> Accessed: 13.07.2018.

2. Chauhan V. P., Sharp P. A., Langer R. Engineered prime editors with minimal genomic errors. *Nature*. 2025;646(8087):1254–1260. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09537-3>
3. Kim Y., Kim H., Kim E. H., Jang H., Jang Y., Chi S.-G., Yang Y., Kim S. H. The Potential of Cell-Penetrating Peptides for mRNA Delivery to Cancer Cells. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1271. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061271>

ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ХЛОРНИТРОФЕНОЛА

**М. Г. Бородулина, А. А. Головина,
А. С. Беленова, Ю. А. Полковникова,
А. И. Сливкин, С. И. Васильева,
О. В. Пугачева**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

STUDY OF SOLID CHLORONITROPHENOL DISPERSIONS

**M. G. Borodulina, A. A. Golovina,
A. S. Belenova, Yu. A. Polkovnikova,
A. I. Slivkin, S. I. Vasilyeva, O. V. Pugacheva**

Voronezh State University (VSU). 1, Universitetskaya ploshchad', Voronezh, 394018, Russia

Сегодня актуальным решением проблемы низкой растворимости многих лекарственных веществ в водной среде становится применение инновационных подходов, среди которых выделяются формирование соединений в виде солей, использование солюбилизаторов и сорастворителей, измельчение частиц исходного вещества либо создание твердых дисперсий (ТД). Именно метод приготовления твердых дисперсий, предложенный Чиу и Ригельманом, стал распространенным инструментом фармации благодаря своей способности улучшать растворимость и биологическую доступность труднорастворимых веществ. Среди полимерных компонентов, активно применяемых в качестве водорастворимого носителя, особое место занимает поливинилпирролидон (ПВП), наиболее распространенный полимерный носитель, используемый для улучшения растворимости в ТД [1, 2, 3].

Получены ТД хлорнитрофенола (ХНФ) с ПВП в отношении 1 : 10.

Исследования показали, что твердые дисперсии ХНФ демонстрируют характерные оптические свойства, проявляющиеся в появлении эффекта Тиндаля – Фарадея. Растворы ТД отличаются опалесценцией, свидетельствующей о наличии устойчивых коллоидных систем, тогда как физические смеси ХНФ и ПВП подобным эффектом не обладают. Это позволяет сделать вывод о формировании устойчивого коллоидно-

го состояния лекарственного соединения в составе твердой дисперсии.

Микроструктурный анализ методом растровой электронной микроскопии выявил различия морфологии отдельных компонентов системы: частицы ХНФ имеют форму мелких кристаллов, объединенных в группы однородных размеров с четкими гранями, ПВП же представлен структурами в виде неравномерно распределенных везикул. Образцы твердой дисперсии характеризуются отсутствием выраженной кристалличности, что свидетельствует о возможном изменении агрегатного состояния ХНФ в присутствии ПВП.

Согласно данным И. И. Краснюка [4], при образовании твердых дисперсий химическое соединение может частично утрачивать кристаллическое состояние, образуя частично твердый раствор или высокодисперсную фазу аморфного типа. Данный феномен нашел отражение и на рентгенограммах ТД ХНФ. Основываясь на данных рентгенограмм ТД с ПВП, можно также предложить изменение кристаллической структуры по типу твердых растворов.

Метод ИК-спектроскопии также использовался для подтверждения результатов исследований. Установлено общее снижение интенсивности поглощения полос хлорнитрофенола в ТД, что объясняется наличием взаимодействий полимера с молекулами активного компонента, способствующих снижению интенсивности соответствующих сигналов без формирования новых ковалентных связей.

Таким образом, изучено влияние образования ТД на процесс растворения хлорнитрофенола. Комплексное исследование позволило более точно объяснить повышение растворимости и скорости растворения фармацевтической субстанции из ТД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben Osman Y., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;551(1–2):111–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.020>
2. Полковникова Ю. А., Белал М., Сливкин А. И. Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном методом молекулярной динамики. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2024;26(3):496–503. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12225>
3. Полковникова Ю. А. Высвобождение винпоцетина из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном. *Биофармацевтический журнал*. 2021;13(4):3–6. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6>
4. Краснюк И. И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий. М.: Московская медицинская академия; 2010. 373 с.

REFERENCES

1. Ben Osman Y., Liavitskaya T., Vyazovkin S. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;551(1–2):111–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.020>

2. Polkovnikova Yu. A., Belal M., Slivkin A. I. A molecular dynamics simulation of the release of desloratadine from alloys containing polyvinylpyrrolidone. *Condensed Matter and Interphases*. 2024;26(3):496–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12225>
3. Polkovnikova Yu. A. Study of the release of vinpocetine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *Russian Journal of Biopharmaceutics*. 2021;13(4):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6>
4. Krasnyuk I. I. Enhancing the bioavailability of dosage forms using solid dispersions. Moscow: Moskovskaya meditsinskaya akademiya; 2010. 298 p. (In Russ.)

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ПО КОЛИЧЕСТВУ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КЛЕТОК ТЕСТ-ШТАММОВ «ЛИОШТАММ» НА ПРИМЕРЕ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ATCC 6538

**А. А. Ворopaев, И. А. Буйлова,
Р. М. Вaлюхова, Н. Д. Бунятян**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

EVALUATION OF THE STABILITY OF «LYOSHTAMM» TEST STRAINS STANDARDIZED BY THE NUMBER OF VIABLE CELLS USING *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ATCC 6538 AS AN EXAMPLE

**A. A. Voropaev, I. A. Builova, R. M. Valiukhova,
N. D. Buniattan**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Стандартизированные по количеству жизнеспособных клеток лиофилизированные тест-штаммы «ЛИОШТАММ» представляют собой эталонный микробиологический материал, предназначенный для проверки ростовых свойств питательных сред, валидации микробиологических методик и обеспечения внутрилабораторной воспроизводимости [1–3]. Одним из ключевых требований к тест-штаммам является стабильность жизнеспособных клеток при хранении и транспортировке. Целью исследования являлась оценка стабильности содержания жизнеспособных клеток тест-штамма «ЛИОШТАММ» *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 при различных температурах и определении срока его годности.

Были лиофилизированы три серии стандартизированных тест-штаммов «ЛИОШТАММ» *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 в концентрации 100–1000 КОЕ/мл,

которые разделили на три части и поместили на хранение при температуре минус 20 ± 5 °C, 4 ± 2 °C и при комнатной температуре 22 ± 3 °C. Установлено, что при температуре минус 20 ± 5 °C и 4 ± 2 °C у всех трех серий концентрация жизнеспособных клеток оставалась в пределах допустимых норм в течение 2,5 лет. При температуре 22 ± 5 °C две серии были стабильны в течение 4 месяцев, одна серия – в течение 10 месяцев.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствовали о том, что хранение тест-штамма *Staphylococcus aureus* при низких температурах демонстрирует сохранность жизнеспособных клеток в течение 2,5 лет, что гарантирует срок хранения при температуре от минус 15 °C до минус 25 °C и может быть рекомендовано как оптимальный режим для длительного хранения тест-штаммов *Staphylococcus aureus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулешова С. И., Процак С. А., Лисунова С. А., Романюк Г. Ю. Стабильность готовых и приготовленных в лаборатории питательных сред. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(2):130–134. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-130-134>
2. Буйлова И. А., Гунар О. В. Практические аспекты применения валидационных параметров на примере методик определения количественного содержания микроорганизмов в лекарственных препаратах. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(4):267–272. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-267-272>
3. Воропаев А. А., Фадейкина О. В., Валюхова Р. М., Крысанова Ю. И., Давыдов Д. С., Овсиенко С. В. Сравнительная оценка контроля качества питательных сред с использованием лиофилизированных тест-штаммов «ЛИОШТАММ»: результаты межлабораторных испытаний. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(3):321–331. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-321-331>

REFERENCES

1. Kuleshova S. I., Protsak S. A., Lisunova S. A., Romanuk G. Yu. Stability of Ready-to-Use and Laboratory-Prepared Culture Media. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):130–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-130-134>
2. Buylova I. A., Gunar O. V. Validation Parameters as Applied to Methods for Quantification of Microorganisms in Medicinal Products. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(4):267–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-267-272>
3. Voropaev A. A., Fadeikina O. V., Valyukhova R. M., Krysanova J. I., Davydov D. S., Ovsienko S. V. Comparative evaluation of nutrient media quality control using LYOSHTAMM lyophilised test strains: Results of interlaboratory trials. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(3):321–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-321-331>

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IN VITRO

Е. А. Герасимец¹, Н. Л. Шимановский²,
Н. Д. Бунятян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России). 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

STUDY OF SPECIFIC ACTIVITY AND CYTOTOXICITY OF THROMBOLYTIC DRUGS IN VITRO

E. A. Gerasimets¹, N. L. Shimanovsky²,
N. D. Bunyatyan¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University). 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

Современная фармакология уделяет огромное внимание разработке доклинических моделей *in vitro* для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), позволяющих выявлять неблагоприятные эффекты, повышать предсказуемость результатов и сокращать использование лабораторных животных. Такие методики обеспечивают оценку цито- и генотоксичности и специфических органных эффектов. Особое внимание в них уделяется моделированию кардиотоксичности, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются частой причиной отзыва препаратов [1]. Применение кардиомиоцитов, полученных путем дифференцированного использования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (hiPSC-CM), позволяет воспроизвести функции сердечных клеток человека, недоступные в культурах клеток животных [2], что создает базис для разработки доклинических моделей, более адекватных клиническим условиям.

Тромболитические ЛС оказывают специфическое действие на фибринолиз, для исследования которого *in vitro* используют метод оценки тромболитической активности, основанный на создании искусст-

венного сгустка крови и последующем измерении его лизиса под действием ЛС [3].

В работе использованы свежие сгустки цельной крови, полученной у здоровых доноров. Активность стафилокиназы и препарата сравнения тенектеплазы определяли после инкубации сформированных в пробирках тромбов, взвешенных до и после обработки тромболитиком. Оценка количественного показателя – процент лизиса по массе – подтвердила наличие значимого фибринолитического эффекта *in vitro* и обеспечила обоснование эффективности тромболитика.

Выбранная методика обеспечивает количественную оценку специфической активности тромболитических средств *in vitro*. В сочетании с оптимальными условиями эксперимента и контролем безопасности на клеточных линиях она составит целостную доклиническую модель, приближающую нас к пониманию эффективности и безопасности тромболитика еще до этапа испытаний на животных и людях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonnard T., Law L. S., Tennant Z., Hagemeyer C. E. Development and validation of a high throughput whole blood thrombolysis plate assay. *Scientific Reports*. 2017;7(1):2346. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02498-2>
2. Цвеляя В. А., Бережной А. К., Синицына А. П., Семидетнов И. С., Наумов В. Д., Слотвицкий М. М. Моделирование диагностических платформ с помощью совмещенных *in silico* методов и тканевой инженерии сердца. Тезисы конференции. Новосибирск: OpenBio-2024; 2024. С. 344–345. <https://doi.org/10.25205/978-5-4437-1691-6-168> [Tsvelaya V. A., Berezhnoy A. K., Sinitsyna A. P., Semidetnov I. S., Naumov V. D., Slotvitsky M. M. Advanced cardiovascular toxicity screening: integrating human iPSC-derived cardiomyocytes with in silico models. Novosibirsk: OpenBio-2024; 2024. P. 344–345. (In Russ.) <https://doi.org/10.25205/978-5-4437-1691-6-168>]
3. Prasad S., Kashyap R. S., Deopujari J. Y., Purohit H. J., Taoiri G. M., Dagainawala H. F. Development of an in vitro model to study clot lysis activity of thrombolytic drugs. *Thrombosis Journal*. 2006;4(1):14. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-4-14>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УНИВЕРСАЛЬНОГО НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. Ю. Гришина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

MOLECULAR MECHANISMS AND PATHOGENETIC ASPECTS OF THE UNIVERSAL NEPHROPROTECTIVE ACTION OF MALONIC ACID DERIVATIVES

A. Yu. Grishina

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

Поиск эффективных средств для коррекции острого и хронического повреждения почек остается актуальной задачей. Производные малоновой кислоты рассматриваются как потенциальные регуляторы митохондриального метаболизма. Целью исследования стало сравнительное изучение нефропротективной эффективности и молекулярных механизмов действия производных малоновой кислоты – этамбена и малобена – на экспериментальных моделях тепловой ишемии почки (ТИП) и односторонней обструкции мочеточника (ООМ).

Исследование выполнено на 85 аутбредных крысах-самцах. Модель ТИП воспроизводили 60-минутной окклюзией почечной артерии, модель ООМ – лигированием мочеточника. Этамбен (60 мг/кг/сут) и малобен (60 мг/кг/сут) вводили внутривенно 30 сут. В сравнительных группах использовали этилметилгидроксипиридина сукцинат (50 мг/кг/сут, для ТИП) и рамиприл (3 мг/кг/сут, для ООМ и ТИП). Оценивали выживаемость, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), биохимические показатели крови и мочи. Проводили гистологическое исследование почек. Методом ПЦР в реальном времени анализировали экспрессию генов, ассоциированных с гипоксией (HIF1A), оксидативным стрессом (Nox4, Gpx1) и метаболизмом (Glut1). Статистический анализ выполнялся с использованием критериев ANOVA и Краскела – Уоллиса, уровень значимости $p < 0,05$.

