

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВISSN 2305-2066 (Print)
ISSN 2658-5049 (Online)

RESEARCH & PRODUCTION JOURNAL

DRUG DEVELOPMENT & REGISTRATION

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

RUDN
universityPharm
Development 2020

5100

The III International scientific conference
«PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT»III Международная научно-практическая конференция
«ГАРМОНИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ»

pharmdevelopment.rudn.ru

PARTNERS

КР-АНАЛИТИКА
КОМПЛЕКС РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙERS-Plus
ELECTRONIC REPAIR SERVICE

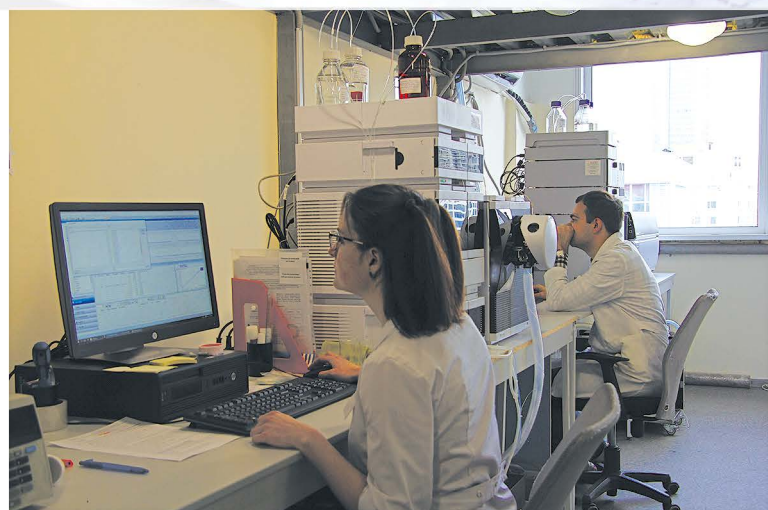
РУДН



ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА») – сертифицированный по требованиям GLP (ГОСТ 33044-2014) лабораторный центр, выполняющий высококачественные исследования в области разработки и контроля инновационных и воспроизведенных лекарственных средств, что является крайне актуальным с учетом действующих государственных программ развития фармацевтической промышленности (Фарма-2020)

Основными видами деятельности центра являются:

- биоаналитические исследования (аналитический этап исследований биоэквивалентности, доклинических исследований и 1 фазы клинических исследований) химико-фармацевтических лекарственных средств, нано-препаратов и препаратов-биоаналогов;
- сравнительный тест кинетики растворения (моделирование высвобождения лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте в условиях *in vitro*);
- статистическая обработка результатов биоаналитических исследований и описание фармакокинетики препаратов;
- разработка, валидация и апробация методик анализа лекарственных средств



Область сертификации:

- научно-исследовательская работа;
- проведение биоаналитических исследований;
- проведение фармакокинетических исследований;
- проведение СТРК (сравнительного теста кинетики растворения)



ООО «ЦФА»
117246, город Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3

Тел.: +7 (499) 281-81-11
www.cpha.ru E-mail: info@cpha.ru

Система менеджмента ООО «ЦФА» сертифицирована по требованиям стандартов: GLP (ГОСТ 33044-2014) в системе Сертификации Русского Регистра, свидетельство Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт), № Сертификата 19.1198.026 от 18 июля 2019 г. Сертификат действителен до 3 августа 2022 г.; ГОСТ Р ИСО 9001:2015 в системе Ассоциации по сертификации «Русский Регистр» с аккредитацией Федеральной службы по аккредитации РФ (Росаккредитации), № Сертификата 18.1497.026 от 5 сентября 2018 г. Сертификат действителен до 5 сентября 2021 г.; международного стандарта ISO 9001:2015 в системе Сертификации Русского Регистра, участника международного форума по аккредитации IAF, сертификат соответствия единого образца IQNet, № Сертификата 18.1498.026 от 5 сентября 2018 г. Сертификат действителен до 5 сентября 2021 г. Область сертификации: научно-исследовательская работа, проведение биоаналитических исследований, проведение фармакокинетических исследований, проведение СТРК (сравнительного теста кинетики растворения), определение противоязвенных антител к биологическим лекарственным препаратам.



При поддержке
ФБУ «ГИЛС и НП»



РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Научно-производственный журнал

2020. Том 9, № 4,
приложение 1

DRUG DEVELOPMENT & REGISTRATION

Research & production journal

2020. Volume 9, No. 4,
supplement 1

Цели и задачи журнала

Научно-производственный рецензируемый журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств» – актуальное бесплатное ежеквартальное прикладное издание и информационный портал для специалистов, задействованных в сфере обращения лекарственных средств. Журнал предназначен для фармацевтических предприятий-производителей и их сотрудников из отделов разработки, контроля качества, регистрации, производства и развития; сотрудников лабораторных центров, контрактно-исследовательских организаций, научных и образовательных учреждений. Основная цель журнала – обобщение научных и практических достижений в сфере разработки и регистрации лекарственных средств, повышение научной и практической квалификации специалистов сферы обращения лекарственных средств. Основные **пять тематических разделов** журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств» включают цикл развития лекарственного средства от его создания до получения регистрационного удостоверения.

Первый раздел посвящен поиску и разработке новых лекарственных средств/

Второй раздел – фармацевтической технологии и рассматривает научные и практические направления от разработки и производства исходных фармацевтических ингредиентов, технологий и оборудования – до создания стандартных и терапевтически эффективных лекарственных препаратов.

Третий раздел описывает аналитические методики контроля качества.