Этамбен продемонстрировал нефропротективный эффект. На функциональном уровне это проявлялось повышением выживаемости, значительным ростом скорости клубочковой фильтрации (более чем в 5 раз, $p < 0,01$) и снижением азотемии на модели тепловой ишемии почки, а также сохранением фильтрационной функции контралатерального органа при односторонней обструкции мочеточника. Параллельно отмечалось канальцепротективное действие, выражавшееся в нормализации фракционной экскреции натрия и уменьшении протеинурии. На морфологическом уровне эффект соответствовал минимальным дистрофическим изменениям канальцевого эпителия при отсутствии обширного некроза (модель ТИП) и сохранению гистоархитектоники без признаков интерстициального фиброза в интактной почке (модель ООМ). На молекулярном уровне терапия привела к достоверному подавлению гипоксического сигналинга (снижение HIF1A), модуляции провоспалительного оксидативного стресса (тенденция к

снижению Nox4) и метаболической перестройке (снижение Glut1), что выразилось в изменении профиля антиоксидантной защиты (снижение Grx1). Эти сдвиги создали патогенетическую основу для наблюдаемого канальцепротективного эффекта.

Нефропротективное действие этмабена, подтвержденное повышением выживаемости и скорости клубочковой фильтрации, снижением уровней креатинина и мочевины при ишемии, а также сохранением гистоархитектоники интактной почки при обструкции, обусловлено комплексом молекулярных эффектов, включающих подавление гипоксического ответа через снижение экспрессии HIF1A, уменьшение провоспалительного оксидативного стресса и индукцию адаптивного метаболического репрограммирования.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ ПОДРОЖНИКА БОЛЬШОГО (*PLANTAGO MAJOR* L.) И КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ (*URTICA DIOICA* L.), ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. А. Дьякова, А. И. Сливкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

COMPARATIVE ELEMENTAL ANALYSIS OF THE LEAVES OF *PLANTAGO MAJOR* L. AND *URTICA DIOICA* L. GROWING IN THE VORONEZH REGION

N. A. Dyakova, A. I. Slivkin

Voronezh State University (VSU). 1, Universitetskaya ploshchad', Voronezh, 394018, Russia

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) – востребованный ресурс для фармации и нутрициологии, но его качество напрямую зависит от экологической обстановки места произрастания. Центральное Черноземье, являясь важным агропромышленным регионом, подвержено комплексному антропогенному воздействию, что повышает риск загрязнения ЛРС токсичными элементами. Существует дефицит комплексных данных о макро- и микроэлементном составе лекарственной флоры региона, необходимых для оценки безопасности и эффективности сырья [1].

Цель исследования – проведение сравнительного анализа элементного состава листьев подорожника большого и крапивы двудомной, заготовленных в естественном экотопе Воронежской области, и оценка их способности к аккумуляции химических элементов.

Листья подорожника большого (*Plantago major* L.) и крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) заготавливали

в фенофазу цветения на территории Воронежского биосферного заповедника. Также были отобраны пробы почвы верхнего горизонта (0–20 см) с места произрастания. Пробоподготовку выполняли с использованием системы микроволнового разложения после обработки смесью концентрированных азотной и плавиковой кислот. Определение микроэлементного состава выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на ELAN-DRC [2].

В объектах исследования определено 59 элементов. Суммарное содержание учтенных элементов выше в листьях крапивы двудомной (77 мг/г) по сравнению с листьями подорожника большого (61,5 мг/г), что в значительной степени обусловлено экстремально высоким содержанием кремния (9,3 мг/г).

Макроэлементный состав демонстрирует схожую структуру для обоих видов ЛРС. В листьях крапивы макроэлементы составляют 86,87 % от общего минерального комплекса, в подорожнике – 94,50 %. Доминирующая роль принадлежит калию (более 26 мг/г) и кальцию (более 24 мг/г). Крапивы двудомной листья обладают значительно более высокой способностью к аккумуляции фосфора и магния.

Эссенциальные микроэлементы составляют 12,68 % минерального комплекса крапивы и 2,94 % комплекса подорожника. Крапивы двудомной листья эффективно аккумулируют из почвы молибден, медь, марганец, кремний и цинк. Подорожника большого листья проявляют селективность к другим элементам. Так, в подорожника большого листьях аккумулируется в 2 раза больше железа, в 10 раз больше алюминия, что может быть признаком толерантности к этому потенциально токсичному элементу. Аккумуляция цинка и никеля сопоставима с крапивой.

Содержание нормируемых токсичных элементов в обоих видах ЛРС соответствует фармакопейным требованиям. Их совокупная доля в минеральном комплексе не превышает 0,001 %. Наибольшие коэффициенты биологического поглощения отмечены в крапивы двудомной листьях для ртути (1,25), в подорожника большого листьях – для кадмия (1,17).

Токсичные и малоизученные элементы составляют 0,45 % состава крапивы и 2,60 % состава подорожника. Подорожника большого листья накапливают сравнительно больше редкоземельных и рассеянных элементов (алюминий, титан, цирконий, уран, торий, все лантаноиды и др.), хотя их коэффициенты биологического поглощения низки (<0,1). Крапивы двудомной листья являются активным аккумулятором стронция и олова. Это является важным экотоксикологическим аспектом.

Полученные данные подтверждают безопасность исследуемых видов, заготовленных в экологически благополучных зонах, а также раскрывают потенциал каждого вида для целенаправленного использования в составе комплексных фитопрепаратов и БАД для коррекции элементного статуса человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dyakova N. A. Features of accumulation of macro- and trace elements by medicinal plant raw materials of Voronezh region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;56(11):1471–1476. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02816-1>
2. Dyakova N. A. Features of extraction of rare-earth elements from medicinal plant raw materials into infusions and decoctions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(5):688–693. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02939-5>

ИЗУЧЕНИЕ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ RPTEC

**В. А. Евтеев, И. С. Семенова, Н. Д. Бунятян,
А. Б. Прокофьев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

STUDY OF THE NEPHROTOXICITY OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN THE RPTEC CELL LINE

**V. A. Evteev, I. S. Semenova, N. D. Bunyatyan,
A. B. Prokofiev**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Клеточные линии эпителия проксимальных почечных канальцев широко используются для изучения нефротоксических свойств лекарственных средств. Используемая клеточная линия RPTEC/TERT1 показывает максимальное соответствие с первичными человеческими RPTEC, что делает ее оптимальной для исследований нефротоксичности ксенобиотиков [1–3]. Измерение трансэпителиального сопротивления (TEER) является ценным неинвазивным методом для количественной оценки целостности эпителиального барьера и прогнозирования токсичности лекарственных средств [4]. **Целью исследования** являлось изучение динамики изменения трансэпителиального сопротивления на модели клеточной линии проксимальных почечных канальцев человека 1RPTEC/TERT1 (ATCC, код: CRL-4031) при инкубации с лекарственными средствами, обладающими нефротоксическим действием [5–7].

Клетки культивировали в 24-луночных планшетах Costar «Transwell» с мембранными вставками (диаметр пор – 0,4 мкм). Измерение TEER проводили на приборе ERS-2 один раз в сутки в течение 14 суток (кроме выходных дней). Изучали влияние следующих

препаратов: цисплатина (2,5 мкг/мл), ванкомицина (50 мкг/мл), дорипенема (20 мкг/мл), цефепима (150 мкг/мл). Показатель TEER клеточной линии RPTEC достиг пороговых значений (280–320 Ом·см²) примерно за 2 недели после посева.

Первые 3 суток инкубации со всеми препаратами отмечалось увеличение TEER. На 4-е сутки инкубации у всех лекарственных препаратов зафиксировано снижение TEER на 15–20 Ом·см². На 8-е сутки инкубации наблюдался рост TEER, вероятно связанный с выведением лекарственных препаратов из клеток. Цисплатин в концентрации 2,5 мкг/мл не оказывает нефротоксического эффекта на изучаемом клоне RPTEC. Ванкомицин понижает значение TEER в монослое RPTEC, однако за 6 суток инкубации оно не достигает критических значений, соответствующих токсическому действию. Цефепим и дорипенем в концентрациях, соответствующих среднетерапевтическим дозам препаратов, не проявляют нефротоксического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wieser M., Stadler G., Jennings P., Streubel B., Pfaller W., Ambros P., Riedl C., Katinger H., Grillari J., Grillari-Voglauer R. hTERT alone immortalizes epithelial cells of renal proximal tubules without changing their functional characteristics. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008;295(5):F1365–1375. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90405.2008>
2. Srinivasan B., Kolli A. R., Esch M. B., Abaci H. E., Shuler M. L., Hickman J. J. TEER Measurement Techniques for In Vitro Barrier Model Systems. *SLAS Technology*. 2015;20(2):107–126. <https://doi.org/10.1177/2211068214561025>
3. Aschauer L., Limonciel A., Wilmes A., Stanzel S., Kopp-Schneider A., Hewitt P., Lukas A., Leonard M. O., Pfaller W., Jennings P. Application of RPTEC/TERT1 cells for investigation of repeat dose nephrotoxicity: a transcriptomic study. *Toxicology in Vitro*. 2015;30(1):106–116. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.10.005>
4. Secker P. F., Schlichenmaier N., Beilmann M., Deschl M., Dietrich D. R. Functional transepithelial transport measurements to detect nephrotoxicity in vitro using the RPTEC/TERT1 cell line. *Archives in Toxicology*. 2019;93:1965–1978. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02469-8>
5. Wilmer M. J., Ng C. P., Lanz H. L., Vulto P., Suter-Dick L., Masereeuw R. Kidney-on-a-Chip Technology for Drug-Induced Nephrotoxicity Screening. *Trends in Biotechnology*. 2016;34(2):156–170. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.11.001>
6. Tiong H. Y., Huang P., Xiong S., Li Y., Vathsala A., Zink D. Drug-Induced Nephrotoxicity: Clinical Impact and Preclinical in Vitro Models. *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(7):1933–1948. <https://doi.org/10.1021/mp400720w>
7. Anderson J. M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *Physiology*. 2001;16(3):126–130. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.3.126>

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛИПИДНЫХ НАНОНОСИТЕЛЕЙ

У. А. Ефремова, И. И. Тернинко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

RISK MANAGEMENT IN THE DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF LIPID NANOCARRIERS

U. A. Efremova, I. I. Terninko

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

Проблема безопасной и эффективной доставки лекарственных средств является одним из основных вызовов современной фармации. Использование традиционных лекарственных форм зачастую не обеспечивает избирательности действия, что приводит к системной токсичности и низкой эффективности терапии [1]. Ответом на данный вызов стало бурное развитие нанофармацевтики, в частности синтеза липидных наночастиц (ЛНЧ), доказавших свою революционную роль в создании РНК-препаратов и мРНК-вакцин [2]. Однако ключевым технологическим и регуляторным вызовом в этой области является отсутствие унифицированных и стандартизированных подходов к контролю качества новых липидных компонентов, прежде всего ионизируемых липидов. Эти молекулы являются основным компонентом систем доставки нуклеиновых кислот, однако их разработка и внедрение сдерживаются коммерческой недоступностью и отсутствием четких регуляторных норм и алгоритмизированных процедур оценки¹.

Для преодоления этого барьера необходима разработка и внедрение алгоритмизированной системы контроля качества, основанной на принципах управления рисками. Такой подход должен быть итеративным и соблюдать принципы сквозной стандартизации, то есть охватывать весь жизненный цикл продукта – от дизайна молекулы до готовой лекарственной формы.

¹ Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070570.pdf> Accessed: 02.02.2025.

Первым шагом на этом пути является систематическое выявление всех потенциальных источников риска получения некачественного продукта. Для этого предлагается применение инструментов, подобных диаграмме Исикавы, позволяющей визуализировать и категоризировать риски по ключевым аспектам:

- исходные материалы – чистота и соответствие спецификации ионизируемых и вспомогательных липидов;
- технологический процесс – критические параметры синтеза, процедуры очистки, формирования наночастиц;
- оборудование – проверка, аттестация и квалификация аппаратуры, а также плановое техническое обслуживание;
- персонал – квалификация и обучение;
- условия проведения работ – контроль среды (температура, влажность, стерильность, воздушные потоки).

Выявленные риски влияют на формирование критических показателей качества для липидных наночастиц. В ходе алгоритмизации процесса стоит предусматривать выбор релевантных физико-химических методов (спектроскопия, хроматография) с указанием приоритетных методов, а также разработку дерева принятия решений.

Завершающим этапом является интеграция в рабочий процесс, поскольку все разработанные процедуры должны быть оформлены в виде методических рекомендаций и стандартных операционных процедур.

Таким образом, решение проблемы качества новых липидных наноносителей лежит не в поиске единого универсального метода, а в создании комплексной алгоритмизированной системы. Такой системный подход, основанный на управлении рисками, позволит перейти к целенаправленному, воспроизводимому контролю качества. Это ускорит разработку, стандартизацию и внедрение новых эффективных липидных систем доставки, что является важнейшей задачей для обеспечения технологического суверенитета и развития современной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wen H., Jung H., Li X. Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges. *The AAPS Journal*. 2015;17(6):1327–1340. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9814-9>
2. Wang N., Wang T., Li T., Deng Y. Modulation of the physicochemical state of interior agents to prepare controlled release liposomes. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. 2010;69(2):232–238. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.11.033>

ФИТОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ *MAUSOLEA ERIOCARPA* НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. Н. Карабаева¹, С. К. Ордабаева¹,
Г. В. Раменская², Р. Шанмугам³

¹ Акционерное общество «Южно-Казахстанская медицинская академия» (АО «ЮКМА»). 160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, д. 1, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Колледж фармации JSS (Академия высшего образования и исследований JSS – JSS AHER, Майсуру). 643001, Индия, г. Ути, Удхагамандалам – штат Тамилнад, «Роклендс», а/я № 20

PHYTOPHARMACEUTICAL SUBSTANTIATION OF THE PROSPECTS FOR THE USE OF *MAUSOLEA ERIOCARPA* BASED ON THE ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A. N. Karabaeva¹, S. K. Ordabaeva¹,
G. V. Ramenskaya², R. Shanmugam³

¹ Joint Stock Company. «South Kazakhstan Medical Academy» (SKMA). 1/1, Al-Farabi pl., Shymkent, 160019, Republic of Kazakhstan

² I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

³ JSS College of Pharmacy (JSS Academy of Higher Education & Research – JSS AHER, Mysuru). «Rocklands», Post Box No. 20, Ooty, Udhagamandalam – Tamil Nadu State, 643001, India

Аннотация. Проведено фитофармацевтическое обоснование перспектив использования *Mausolea eriocarpa* на основе *in-silico*-анализа ключевых полифенольных соединений и их взаимодействия с молекулярными мишенями KEAP1, PPAR-γ и TOP2A, ассоциированными с антиоксидантным, противовоспалительным и противоопухолевым действием. Полученные данные подтверждают фармакологическую перспективность растения как источника биологически активных соединений для разработки фитофармацевтических препаратов.

Ключевые слова: *Mausolea eriocarpa*, биологически активные соединения, *in silico*, молекулярный докинг, ADMET.

Актуальность. Малоизученные растения аридных регионов представляют значительный интерес для фармацевтической науки как перспективные источники биологически активных соединений. *Mau-*

solea eriocarpa – псаммофит семейства *Asteraceae*, произрастающий в Южном Казахстане, характеризуется содержанием полифенольных соединений, что обосновывает целесообразность его фитофармацевтического изучения с применением современных *in-silico*-подходов.

Цель работы. Фитофармацевтическое обоснование перспектив использования *Mausolea eriocarpa* на основе *in-silico*-анализа биологически активных соединений и оценки их взаимодействия с фармакологически значимыми молекулярными мишенями.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись галловая кислота, кверцетин и изокверцитрин (гирсутрин). *In-silico*-исследование включало молекулярный докинг, расчет свободной энергии связывания методом MM/GBSA и прогноз ADMET-параметров. В качестве молекулярных мишеней использованы KEAP1, PPAR-γ и TOP2A. Оценка проводилась по значениям docking score, MM/GBSA ΔG_{bind} и интегральному ADMET-профилю.

Результаты. Все исследуемые соединения продемонстрировали аффинность к выбранным молекулярным мишеням. Изокверцитрин характеризовался наиболее стабильным связыванием с KEAP1 и TOP2A, тогда как кверцетин показал наиболее выраженное взаимодействие с PPAR-γ. ADMET-анализ выявил ограниченную прогнозируемую биодоступность изокверцитрина и более сбалансированный фармакокинетический профиль кверцетина.

Заключение. По результатам *in-silico*-оценки установлена потенциальная фармакологическая значимость биологически активных соединений *Mausolea eriocarpa* в отношении антиоксидантных, противовоспалительных и противоопухолевых мишеней. Сравнительный анализ показал, что кверцетин и изокверцитрин являются ведущими компонентами по аффинности, при этом кверцетин характеризуется более благоприятным балансом «биологическая активность – фармакокинетика». Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшей экспериментальной валидации и фитофармацевтической разработки на основе исследуемого растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поляков П. П. Труды Института ботаники Академии наук Казахской ССР. Алма-Ата: Издательство Академии наук Казахской ССР; 1961. 266 с. [Polyakov P. P. Proceedings of the Institute of Botany of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR. Alma-Ata: Publishing House of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR; 1961. 266 p. (In Russ.)]
2. Abdullaeva R. Kh., Bobakulov Kh. M., Nishanbaev S. Z., Beshko N. Yu., Sham'yanov I. D., Abdullaev N. D. Secondary Metabolites from the Aerial Part of *Mausolea eriocarpa*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2016;52(5):913–914. <https://doi.org/10.1007/s10600-016-1813-2>

3. Alzain A. A., Mukhtar R. M., Abdelmoniem N., Shoaib T. H., Osman W., Alsulaimany M., Aljohani A. K. B., Almadaani S. A., Alsaadi B. H., Althubayani M. M., Mohamed S. G. A., Mohamed G. A., Ibrahim S. R. M. Modulation of NRF2/KEAP1-Mediated Oxidative Stress for Cancer Treatment by Natural Products Using Pharmacophore-Based Screening, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Studies. *Molecules*. 2023;28(16):6003. <https://doi.org/10.3390/molecules28166003>

КОМПОНЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЭФИРНОГО МАСЛА МЯТЫ КОЛОСИСТОЙ (*MENTHA SPICATA* L.), КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

И. М. Коренская, Н. А. Дьякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

COMPONENT ANALYSIS OF ESSENTIAL OIL OF *MENTHA SPICATA* L., CULTIVATED IN THE VORONEZH REGION

I. M. Korenskaya, N. A. Dyakova

Voronezh State University (VSU). 1, Universitetskaya ploshchad', Voronezh, 394018, Russia

Мята колосистая (*Mentha spicata* L.) является ценной эфирномасличной культурой, чьи биоактивные свойства в значительной степени определяются составом эфирного масла. Традиционно его профиль характеризуется доминированием карвона [1, 2]. Однако компонентный состав эфирных масел сильно зависит от эколого-географических условий произрастания, что обуславливает необходимость региональных исследований для оценки качества и потенциала сырья [3]. Вследствие достаточно высоких требований к эколого-географическим условиям культивирования важной является региональная оценка качества эфирного масла мяты колосистой листьев в Воронежской области, отличающейся сочетанием плодородных черноземных почв, подходящего климата и накопленного агрономического опыта.

Цель работы – проведение полного компонентного анализа эфирного масла мяты колосистой, заготовленной в Воронежской области, методом хромато-масс-спектрометрии.

Листья заготавливали в фенофазу массового цветения в Новоусманском районе Воронежской области. Сушку проводили в естественных условиях. Эфирное масло получали методом гидродистилляции. Качественный и количественный анализ выполняли на системе Agilent Technologies 7890B GC/5977A MSD с использованием капиллярной колонки HP-5ms UI и библиотеки масс-спектров NIST11 [3].

На основании проведенного исследования компонентного состава эфирного масла мяты колосистой листьев, заготовленных в Воронежской области, идентифицировано 29 соединений, что составляет 98,74 % от общей массы масла. Установлено, что мята колосистая, культивируемая в условиях Воронежской области, продуцирует эфирное масло с гибридным химическим профилем, сочетающим признаки мяты колосистой и мяты перечной. Подтверждено, что доминирующим компонентом является карвон (43,34 %), однако обнаружено аномально высокое совместное содержание ментола (18,43 %) и ментона (14,78 %). Преобладание карвона, ментола и ментона предполагает выраженное спазмолитическое и ветрогонное действие, противомикробную активность, отхаркивающий эффект, тонизирующее и когнитивно-стимулирующее действие [1, 4].

Значимыми второстепенными компонентами (1–10 %), влияющими на оттенки аромата и синергию действия полученного эфирного масла, являются пулегон, терпинен-4-ол, ментилацетат, эвкалиптол. Пулегон (9,26 %) придает травянистый, мятный оттенок аромату. Однако в высоких дозах обладает гепатотоксичностью, что ограничивает применение этого масла, в частности, для детей и беременных женщин [1, 4]. Терпинен-4-ол (2,16 %) известен своими сильными антимикробными и противогрибковыми свойствами [1, 4]. Ментилацетат (2,28 %) придает маслу мягкий фруктово-мятный, сладковатый оттенок, обладает более мягким спазмолитическим действием, чем ментол [4]. Эвкалиптол (1,37 %) дает камфорно-пряную ноту, характерную для эвкалипта, и обладает отхаркивающим, противовоспалительным действием [4].

Таким образом, мята колосистая, выращенная в Воронежской области, продуцирует эфирное масло с уникальным химическим профилем, что открывает потенциал для создания новых лекарственных и парфюмерно-косметических продуктов. Однако выявленное высокое содержание пулегона является критическим фактором, лимитирующим его безопасное внутреннее применение. Результаты подчеркивают важность обязательной стандартизации и маркировки такого сырья с указанием специфического состава и мер предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawrence B. M. *Mint: The Genus Mentha*. Boca Raton: CRC Press; 2007. 584 p.
2. Brahmi F., Madani K., Dahmoune F., Tiziri R., Karima B., Oukhmanou-Bensidhoum S., Mohamed C. Optimization of solvent extraction of antioxidants (phenolic compounds) from Algerian mint (*Mentha spicata* L.). *Pharmacognosy Communications*. 2012;2(4):72–86.
3. Дьякова Н. А., Коренская И. М., Сливкин А. И., Гапонов С. П. Изучение особенностей количественного и качественного состава эфирного масла травы тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(9):1226–1233. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-37-44>

[Dyakova N. A., Korenskaya I. M., Slivkin A. I., Gapov S. P. Features of Accumulation and Qualitative Composition of Essential Oil of Common Yarrow Herb from Voronezh Region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(9):1226–1233. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-37-44>]

4. Adams R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. 4th ed. Carol Stream: Allured Publ.; 2007. 804 p.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ КАК ГАРАНТИЯ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

С. А. Ленин, О. А. Ваганова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF MONOCLONAL ANTIBODIES AS A GUARANTEE OF THEIR EFFECTIVENESS AND SAFETY

S. A. Lenin, O. A. Vaganova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

За последние два десятилетия моноклональные антитела (МАт) нашли крайне широкое применение в качестве лекарственных препаратов для лечения различных, в том числе орфанных, заболеваний [1]. С учетом сложности молекулы действующего вещества бурный рост данного класса терапевтических средств делает вопрос стандартизации и оценки их качества крайне актуальной и важной задачей. Хотя первичная аминокислотная последовательность для произведенных одним клеточным клоном антител считается идентичной, любой получаемый из них лекарственный продукт к моменту введения в организм пациента представляет из себя смесь в той или иной степени отличающихся друг от друга гликопротеинов [2].

Набор отличий в структуре молекул в пределах одного препарата на основе моноклональных антител называется микрогетерогенностью. Она обеспечивается за счет сочетания вариативности посттрансляционных модификаций для каждой молекулы иммуноглобулина, а также различных сайт-специфичных изменений (окисление, деамидирование, изомеризация и др.) в процессе производства и хранения [2].

Практически каждая модификация в структуре антитела оказывает влияние на его фармакологические свойства: например, изомеризация аспарагино-

вой кислоты в CDR-участке снижает способность иммуноглобулина связываться с эпитопом антигена, а профиль гликозилирования может способствовать ускоренному выведению молекулы из организма или избыточной иммуногенности препарата [3].

Одним из способов оценки гетерогенности молекул антител в лекарственных препаратах является определение соотношения заряженных форм. Данный метод, активно используемый в рамках ортогонального подхода, основан на прямом или косвенном влиянии многих модификаций в структуре молекулы на значение ее изоэлектрической точки. Таким образом, используя метод ионообменной хроматографии или изоэлектрического фокусирования, можно разделить все имеющиеся структурные варианты молекул на группы и, собрав статистику для серий, используемых в клинических исследованиях, стандартизовать их соотношение [4].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kinch M. S., Kraft Z., Schwartz T. Monoclonal antibodies: Trends in therapeutic success and commercial focus. *Drug Discovery Today*. 2023;28(1):103415 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103415>
2. Liu H., Gaza-Bulseco G., Faldu D., Chumsae C., Sun J. Heterogeneity of Monoclonal Antibodies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;97(7):2426–2447. <https://doi.org/10.1002/jps.21180>
3. Houde D., Peng Y., Berkowitz S. A., Engen J. R. Post-translational modifications differentially affect IgG1 conformation and receptor binding. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2010;9(8):1716–1728. <https://doi.org/10.1074/mcp.m900540-mcp200>
4. Liu H., Ren W., Zong L., Zhang J., Wang Y. Characterization of recombinant monoclonal antibody charge variants using WCX chromatography, icIEF and LC-MS/MS. *Analytical Biochemistry*. 2019;564–565:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.10.002>

NOSE-TO-BRAIN-ДОСТАВКА РИБАВИРИНА: ДИЗАЙН, ХАРАКТЕРИСТИКА И IN-VITRO-ОЦЕНКА СТИМУЛОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

И. Б. Михел, Е. О. Бахрушина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

NOSE-TO-BRAIN DELIVERY OF RIBAVIRIN: DESIGN, CHARACTERIZATION AND IN VITRO EVALUATION OF STIMULI-RESPONSIVE SYSTEMS

I. B. Mikhel, E. O. Bakhrushina

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

Рибавирин является изученной противовирусной молекулой, широко применяемой по всему миру для терапии хронического гепатита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами *Herpes simplex* 1 и 2 типов в составе комплексной терапии. С начала 2000-х изучается способность рибавирина ингибировать эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E) и подавлять рост опухолей. К 2025 году сформировалась достаточно обширная доказательная база клинических случаев и организованных исследований, посвященных изучению противоопухолевой активности рибавирина, в том числе в лечении злокачественных новообразований головного мозга [1–3].

Доставка рибавирина из носа в мозг (nose-to-brain) по обонятельному и тройничному нервам – актуальная перспектива для лечения опухолей головного мозга. Прямая доставка, минуя ГЭБ, обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества без превышения дозы АФС [4]. Однако мукоцилиарный клиренс быстро удаляет препарат со слизистой, снижая эффективность терапии. Оптимальным решением для увеличения биодоступности является разработка стимулочувствительных (*in situ*) систем, способных к фазовому переходу в гелеобразное состояние под действием стимулов носовой полости. Правильное планирование исследования имеет решающее значение для разработки лекарств, поскольку ошибки в дизайне замедляют процесс и увеличивают затраты. Концепция Quality by Design (QbD) решает эту проблему, предлагая системный подход к планированию эксперимента и оценке рисков, в отличие от традиционного однофакторного анализа [5, 6].

По результатам анализа литературы наиболее оптимальными стимулами гелеобразования для назальных *in-situ*-систем являются температура, pH и ионный состав секрета. Другие стимулочувствительные системы (фазоинверсионные, влагоактивизируемые, фоточувствительные и ферментактивируемые) неприменимы для эксплуатации в технологии интраназальных форм ввиду высокой вероятности токсичности и сниженной селективности к физиологическим условиям носовой полости [5].

В рамках настоящего исследования основной целью является создание стимулочувствительной системы для интраназального введения рибавирина, обеспечивающей улучшенные биофармацевтические показатели.

Для проведения испытаний использовались *in-situ*-полимеры с различными стимулами гелеобразования – термореверсивные, ионоселективные и pH-чувствительные. В дополнение к ведущему полимеру в композиции добавлялись мукоадгезивные полимеры и пенетраторы, способные повысить биодоступность препарата.

Анализ разработанных составов проводился по следующим критическим параметрам качества: стимулочувствительности, pH, температуре гелеобразо-

вания, pH гелеобразования, реологическим характеристикам, характеру распыления. Тест растворения проводился с наилучшими композициями. После проведения всех *in-vitro*-испытаний разработанная композиция была отправлена на анализ цитотоксичности и фармакокинетики на животных моделях.

Исследования показали, что для дальнейших испытаний *in vivo* лучше всего подходят составы на основе ионоселективных полимеров. Оптимальные результаты продемонстрировала геллановая камедь (0,5 %), однако добавление полоксамера 124 (2 %) улучшило показатели качества матрицы на 15–20 %. Альтернативный состав с геллановой камедью (0,5 %) и фосфатным буфером (15 %) также показал хорошие результаты, улучшив все параметры на 13 %. Для последующего анализа *in vivo* на крысах была выбрана наиболее эффективная комбинация геллановой камеди и полоксамера 124. Доклинические испытания подтвердили наличие механизма транспорта «нос – мозг»: рибавирин концентрировался в обонятельной луковице и головном мозге. Пиковая концентрация в этих областях достигалась через 5 часов после интраназального введения, при этом в плазме крови она была значительно ниже.

Таким образом, была создана стимулочувствительная система, которая повышает биодоступность рибавирина при введении через нос. Исследования *in vitro* и *in vivo* доказали, что разработанная матрица эффективно доставляет активное вещество из носовой полости в головной мозг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witkowski J. T., Robins R. K., Sidwell R. W., Simon L. N. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972;15(11):1150–1154. <https://doi.org/10.1021/jm00281a014>
2. Volpin F., Casaos J., Sesen J., Mangraviti A., Choi J., Gorelick N., Frikeche J., Lott T., Felder R., Scotland S. J., Eisinger-Mathason T. S. K., Brem H., Tyler B., Skuli N. Use of an anti-viral drug, Ribavirin, as an anti-glioblastoma therapeutic. *Oncogene*. 2017;36(21):3037–3047. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.457>
3. Casaos J., Huq S., Lott T., Felder R., Choi J., Gorelick N., Peters M., Xia Y., Maxwell R., Zhao T., Ji C., Simon T., Sesen J., Scotland S. J., Kast R. E., Rubens J., Raabe E., Eberhart C. G., Jackson E. M., Brem H., Tyler B., Skuli N. Ribavirin as a potential therapeutic for atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Oncotarget*. 2018;9(8):8054–8067. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23883>
4. Colombo G., Lorenzini L., Zironi E., Galligioni V., Sonvico F., Balducci A. G., Pagliuca G., Giuliani A., Calzà L., Scagliarini A. Brain distribution of ribavirin after intranasal administration. *Antiviral Research*. 2011;92(3):408–414. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.09.012>
5. Bakhrushina E. O., Demina N. B., Shumkova M. M., Rodyuk P. S., Shulikina D. S., Krasnyuk I. I. In situ Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main

Pharmaceutical Aspects of Development (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–63. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63>

6. Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Андреева П. И., Флисюк Е. В., Дзюба А. С. Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двух-компонентных суппозиторий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):142–149. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149> [Smekhova I. E., Shigarova L. V., Andreeva P. I., Flisyuk E. V., Dzyuba A. S. Application of Quality-by-Design Approach to Justify the Composition and Technology of Two-component Suppositories. *Drug development & registration*. 2022;11(4):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149>]

IN-SILICO-МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА BRYONIA ALBA L. КАК НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ЮЖНОГО КАЗАХСТАНА

**Ж. Мусабеков¹, С. Ордабаева¹,
А. Серикбаева¹, Р. Шанмугам²**

¹ Акционерное общество «Южно-Казахстанская медицинская академия» (АО «ЮКМА»). 160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, д. 1, стр. 1

² TIFAC CORE, фармацевтического колледжа JSS. 120000, Индия, Ути

IN SILICO MODELING OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF BRYONIA ALBA L. AS A NEW MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL OF SOUTHERN KAZAKHSTAN

**Zh. Musabekov¹, S. Ordabaeva¹,
A. Serikbaeva¹, R. Shanmugam²**

¹ Joint Stock Company. «South Kazakhstan Medical Academy» (SKMA). 1/1, Al-Farabi pl., Shymkent, 160019, Republic of Kazakhstan

² TIFAC-CORE in Herbal Drugs, JSS College of Pharmacy. Ooty, 120000, India

Введение. Современный поиск новых лекарственных средств активно опирается на природные источники биологически активных соединений. Одним из перспективных объектов является *Bryonia Alba* – традиционное лекарственное растение семейства *Cucurbitaceae*. Фармакологическая ценность растения во многом связана с присутствием тритерпеновых соединений, в частности кукурбитаценов, обладающих антиоксидантной, цитотоксической, антипролиферативной и гипогликемической активностью. Однако молекулярные механизмы действия кукурбитацина I, одного из наиболее биологически активных представителей этого класса, остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: молекулярное моделирование взаимодействия кукурбитацина I с ключевыми белковыми мишенями, ассоциированными с метаболическими, воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Структура лиганда – кукурбитацина I – была получена из базы PubChem и оптимизирована с использованием модуля LigPrep (Schrödinger). В качестве потенциальных терапевтических мишеней выбраны:

- PPAR-γ (PDB ID: 2PRG) – регулятор глюкозного и липидного обмена, ключевой при сахарном диабете 2 типа;
- COX-2 (PDB ID: 5F1A) – основной фермент воспалительного каскада;
- EGFR (PDB ID: 1M17) – рецептор тирозинкиназы, вовлеченный в канцерогенез, особенно немелкоклеточного рака легкого;
- 4OBE – белок, ассоциированный с развитием колоректального рака.

Белковые структуры предварительно подготовлены в Maestro Protein Preparation Wizard: удалены не связанные молекулы воды, добавлены атомы водорода, оптимизированы протонные состояния при pH 7,4 и выполнена энергетическая минимизация (OPLS_2005). Молекулярный докинг проведен с использованием программы Glide (Schrödinger) с расчетом энергий связывания методом MM-GBSA для оценки термодинамической устойчивости комплексов.

Результаты и обсуждение. Кукурбитацин I продемонстрировал высокое сродство ко всем исследуемым мишеням, что подтверждается значительными отрицательными значениями свободной энергии связывания.

PPAR-γ: высокий GlideScore и благоприятная ΔG_{bind} указывают на выраженный агонистный потенциал, что позволяет рассматривать соединение как перспективного кандидата для разработки антидиабетических средств.

COX-2: энергия связывания (≈–55 ккал/моль) и наличие стабильных водородных и гидрофобных контактов свидетельствуют о возможной противовоспалительной активности.

EGFR: отрицательные значения ΔG_{bind} ниже –60 ккал/моль и множественные водородные взаимодействия с критическими аминокислотами активного центра подтверждают потенциальную роль кукурбитацина I как ингибитора тирозинкиназы.

4OBE: низкая энергия комплекса и наличие π-π-стекинг-взаимодействий предполагают возможный антипролиферативный эффект в отношении клеток колоректального рака.

Следует отметить, что *in-silico*-методы дают предварительную оценку и требуют последующей верификации на клеточных и животных моделях. Однако уже на данном этапе очевидна целесообразность углубленного фармакологического изучения кукурбитацина I, а также стандартизации растительного сырья *Bryonia alba* как источника этого соединения.

Заключение. Полученные результаты указывают на многоцелевую фармакологическую активность кукурбитацина I. Высокое сродство к рецептору PPAR-γ открывает перспективы его применения в терапии метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета 2 типа. Сильное связывание с COX-2 и EGFR свидетельствует о потенциальном противовоспалительном и противоопухолевом действии, что соответствует литературным данным о цитотоксичности кукурбитацинов. Мультиобъектность взаимодействий позволяет рассматривать данное соединение как прототип для разработки лекарственных средств широкого спектра действия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ielciu I., Fr  d  rich M., Hanganu D., Angenot L., Olah N.-K., Ledoux A., Cri  an G., P  ltinean R. Flavonoid Analysis and Antioxidant Activities of the *Bryonia alba* L. Aerial Parts. *Antioxidants*. 2019;8(4):108. <https://doi.org/10.3390/antiox8040108>
2. Baek N.-I., Lee D.W., Lee Y.H. Cytotoxic constituents from the roots of *Bryonia Alba*. *Natural Product Sciences*. 1995;1:43–49.
3. Singh R., Rajasree Ph., Chelladurai S. Screening for anti-diabetic activity of the ethanolic extract of *Bryonia alba* roots. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2012;2(3):210–215.

ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ И АТТЕСТАЦИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА А В ПРЕПАРАТАХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А. В. Нечаев, О. Г. Корнилова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND CERTIFICATION OF A PHARMACOPEIAL REFERENCE STANDARD FOR THE DETERMINATION OF IMMUNOGLOBULIN A CONTENT IN HUMAN IMMUNOGLOBULINS FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

A. V. Nechaev, O. G. Kornilova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Действующим веществом препаратов иммуноглобулинов человека (ИГЧ) являются иммуноглобулины G (IgG), выделенные из пула плазмы крови более чем 1000 здоровых доноров. При производстве препаратов ИГЧ велика вероятность выделения, помимо IgG, других белковых составляющих плазмы, например фракции иммуноглобулина A (IgA), присутствие которой может стать причиной развития нежелательных реакций со стороны иммунной системы [1], на основе прогнозирования которых оценивают содержание примеси IgA фармакопейными методами – методом кинетической нефелометрии (КН), радиальной иммунодиффузии (РИД) и иммуноферментного анализа (ИФА)¹.

При испытании препаратов ИГЧ необходимо применение стандартных образцов. Нами разработан и аттестован фармакопейный стандартный образец (ФСО) для определения содержания IgA в препаратах ИГЧ, который включен в реестр ФСО ГФ РФ под названием «Стандартный образец содержания иммуноглобулинов класса A (IgA)» и предназначен для стандартизации методов оценки содержания примеси IgA в парентеральных препаратах ИГЧ. Значение аттестованной характеристики ФСО по IgA – 1,98 мг/мл.

Таким образом, разработанный и аттестованный нами ФСО может использоваться для количественного определения содержания примеси IgA в препаратах ИГЧ методами РИД и ИФА. Для метода КН применяют автоматизированные аналитические системы и соответствующие статистические программы расчета, при этом разработанный ФСО может использоваться для его внутрилабораторного контроля [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Esmaeilzadeh H., Askarisarvestani A., Hosseini N., Samimi S., Shafiei A., Mahdavian S. A., Eslami N., Chavoshzadeh Z., Fallahi M., Khakbazanfard N., Sadeghi Shabestari M., Aleyasin S., Nabavizadeh S. H., Cheraghi T., Kalantari A., Ahmadiashar A., Safari M., Eslamian M. H., Molatefi R., Shirkani A., Heidarzadeh Arani M., Tavakol M., Bemanian M. H., Arshi S., Nabavi M., Shokri S., Shahhosseini B., Mortazavi N., Nakhaei P., Nazari F., Fallahpour M., Ahan-chian H., Moazzen N., Khoshkhui M., Vosughi Motlagh A., Aghamohammadi A., Abolhassani H., Yazdani R., Rezaei N. Adverse reactions in a large cohort of patients with in-born errors of immunity receiving intravenous immunoglobulin. *Clinical Immunology*. 2021;230:108826. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108826>
2. Нечаев А. В., Кудашева Э. Ю., Постнова Е. Л., Волкова Р. А., Фадейкина О. В., Борисевич И. В., Мовсесянц А. А. Особенности разработки, аттестации и применения

¹ ОФС.1.8.2.0012.18. Количественное определение содержания иммуноглобулинов классов G, M и A в препаратах иммуноглобулинов человека. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-8/1-8-2/kolichestvennoe-opredelenie-soderzhaniya-immunoglobulinov-klassov-g-m-i-a-v-preparatakh-immunoglobul/> Ссылка активна на 02.08.2026.

фармакопейного стандартного образца содержания иммуноглобулинов класса А в препаратах иммуноглобулинов человека для парентерального применения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3–1):443–451. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-443-451>

3. Кудашева Э. Ю., Нечаев А. В., Лешина С. А., Волкова Р. А., Клепикова А. Г. Композиция для определения содержания иммуноглобулинов IgA в лекарственных препаратах. Патент РФ на изобретение № 2794887; 2023. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2794887C1/ru> Ссылка активна на 02.08.2026.

REFERENCES

1. Esmaeilzadeh H., Askarisarvestani A., Hosseini N., Samimi S., Shafiei A., Mahdavian S. A., Eslami N., Chavoshzadeh Z., Fallahi M., Khakbazzanfard N., Sadeghi Shabestari M., Aleyasin S., Nabavizadeh S. H., Cheraghi T., Kalantari A., Ahmadiashar A., Safari M., Eslamian M. H., Molatefi R., Shirkani A., Heidarzadeh Arani M., Tavakol M., Bemanian M. H., Arshi S., Nabavi M., Shokri S., Shahhosseini B., Mortazavi N., Nakhaei P., Nazari F., Fallahpour M., Ahan-chian H., Moazzen N., Khoshkhui M., Vosughi Motlagh A., Aghamohammadi A., Abolhassani H., Yazdani R., Rezaei N. Adverse reactions in a large cohort of patients with in-born errors of immunity receiving intravenous immunoglobulin. *Clinical Immunology*. 2021;230:108826. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108826>
2. Nechaev A. V., Kudasheva E. Yu., Postnova E. L., Volkova R. A., Fadeikina O. V., Borisevich I. V., Movsesyants A. A. Development, certification, and use of a pharmacopoeial standard for the content of immunoglobulin A in human immunoglobulins for parenteral administration. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3–1):443–451. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-443-451>
3. Kudasheva E. Yu., Nechaev A. V., Leshina S. A., Volkova R. A., Klepikova A. G. Composition for determining the content of IgA immunoglobulins in medicinal products. Patent RUS No. 2794887; 2023 (In Russ.). Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2794887C1/ru> Accessed: 02.08.2026. (In Russ.)

ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Ю. А. Павлова, Н. А. Дьякова, А. И. Сливкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

FEATURES OF THE COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF MEDICINAL PLANTS OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT

Yu. A. Pavlova, N. A. Dyakova, A. I. Slivkin

Voronezh State University (VSU). 1, Universitetskaya ploshchad', Voronezh, 394018, Russia

Биосинтез биологически активных веществ (БАВ), включая эфирные масла (ЭМ), представляет собой сложный физиолого-биохимический процесс, находящийся под значительным влиянием экзогенных факторов [1]. Качественный и количественный состав ЭМ характеризуется высокой вариабельностью и зависит от комплекса факторов: видовой и популяционной специфики растения, фенологической фазы, географического происхождения, климатических условий, элементного состава почв и уровня антропогенной нагрузки. **Цель исследования** – сравнительное изучение качественного и количественного состава ЭМ в травах тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) и полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), произрастающих в различных экотопах Ростовской области с градиентом антропогенной нагрузки.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) заготавливали в фенофазу массового цветения производящих растений. Отбор проб проводили на разном удалении (0, 100, 200, 300 м) от источников загрязнения: автомагистралей, железной дороги, крупного агропромышленного предприятия. Контрольные образцы взяты с фоновой территории. ЭМ получали методом гидродистилляции. Исследование компонентного профиля ЭМ выполнено с применением комплекса Agilent Technologies 7890B GC System.

Максимальное содержание ЭМ зафиксировано в контрольных (фоновых) образцах (0,44 % для полыни горькой травы и 0,43 % для тысячелистника обыкновенного травы), минимальные показатели (0,17–0,22 %) – в зонах непосредственного воздействия автотранспорта и промышленного предприятия. Прослежена тенденция к увеличению выхода ЭМ по мере увеличения дистанции от дорог. Это связано с адаптационной реакцией растений: в стрессовых условиях (уплотненные почвы, перегрев) усиливается испарение ЭМ для терморегуляции, что снижает их остаточное содержание в сырье. Образцы, произрастающие в условиях интенсивной техногенной нагрузки, демонстрировали обедненный компонентный профиль ЭМ. Обнаружены значимые колебания в содержании ключевых БАВ: нерил-(S)-2-метилбутаноата, *n*-цимола, линалилацетатов, кариофиллена, хамазулена и др. Важным результатом стало обнаружение в ЭМ из загрязненных зон ксенобиотика – трис-(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфата, что подтверждает факт аккумуляции атмосферных загрязнителей растениями.

В условиях урбанизированных биотопов отмечена устойчивая тенденция к увеличению относительной доли сесквитерпеновых соединений. Соотношение монотерпены/сесквитерпены менялось: в фоновых условиях – 4:1 (для полыни горькой) и 7:1 (для тысячелистника обыкновенного), а в зонах техногенного прессинга – до 2:1 и 4:1 соответственно. Данный сдвиг интерпретируется как адаптационная реакция растений на стресс (в частности, на повышен-

ную кислотность почв в урбоценозах), которая стимулирует биосинтез более сложных сесквитерпенов по ацетатно-мевалонатному пути.

Межрегиональное сравнение компонентного состава ЭМ с ЛРС Воронежской области [2] показало, что природно-климатические условия (инсоляция) также критически влияют на накопление ЭМ. В более засушливой Ростовской области содержание ЭМ в аналогичных биотопах оказалось в 2–6 раз ниже.

Выявленные закономерности (снижение выхода, обеднение состава, сдвиг в сторону сесквитерпенов, аккумуляция ксенобиотиков) необходимо учитывать при планировании заготовок ЛРС в промышленно развитых регионах. Целенаправленный сбор сырья в биотопах, обеспечивающих максимальное содержание целевых БАВ (например, эвкалиптола или β -мирцена), может стать основой для оптимизации технологических процессов в фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности, позволяя снижать объемы перерабатываемого сырья и затраты на выделение целевых компонентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pavlova Y. A., Dyakova N. A., Vervikina A. A., Slivkin A. I. Features of the Accumulation of Flavonoids in Medicinal Plant Raw Materials of the Synanthropic Flora of Rostov Region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(4):666–671. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03192-0>
2. Дьякова Н. А., Коренская И. М., Сливкин А. И., Гапон С. П. Изучение особенностей количественного и качественного состава эфирного масла травы тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(9):1226–1233. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-37-44> [Dyakova N. A., Korenskaya I. M., Slivkin A. I., Gaponov S. P. Features of Accumulation and Qualitative Composition of the Essential Oil of Common Yarrow Herb from Voronezh Region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(9):1226–1233. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-37-44>]

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭМГПС И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ГИПОКСИИ

Г. А. Плиско, Д. Ю. Ивкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

COMPARATIVE EFFECT OF EMHPS AND ITS DERIVATIVE ON PHYSIOLOGICAL PARAMETERS AND GENE EXPRESSION OF MITOCHONDRIAL COMPLEXES IN THE LIVER OF MICE UNDER CONDITIONS OF CHRONIC INTERMITTENT HYPOXIA

G. A. Plisko, D. Yu. Ivkin

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

Актуальность: Интермиттирующая гипоксия (ИГ) выступает в роли патологического фактора, который индуцирует развитие окислительного стресса, способного, в свою очередь, запускать целый каскад патологических процессов, включающих в себя митохондриальную дисфункцию, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и различные метаболические нарушения. В свете этого поиск и изучение эффективных активных антиоксидантов представляет собой важную и актуальную научную задачу. В данной работе изучали антигипоксические свойства метаболита этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) – этилметилсульфапиридина (ЭМСП) на модели ИГ на мышах. В ранее проведенных работах ЭМСП проявлял антигипоксические и антиоксидантные свойства [1–3].

Материалы и методы. Исследование было проведено на 18 белых аутбредных мышах-самцах. В исследовании было сформировано 3 группы: группа № 1 – контроль, ИГ + физиологический раствор ($n = 6$); группа № 2 – ИГ + ЭМСП в дозе 85 мг/кг ($n = 6$); группа № 3 – ИГ + ЭМГПС (100 мг/кг) ($n = 6$). Введение осуществляли внутривентриально в течение 14 дней параллельно с моделированием ИГ, за 30 мин до ИГ. Моделирование ИГ проводили, помещая животных в мембранный гипоксикатор. Устанавливали режим: содержание кислорода – 6 %, продолжительность гипоксического цикла – 6 часов. Длительность – 14 дней, ежедневно. В начале и в конце исследования проводили оценку динамической нагрузки (тест на силу хвата), измеряли параметры дыхания (в плетизмографе), поведенческие показатели (в тестах «Открытое поле» (ОП) и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию (SpO_2). После эвтаназии у животных всех групп определяли экспрессию генов митохондриальных комплексов в печени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Были выбраны такие гены, как GAPDH – референсный ген; NDUF51 – ген, кодирующий ключевую субъединицу комплекса I (NADH-дегидрогеназа); SDHA – каталитическая субъединица комплекса II (сукцинат-дегидрогеназа); UQCRC2 – структурный компонент комплекса III (цитохром bc_1); COX1 – субъединица комплекса IV (цитохром с-оксидаза).

Результаты. На основании результатов, полученных в ходе исследования, было установлено, что ЭМСП демонстрирует эффективность, сравнимую с ЭМГПС по таким параметрам, как показатели силы хвата, данные плетизмографии, ЧСС и SpO_2 , а также данные, накопленные в ходе проведения тестов ОП и ПКЛ. Результаты ПЦР показали отчетливую тенденцию к усилению экспрессии гена UQCRC2 в обеих исследуемых группах – ЭМСП и ЭМГПС. При этом в группе, где животным вводили ЭМСП, уровень экспрессии был более высоким.

Заключение. Исследуемое соединение ЭМСП проявило протекторные свойства на фоне ИГ, сопоставимые с ЭМГПС, и более выраженную тенденцию экспрессии гена UQCRC2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивкин Д. Ю., Суханов Д. С., Плиско Г. А., Ивкина А. С., Краснова М. В., Титович И. А., Семивеличенко Е. Д., Степанова И. Л., Ильницкий В. П., Карпов А. А., Оковитый С. В., Каршин А. В. Антигипоксическая активность различных солей этилметилгидроксипиридина. *Молекулярная медицина*. 2020;18(4):36–41. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05>
2. Плиско Г. А., Ногаета У. В., Семивеличенко Е. Д., Ивкин Д. Ю., Титович И. А., Флисюк Е. В., Демакова Н. В., Ивкина А. С. Сравнительная эффективность производных этилметилгидроксипиридина сукцината при острой интоксикации тетрахлорметаном. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;2:3–9. <https://doi.org/10.29296/2618723x-2021-02-01>
3. Суханов Д. С., Ивкин Д. Ю., Плиско Г. А., Караваева А. В., Краснова М. В., Поверяева М. А., Карев В. Е., Бунят А. В., Степанова И. Л., Оковитый С. В. Влияние производного 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на течение неалкогольной жировой болезни печени в эксперименте. *Молекулярная медицина*. 2020;18(1):21–26. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-01-04>

REFERENCES

1. Ivkin D. Yu., Sukhanov D. S., Plisko G. A., Ivkina A. S., Krasnova M. V., Titovich I. A., Semivelichenko E. D., Stepanova I. L., Il'nickij V. P., Karpov A. A., Okovityy S. V., Karshin A. V. Antihypoxic activity of various ethylmethylhydroxypyridine salts. *Molecular medicine*. 2020;18(4):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05>
2. Plisko G. A., Nogaeva U. V., Semivelichenko E. D., Ivkin D. Yu., Titovich I. A., Flisyuk E. V., Demakova N. V., Ivkina A. S. Comparative efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate derivatives in acute CCl_4 intoxication. *Laboratory Animals for Science*. 2021;2:3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/2618723x-2021-02-01>
3. Sukhanov D. S., Ivkin D. Yu., Plisko G. A., Karavaeva A. V., Krasnova M. V., Poveryaeva M. A., Karev V. E., Bunyat A. V., Stepanova I. L., Okovityy S. V. Effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine derivative on the course of nonalcoholic fatty liver disease in the experiment. *Molecular medicine*. 2020;18(1):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-01-04>

ЛИСТЬЯ АРОНИИ МИЧУРИНА (*SORBARONIA FALLAX* (С.К. SCHNEID.) С.К. SCHNEID.) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

О. В. Пугачева, О. В. Тринеева, А. И. Сливкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»). 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

SORBARONIA FALLAX (С.К. SCHNEID.) С.К. SCHNEID. LEAVES AS A PROMISING SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

O. V. Pugacheva, O. V. Trineeva, A. I. Slivkin

Voronezh State University (VSU). 1, Universitetskaya ploshchad', Voronezh, 394018, Russia

Арония Мичурина, или рябина черноплодная – культивированный гибрид аронии черноплодной и рябины обыкновенной. Плоды аронии являются достаточно изученными, однако и другие части растения, в частности листья, являются потенциальными источниками уникального комплекса природных биологически активных веществ (БАВ).

В качестве целевых групп БАВ листьев аронии Мичурина были предположены соединения полифенольной природы: флавоноиды, дубильные вещества, антоцианы, для которых разработаны методики количественного определения и исследована динамика их накопления [1, 2].

На основании результатов проведенных исследований оптимальным периодом для заготовки листьев аронии Мичурина является период спелости плодов и начала покраснения листьев, что позволит сохранить БАВ в плодах. При этом содержание их в листьях остается высоким и составляет $3,48 \pm 0,21$ % для флавоноидов (в пересчете на рутин), $8,63 \pm 0,32$ % для дубильных веществ (в пересчете на катехин), $11,62 \pm 0,69$ % для антоцианов (в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид).

На основе листьев аронии Мичурина получены лекарственные формы: отвар (1 : 10), настойка (1 : 5) и экстракт жидкий (1 : 1) [3], для которых проведена оценка фармакологической активности.

С использованием тест-системы инфузорий *Paramecium caudatum* в тесте «Функциональная нагрузка» установлено, что отвар *in vitro* значительно повышает время выживаемости инфузорий при повреждающем воздействии раствора хлорида натрия (максимально на 39,3 %) по сравнению с контрольной пробой при инкубации в течение 24 ч, что свидетельствует о наличии биостимулирующего и мембранопротекторного действия. Таким образом, извлечения из листьев

аронии могут использоваться для получения препаратов капилляропротекторного и антиоксидантного действия [4].

Оценка антимикробной активности спиртосодержащих жидких ЛФ на основе листьев показала, что комплекс БАВ жидкого экстракта проявляет антимикробную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Перспективным следует считать его применение, например, в качестве средства для наружного использования в комплексной терапии и для профилактики воспалительных заболеваний полости рта в виде полосканий или аппликаций [5].

Все вышесказанное подтверждает перспективность использования листьев аронии Мичурина как источника биологически активных веществ для получения лекарственных растительных препаратов на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тринеева О.В., Пугачева О.В. Профиль биологически активных веществ листьев аронии Мичурина, произрастающей в условиях Центрального Черноземья. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(2):48–58. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1715>
2. Пугачева О.В., Тринеева О.В., Панова К.Е. Валидация методики количественного определения антоцианов в аронии Мичурина листьях. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;22(4):214–222. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.4.29>
3. Пугачева О.В., Панова К.Е., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Выбор оптимальной лекарственной формы листьев аронии Мичурина. *Биофармацевтический журнал*. 2023;15(5):3–5. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2023-15-5-3-5>
4. Пугачева О.В., Бузлама А.В., Кузнецов А.Ю., Тринеева О.В. Изучение биостимулирующего действия отвара листьев аронии Мичурина *in vitro* с использованием тест-системы инфузорий *Paramecium caudatum*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):225–241. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1953>
5. Пугачева О.В., Тринеева О.В., Правдивцева О.Е. Оценка антимикробной активности лекарственных форм на основе листьев аронии Мичурина. *Гербарий*. 2025;2(1):29–39. <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2025-2-1-17>

REFERENCES

1. Trineeva O.V., Pugacheva O.V. Profile of biologically active substances of *Aronia mitschurinii* leaves growing in the conditions of the Central Black Earth region. *Drug development & registration*. 2024;13(2):48–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1715>
2. Pugacheva O.V., Trineeva O.V., Panova K.E. Validation of a method for the quantification of antocianins in aronia Michurina leaves. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(4):214–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.4.29>
3. Pugacheva O.V., Panova K.E., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. Selection of the optimal dosage form of *Aronia Michurinii* Leaves. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2023;5:3–5. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2023-15-5-3-5>

4. Pugacheva O.V., Buzlama A.V., Kuznetsov A.Yu., Trineeva O.V. Study of the biostimulating effect of a decoction of Michurin's chokeberry leaves *in vitro* using the *Paramecium caudatum* cilia test system. *Drug development & registration*. 2025;14(2):225–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1953>
5. Pugacheva O.V., Trineeva O.V., Pravdivtseva O.E. Evaluation of antimicrobial activity of dosage forms based on Michurin's chokeberry leaves. *Herbarium*. 2025;2(1):29–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2025-2-1-17>

КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С L-ЛИЗИНОМ

**А. А. Свотин, М. Д. Корочкина,
А.А. Ходячих, Е.А. Кривошеева,
Р. П. Терехов, И. А. Селиванова**

Институт фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета). 119571, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д. 96, корпус 1

COMPOSITIONS OF DIHYDROQUERCETIN WITH L-LYSINE

**A. A. Svotin, M. D. Korochkina,
A.A. Khodyachikh, E.A. Krivosheeva,
R. P. Terekhov, I. A. Selivanova**

A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 96/1, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

Дигидрокверцетин (ДКВ) – флаванол, являющийся основным флавоноидным компонентом левой части древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* Turcz.). Длительное время его рассматривают как перспективный терапевтический агент противовоспалительного и ранозаживляющего действия. Однако возможности применения ДКВ в медицинской практике ограничены низкой растворимостью в воде при комнатной температуре, что затрудняет создание лекарственных препаратов на его основе. Среди методов, позволяющих изменить биофармацевтические характеристики субстанций без изменения исходной структуры, выделяется фазовая модификация. Ранее на примере других соединений класса флавоноидов продемонстрировано повышение растворимости на несколько порядков при использовании в качестве коформеров протеиногенных аминокислот, среди которых представляет интерес L-лизин за счет установленного у него влияния на пролиферацию клеток.

Цель исследования: получить и охарактеризовать физико-химическими и биологическими методами анализа кокристаллы или коаморфы на основе ДКВ и L-лизина.

Материалы и методы. В ходе работы использовали трансляционную модель исследования (рисунок 1). Супрамолекулярный синтез осуществляли методом сухого гриндинга с последующей лиофильной сушкой водного раствора или отжигом на полиэтиленовой подложке.

Полученные объекты охарактеризовывали комплексом методов, включающим физико-химические (рентгенографические, спектральные и термические), визуальные (сканирующая электронная микроскопия) и биологические (оценка цитотоксичности и ранозаживляющей активности) с последующей разработкой методик качественного и количественного анализа компонентов полученных модификаций.

Результаты. На фундаментальном этапе проведена оптимизация условий супрамолекулярного синтеза и описана морфология продуктов: лиофилизаты

характеризовались мезопористой структурой, а пленки – стеклообразной поверхностью.

На трансляционном этапе установлено стабильное при хранении аморфное строение твердой фазы синтезированных объектов. Для пленчатой формы обнаружен эффект стеклования при 63 °С. Спектральными методами анализа доказано отсутствие изменения исходного молекулярного строения флавоноида в процессе модификации, что вместе с данными рентгеновского анализа позволяет считать полученные объекты коаморфами.

Для трансляции результатов в прикладную плоскость разработаны и валидированы методики контроля качественного и количественного состава компонентов композиций. С их применением установлено повышение растворимости до категории «очень легко растворим» в соответствии с Фармакопеей

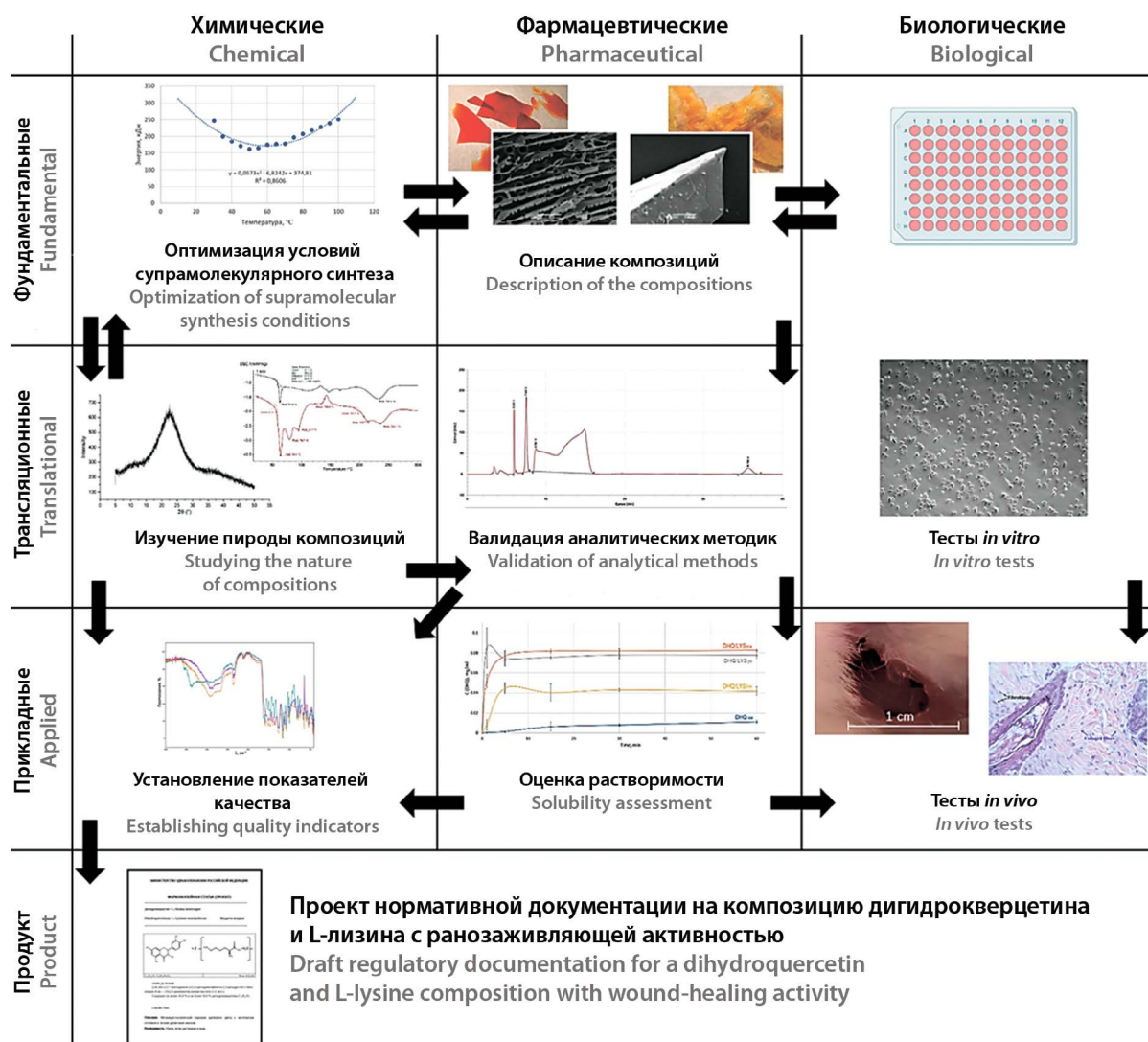


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Трансляционная модель эксперимента
Figure 1. Translational experimental model

ЕАЭС, а также повышенная скорость растворения для лиофилизата, составившая $84,9 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, связанная с большой удельной площадью поверхности полученной модификации.

Заключение. Полученные результаты могут стать основой разработки противоопухолевого фитопрепарата на основе ДКВ.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА ПЕМБРОЛИЗУМАБА

А. А. Семусева

Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики». 117149, Россия, г. Москва, ул. Симферопольский бульвар, д. 8

APPLICATION OF ENZYME IMMUNOASSAY FOR PHARMACOKINETIC STUDIES OF THE MONOCLONAL ANTIBODY PEMBROLIZUMAB

A. A. Semuseva

Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopol Boulevard, Moscow, 117149, Russia

В условиях геополитических вызовов и ухода ряда иностранных производителей с российского фармацевтического рынка реализуется стратегия, направленная на повышение доступности качественных отечественных биоаналогов. Ключевыми задачами при выводе биосимиляров моноклональных антител на фармацевтический рынок являются доказанная биоэквивалентность и безопасность. В рамках проведенного исследования был разработан подход к выбору тест-системы, ее адаптации под условия исследования (узкий аналитический диапазон), проведена частичная валидация. Подтверждена пригодность выбранной тест-системы ИФА для проведения исследования фармакокинетики пембролизумаба.

Самым распространенным и предпочтительным подходом к детектированию моноклональных антител в биологических образцах является использование тест-систем ИФА. Для надлежащего выполнения исследований необходимо проводить оценку пригодности используемого метода. Проведение частичной валидации с последующей оценкой валидационных параметров позволяет выполнять исследования на высоком уровне.

Ввиду растущего спроса на получение своевременной и доступной помощи пациентам остро стоит вопрос о выводе на отечественный фармацевтический рынок препаратов-аналогов. Для реализации стратегии особенно важен грамотный подход к выбору аналитического метода, подбору тест-систем для проведения исследований биоэквивалентности.

В рамках исследования была проведена оценка пригодности тест-системы для проведения фармакокинетических исследований моноклональных антител. Валидационные работы проводились в соответствии с требованиями решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85, что позволило обеспечить достоверность и надежность получаемых результатов.

Для проведения этапа апробации была выбрана тест-система ИФА «KRIBIOLISA™ Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ELISA» (Krishgen BioSystems, Индия). По результатам успешной апробации было принято решение о проведении частичной валидации в рамках 6 циклов.

Калибровочная кривая, правильность, прецизионность

Приготовление калибровочных образцов, образцов контроля качества для оценки калибровочной кривой, правильности и прецизионности проводили согласно инструкции к тест-системе. Несоответствия критериям приемлемости оцениваемых валидационных параметров в рамках циклов № 1–6 не наблюдалось.

Линейность разведения образцов

Анализировались модельные образцы, в состав которых входил разбавленный пул интактной сыворотки крови и исследуемый препарат, содержащий пембролизумаб. Концентрация пембролизумаба в модельных образцах до разведения превышала уровень верхнего количественного определения.

В результате проведения валидационного цикла была доказана возможность разведения образцов в 1500, 1000, 800, 600, 500, 400, 300, 200, 100 раз.

Стабильность

Был проведен анализ свежеприготовленных образцов контроля качества с содержанием пембролизумаба на низком и высоком уровнях, подтверждена краткосрочная стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре; краткосрочная стабильность в течение 6 дней при температуре 2–8 °С; стабильность при трехкратной заморозке-разморозке; промежуточная долгосрочная стабильность (ДС) в течение не менее 9 дней; ДС в течение не менее 245 дней. Оценка ДС, а также стабильности при трехкратной заморозке-разморозке проводилась в рамках трех температурных диапазонов: от –25 до –15 °С, от –50 до –35 °С, от –86 до –65 °С.

В ходе проведения исследовательской работы был разработан подход к выбору тест-системы для проведения фармакокинетических исследований моноклональных антител. Результаты проведения частичной валидации тест-системы ИФА для определения пембролизумаба в сыворотке крови человека подтверждают ее пригодность для проведения исследований фармакокинетики.

**ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН –
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4****Е. М. Сухова¹, Д. А. Мануков¹, К. Бергел¹,
А. В. Веселовский², Р. П. Терехов¹,
И. А. Селиванова¹**¹ Институт фармации им. А. П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета). 119571, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д. 96, корпус 1² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» (ИБМХ). 119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8**DIHYDROQUERCETIN
AS A POTENTIAL INHIBITOR OF DPP-4****E. M. Sukhova¹, D. A. Manukov¹, K. Bergel¹,
A. V. Veselovsky², R. P. Terekhov¹,
I. A. Selivanova¹**¹ A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 96/1, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia² The V.N. Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). 10/8, Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) – гомодимерный гликопротеин, является мембранным белком II типа и обеспечивает деградацию инкретинов, например глюкагоноподобного пептида-1, снижая их эффект: уменьшается стимуляция выработки инсулина и подавляется синтез глюкагона поджелудочной железой, вызывая гипергликемию. Поэтому данный фермент представляет интерес в качестве мишени для разработки лекарственных препаратов против ожирения и сахарного диабета II типа. Существующие на данный момент синтетические ингибиторы ДПП-4 характеризуются высокой токсичностью. Возможной альтернативой может стать флаванол дигидрокверцетин (ДКВ). Однако в структуре молекулы данного флавоноида содержатся два центра хиральности. Поэтому существуют четыре стереоизомера ДКВ, которые могут проявлять различное сродство к биологическим мишеням.

Цель исследования: оценить влияние конфигурации центров хиральности ДКВ на его аффинность (ΔG) по отношению к ДПП-4.

Материалы и методы. Построение структур энантиомеров ДКВ с учетом возможной ионизации и конформационный поиск осуществили с использованием MarvinBeans (v. 5.2.4), оптимизацию проводили в Avogadro (v. 1.2.0).

В качестве модели ДПП-4 использовали структуру с ингибитором N7F с разрешением 1,62 Å (PDB ID: 4A5S). Предподготовку макромолекулы, включающую

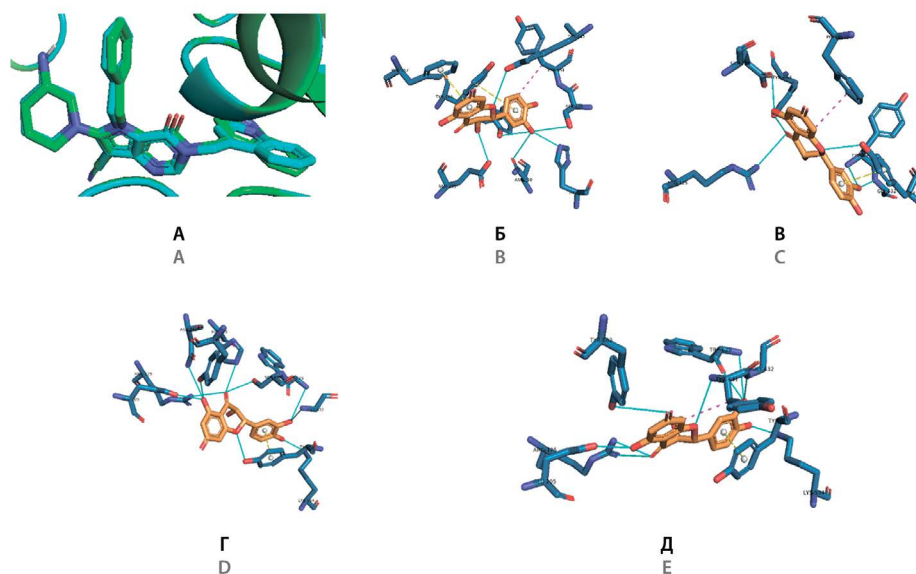


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Результаты докинга:

A – суперпозиция исходного лиганда (зеленый) и результата (голубой) редокинга N7F; **B** – 2R,3R-ДКВ; **C** – 2S,3S-ДКВ; **D** – 2S,3R-ДКВ; **E** – 2R,3S-ДКВ

Figure 1. Docking results:

A – superposition of the original ligand (green) and the N7F re-docking result (blue); **B** – 2R,3R-DKV; **C** – 2S,3S-DKV; **D** – 2S,3R-DKV; **E** – 2R,3S-DKV

добавление недостающих атомов и удаление молекул воды и лигандов, выполняли с помощью PyMol (v. 2.4.0).

Докинг проводили с использованием AutoDock Vina (v. 1.5.6) в 8-кратной повторности. Рассчитанный метод валидировали путем редокинга исходного лиганда. Результаты представлены как среднее значение ΔG и доверительный интервал, $\alpha = 0,05$.

Результаты. В ходе редокинга N7F $\Delta G_{\min} = -11,2$ кДж/моль, RMSD = 1,288 ($\leq 2,5$), что свидетельствует о релевантности итогов моделирования.

Согласно результатам докинга, ионизированные формы ДКВ характеризуются большей аффинностью к ДПП-4. На рисунке 1 представлены результаты докинга исследованных соединений и их взаимодействия с активным центром ДПП-4. Величина $\Delta G_{\min}$ для 2R,3R-, 2S,3S-, 2S,3R- и 2R,3S-энантиомера составила $-8,078 \pm 0,145$, $-8,078 \pm 0,063$, $-8,156 \pm 0,154$ и $-8,144 \pm 0,139$ кДж/моль соответственно. Отмечена хорошая воспроизводимость данных: значение RMSD варьировало от 0,791 до 1,617.

Таким образом, продемонстрирована возможность взаимодействия ДКВ с активным центром ДПП-4. Можно отметить, что *цис*-диастереомеры характеризовались большей аффинностью, чем *транс*-изомеры.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для создания антигипергликемических и анорексигенных лекарственных препаратов на основе ДКВ.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-00071, <https://rscf.ru/project/25-75-00071/>

ОТ МЕТОДИКИ К МЕТРОЛОГИЧЕСКОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ: РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФТИВАЗИДА МЕТОДОМ ВЭЖХ С ОЦЕНКОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ

А. А. Турундаева, Е. А. Мамашина,
Н. Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

FROM METHODOLOGY TO METROLOGICAL SUPPORT: DEVELOPMENT OF A QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR FTIVAZIDE BY HPLC WITH MEASUREMENT UNCERTAINTY EVALUATION

А. А. Turundaeva, E. A. Mamashina,
N. D. Bunyatyan

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Длительность лечения туберкулеза и риск развития резистентности делают критически важным применение эффективных лекарственных средств. ВОЗ признает изониазид стандартным препаратом для терапии [1], однако в ряде стран, включая Российскую Федерацию, допустимо применение фтивазида [2].

Монография на субстанцию фтивазида моногидрата включена в Государственную фармакопею РФ XV, количественное определение (КО) проводится с применением метода неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты в присутствии индикатора – 0,1 % раствора кристаллического фиолетового¹. Описанный способ является трудоемким, а также требует получения лицензии на работу с уксусным ангидридом.

Разработана методика КО фтивазида методом ВЭЖХ. Пригодность методики подтверждена валидацией по следующим характеристикам: специфичности, линейности, правильности, прецизионности, робастности. Разработанная методика является быстрым, селективным, высокочувствительным способом КО фтивазида [3].

Особенностью исследования является интеграция в процесс валидации расчета неопределенности измерений.

В ходе исследования оценены вклады всех факторов, влияющих на результат: вариабельности при пробоподготовке и работе хроматографического оборудования, неопределенности, вносимой стандартным образцом и работой оператора² [4].

Полученная модель расчета неопределенности измерений позволяет оценить влияние внешних факторов на результат и оптимизировать методику на этапе разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Пересмотренная редакция 2022 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2024. 133 с.
2. Перельман М. И., ред. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 512 с.
3. Высочанская О. Н., Турундаева А. А., Кулешова С. И., Симонова Е. П. Количественное определение фтивазида методом ВЭЖХ. Оценка неопределенности методики. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(8):54–59. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-8-54-59>

¹ ФС.2.1.0347 Фтивазид моногидрат. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/ftivazid-monogidrat/?sphrase_id=2434623 Ссылка активна на 02.08.2026.

² Evaluation of Measurement Uncertainty – Annex 1: Bottom-up approach – Annex 1.3 Estimation of the measurement uncertainty for assay using HPLC method PA/PH/OMCL (18) 148 R2 CORR. Available at: <https://www.edqm.eu/en/quality-management-qm-documents> Accessed: 10.12.2025.

REFERENCES

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. 133 p. (In Russ.)
2. Perelman M. I., editor. Phthisiology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 512 p. (In Russ.)
3. Vysochanskaya O. N., Turundaeva A. A., Kuleshova S. I., Simonova E. P. Quantitative HPLC determination of Ftivazid. Evaluation of the measurement uncertainty. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(8):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-8-54-59>

ПРОБЛЕМАТИКА КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В. С. Шуракова, И. И. Тернинко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

INTEGRATED ANALYSIS OF PLANT-BASED BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

V. S. Shurakova, I. I. Terninko

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

Современная фитохимия и фармацевтический анализ сталкиваются с фундаментальной проблемой, связанной с комплексным фитохимическим характером лекарственного растительного сырья (ЛРС). Ретроспективный анализ литературы показывает, что традиционная этномедицина многих стран использовала растительные лекарственные препараты (РЛП) именно с комбинированной формулой, что обеспечивало суммарный фармакологический эффект и снижало количество негативных реакций, но исследование механизма действия таких продуктов затруднено из-за сложности в понимании синергизма биологически активных веществ (БАВ) [1].

При анализе частных фармакопейных статей (ФС) на ЛРС Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания была проведена систематизация целевых групп БАВ, по которым проводят стандартизацию, и метода для их анализа. Из 41 наименования ФС на ЛРС были выявлены определенные тренды на стандартизацию растительного сырья: ГФ РФ XV издания демонстрирует сочетание традиционных (спектрофотометрия, титриметрия) и современ-

ных (высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ, и газовая хроматография, ГХ) методов анализа, адаптированных под конкретные группы действующих веществ. Также стоит обратить внимание, что в действующем издании ГФ РФ стандартизация только 4 видов ЛРС – *Eucalypti viminalis folia*, *Achilleae millefolii herba*, *Salviae officinalis folia*, *Rosae fructus* – проводится по более чем одной группе БАВ. Необходимость изменения традиционного подхода к стандартизации ЛРС в сторону расширения профиля анализируемых компонентов отмечали и на XXV международном съезде «Фитофарм» (г. Санкт-Петербург, 8–10 октября 2025).

Основной проблемой комплексного анализа БАВ в ЛРС в рамках одной методики являются различные пути биосинтеза и, как следствие, структура и физико-химические характеристики различных классов. Так, соединения, образованные по фенилпропаноидному пути (шикиматы), являются преимущественно высоко- и среднеполярными [2], тогда как по мевалоновому пути (ацетаты) образуются вещества с липофильной структурой [3]. Однако зачастую растительные объекты накапливают в равной степени вещества различных биосинтетических путей, что обуславливает необходимость комплексной стандартизации, но различные физико-химические характеристики существенно затрудняют совместный анализ в рамках одной методики, а иногда делают его невозможным. Использование же различных методик для стандартизации одного растительного объекта – ЛРС или РЛП – приводит к значительным ресурсным (временным и экономическим) затратам.

Следовательно, важной фитоаналитической задачей является необходимость нивелирования несовершенства в подходах к стандартизации ЛРС и РЛП и разработка пула аналитических методик для комплексной оценки растительных объектов для оптимизации ресурсных затрат. С этой целью на этапе как первичного скрининга, так и последующей стандартизации нами будет проведен подбор оптимальных способов пробоподготовки сырья и хроматографических условий для совместного определения групп БАВ различных биосинтетических путей (гидроксикоричные кислоты и тритерпеновые сапонины, флавоноиды и стероидные сапонины), после чего будет дана оценка возможности проведения комплексной оценки растительного сырья и алгоритмизация предложенного подхода путем создания дерева принятия решений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meng Y., Wang N., Zhou L., Wang Q., Liu Y., Hu S. The synergistic mechanism of total saponins and flavonoids in Notoginseng–Safflower pair against myocardial ischemia uncovered by an integrated metabolomics strategy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020;130:110574.

2. Liu W., Feng Y., Yu S., Fan Z., Li X., Li J., Yin H. The flavonoid biosynthesis network in plants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12824. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>
3. Thimmappa R., Geisler K., Louveau T., O'Maille P., Osbourn A. Triterpene biosynthesis in plants. *Annual Review of Plant Biology*. 2014;65(1):225–257. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050312-120229>

РАЗРАБОТКА УВЭЖХ-МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА ПОЛИКОМПОНЕНТНОГО АНТИБИОТИКА КАПРЕОМИЦИНА

И. Ю. Якупов, Н. Е. Кузьмина, Н. Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

DEVELOPMENT OF A UHPLC METHOD FOR THE DETERMINATION OF THE COMPOSITION OF THE POLYCOMPONENT ANTIBIOTIC CAPREOMYCIN

**I. Y. Yakupov, N. E. Kuz'mina,
N. D. Bunyatyan**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). 8/2, Petrovsky bul'var, Moscow, 127051, Russia

Многокомпонентный полипептидный антибиотик природного происхождения капреомицин представляет собой смесь четырех родственных соединений (капреомицинов IA, IB, IIA и IIB). Контроль качества препарата проводят по показателю «капреомицин I», не учитывая индивидуальные вклады капреомицинов IA и IB в биологическую активность [1, 2]. При этом отсутствует корреляция между суммарным содержанием компонентов капреомицина IA и IB и его активностью, определяемой микробиологическими методами¹. Актуальна разработка методики селективного определения содержания капреомицинов IA и IB.

Фармакопейным методом определения содержания компонентов в капреомицине является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Фармакопейная методика не позволяет полностью разделять основные и примесные компоненты капреомицина. Нами разработана ультра-ВЭЖХ (УВЭЖХ) методика оценки компонентного состава капреоми-

цина с использованием УВЭЖХ-колонок. В отличие от фармакопейной, данная методика позволила исключить влияние на результат присутствия примесей.

В работе использовались УВЭЖХ-колонок ВЕН C18, CSH C18. Подвижная фаза – смесь ацетонитрила и фосфатного буферного раствора с pH 2,3, содержащего натрия гексансульфонат. Разработанная методика позволяет разделять компоненты капреомицина (IA, IB, IIA, IIB) и его примеси, идентифицированные с использованием растворов искусственного разложения [3]. Подобранные условия проведения анализа позволяют использовать данную методику на обычном ВЭЖХ-хроматографе с допустимым давлением системы не более 400 бар. Сравнительная оценка результатов компонентного состава капреомицина методами УВЭЖХ и методом ¹³C-ЯМР не выявила статистически значимой разницы, что свидетельствует о пригодности разработанной методики количественного определения компонентов капреомицина [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Monograph Capreomycin sulfate. United States Pharmacopeia. USP43-NF38. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2023.
2. Monograph Capreomycin sulfate. Pharmacopoeia of the peoples republic of China. Volume II. Beijing: China Medical Science Pres; 2020; P. 287–288.
3. Якупов И. Ю., Кулешова С. И., Симонова Е. П., Демидов А. С. Применение ион-парной хроматографии для определения компонентов и родственных примесей капреомицина сульфата. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2–1):271–282. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-451>
4. Кузьмина Н. Е., Моисеев С. В., Якупов И. Ю., Кулешова С. И. Идентификация капреомицинов IA и IB и количественная оценка отношения их содержания в лекарственных препаратах капреомицина методами ЯМР спектроскопии. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2025;70(7–8):68–73. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-68-73>

REFERENCES

1. Monograph Capreomycin sulfate. United States Pharmacopeia. USP43-NF38. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2023.
2. Monograph Capreomycin sulfate. Pharmacopoeia of the peoples republic of China. Volume II. Beijing: China Medical Science Pres; 2020; P. 287–288.
3. Yakupov I. Yu., Kuleshova S. I., Simonova E. P., Demidov A. S. Ion-Pair Chromatography for the Determination of Capreomycin Sulfate Components and Related Substances. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2–1):271–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-451>

¹ Fifty-first report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; No. 1003).

4. Kuz'mina N. E., Moiseev S. V., Yakupov I. Y., Kuleshova S. I. Capreomycin IA and IB Identification and Their Content Ratio Quantification in Capreomycin Pharmaceutical Preparations Using NMR Spectroscopic Methods. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2025;70(7–8):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-68-73>

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЯМ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ИННОВАЦИОННОГО ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Ю. Д. Яцковская

Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики». 117149, Россия, г. Москва, ул. Симферопольский бульвар, д. 8

ANALYTICAL APPROACHES TO PHARMACOKINETIC STUDIES OF AN INNOVATIVE ULTRA-LONG-ACTING INSULIN

Yu. D. Yatskovskaya

Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopol Boulevard, Moscow, 117149, Russia

Сахарный диабет – одно из самых распространенных, опасных и социально значимых хронических заболеваний в мире. На сегодняшний день препараты инсулина являются основой терапии сахарного диабета первого типа и важным компонентом лечения диабета второго типа. Инсулин сверхдлительного действия (СД) – это инновационный препарат, обеспечивающий базальный уровень глюкозы в крови на протяжении длительного времени. Целью работы стала разработка методики количественного определения инсулина сверхдлительного действия в сыворотке крови человека, ее оптимизация, валидация и последующее применение в исследовании фармакокинетики.

Инсулин СД представляет собой сложную молекулу, состоящую из двух основных компонентов – инсулина, направленного на имитацию фоновой секреции инсулина, и фрагмента моноклонального антитела, обеспечивающего длительность действия препарата.

Была разработана специфичная тест-система, позволяющая определить концентрацию целой молекулы, а не только ее инсулиновой части. Специфичность данной методики была обеспечена антителами для иммобилизации на планшет и конъюгатами. Принципиальная схема определения инсулина сверхдлительного действия методом ИФА представлена на рисунке 1.

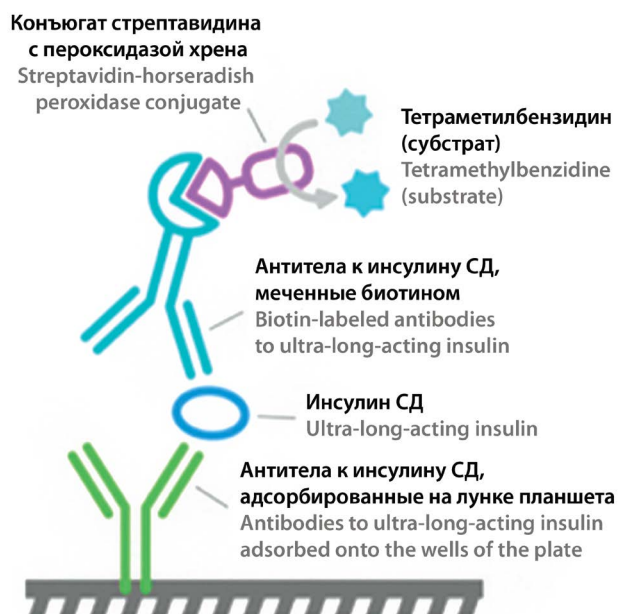


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Принципиальная схема определения инсулина СД методом ИФА

Figure 1. Schematic diagram of determination of ultra-long-acting insulin by ELISA

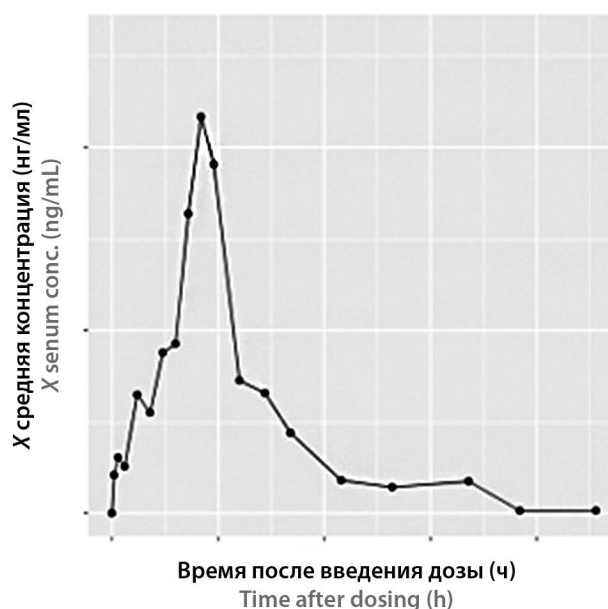


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 2. Индивидуальный фармакокинетический профиль инсулина сверхдлительного действия (24,1 мг/мл)

Figure 2. Individual pharmacokinetic profile of ultra-long-acting insulin (24.1 mg/mL)

Оптимизация протокола ИФА – это очень важный и трудоемкий процесс. Оптимизация методики требует внимательного подбора реагентов и материалов, установления оптимального pH буферных систем, а также определения концентраций критически важных реагентов и параметров анализа. ИФА-протокол, разработанный для методики определения инсулина СД, включал в себя такие этапы, как покрытие планшета поликлональными антителами кролика к инсулину СД, инкубация при температуре 37 °С, внесение растворов конъюгатов (с биотином и стрептавидином), промывка планшета, внесение субстрата и стоп-реагента, а также измерение оптической плотности.

Была проведена полная валидация разработанной ИФА-методики согласно требованиям решения № 85 Совета ЕЭК от 03.11.2016. Методика была валидирована по параметрам «специфичность», «селек-

тивность», «эффект переноса», «минимально необходимое разведение», «калибровочная кривая», «правильность», «прецизионность», «линейность разведения», «параллелизм» и «стабильность». В ходе валидации было установлено, что все параметры соответствуют критериям приемлемости, и, следовательно, данная методика может быть использована для исследования фармакокинетики инсулина СД.

Методика была успешно применена для измерения концентрации препарата инсулина сверхдлительного действия в сыворотке крови человека. Индивидуальный фармакокинетический профиль инсулина СД представлен на рисунке 2.

Разработанная ИФА-методика продемонстрировала свою эффективность и может быть в дальнейшем применена для исследований фармакокинетики инсулина СД.