Четвертый раздел посвящен подходам к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств, проведению доклинических и клинических исследований.

В **пятом разделе** рассматриваются вопросы валидации методик, подготовки регистрационного досье, жизненный цикл лекарственного препарата в GxP окружении. Журнал принимает к рассмотрению обзорные и экспериментальные статьи по данной тематике. К публикации в журнале приглашаются как отечественные, так и зарубежные исследователи в области разработки и регистрации лекарственных средств.

Главный редактор

Шохин И. Е., д. фарм. н., генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», Москва, Россия

Заместители главного редактора

Хуторянский В. В., к. х. н., Prof., BSc MSc PhD MRSC, School of Pharmacy, University of Reading, Рединг, Великобритания

Мустафин Р. И., к. фарм. н., директор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Республика Татарстан

Скорик Ю. А., доц., к. х. н., руководитель лаборатории природных полимеров Института высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия

Аммур Ю. И., к. биол. н., зав. лабораторией экспериментальной иммунологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

Белоусов М. В., профессор, д. фарм. н., заведующий кафедрой фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

Боян Салия, Assist. Professor, PhD, University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Белград, Сербия

Василенко И. А., проф., д. х. н., профессор Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ РУДН, Москва, Россия

Ваизова О. Е., доцент, д. м. н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

Вартаньянц И. А., проф., к. ф.-м. н., профессор Deutsches Elektronen-Synchrotron, Гамбург, Германия

Гузев К. С., д. ф. н., уполномоченное лицо АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», Москва, Россия

Гусаров Д. А., к. х. н., руководитель группы экспериментального биотехнологического производства Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Демина Н. Б., проф., д. фарм. н., профессор кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Емшанова С. В., д. фарм. н., начальник отдела научных разработок ЦКП (НОЦ) ФГАОУ РУДН, Москва, Россия

Каленикова Е. И., проф., д. фарм. н., зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Комаров Т. Н., к. фарм. н., заведующий лабораторией биоаналитических исследований № 2, ООО «ЦФА», Москва, Россия

Кулинич Ю. И., к. фарм. н., эксперт 1 категории ФГБУ НЦ ЭСМП Минздрава России, Москва, Россия

Макеев О. Г., проф., д. м. н., зав. кафедрой биологии и медицинской генетики УГМУ, Екатеринбург, Россия

Малашенко Е. А., к. фарм. н., ст. преп. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Медведев Ю. В., к. фарм. н., доц. кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Мельников Е. С., к. фарм. н., старший научный сотрудник ЦКФ ФГБУ НЦ ЭСМП Минздрава России, Москва, Россия

Мирошниченко И. И., д. м. н., заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ Научный центр психического здоровья (НЦПЗ), Москва, Россия

Оборотова Н. А., проф., д. фарм. н., НИМЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Попов В. В., проф., д. м. н., зав. лабораторией профессиональной клинической фармакодинамики НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва, Россия

Русинов В. Л., чл. корр. РАН, д. х. н., директор Химико-технологического института ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Сливкин А. И., проф., д. фарм. н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Смехова И. Е., профессор кафедры технологии лекарственных форм. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Станишевский Я. М., д. х. н., проф., директор Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ РУДН, Москва, Россия

Сукоян Г. В., д. б. н., Международный центр внедрения новых биомедицинских технологий, Тбилисский государственный университет имени Иванэ Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Сысуев Б. Б., доц., д. фарм. н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Ташлицкий В. Н., к. х. н., старший научный сотрудник кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Тринеева О. В., д. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Чучалин В. С., д. фарм. н., заведующий кафедрой фармацевтической технологии, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

Эпштейн Н. А., к. х. н., зав. лабораторией Центра регистрации и разработки лекарственных средств ООО «Ирвин 2», Москва, Россия

Учредители печатной версии	Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА») Адрес: 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3
	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2
Учредители онлайн версии	Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА») Адрес: 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3
Издатель	Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА») Адрес: 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3
Основан	Журнал издается с ноябрь 2012 г.
Периодичность	4 выпуска в год
Префикс DOI	10.33380
ISSN print	2305-2066
ISSN online	2658-5049
Адрес редакции	Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА») Россия, 117246, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3. Тел.: +7 (499) 281-81-11 www.pharmjournal.ru e-mail e-mail: info@pharmjournal.ru
Адрес типографии	ООО «МАКС ПРЕСС» Россия, 141092, Московская область, г. Королев, микрорайон Юбилейный, ул. Парковая, д. 2, кв. 103
Копирайт	© Разработка и регистрация лекарственных средств, 2020
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License 
Тираж	999 экземпляров
Цена	Свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Focus and Scope of the journal

Research and production peer-reviewed journal «**Drug development & registration**» (Razrabotka i registraciâ lekarstvennyh sredstv) is an up-to-date quarterly free application publication and information portal for Professionals involved in the circulation of medicines. Journal is designed for pharmaceutical manufacturers and their employees from the departments of development, quality control, registration, production and development; employees of laboratory centers, contract research organizations, scientific and educational institutions. The main focus of the journal is to summarize scientific and practical achievements in the field of drug development and registration, to increase the scientific and practical qualifications of specialists in the field of drug circulation. The main **five thematic sections** of the journal «Drug development & registration» (Razrabotka i registraciâ lekarstvennyh sredstv) include the development lifecycle of a drug product from its creation to obtaining a marketing authorization.

The first section is devoted to the research and development of new medicines.

The second section one provides information about pharmaceutical technology, pharmaceutical ingredients, and equipment for drug development.

The third section describes analytical quality control methods.

The fourth section is devoted to approaches to evaluating the efficacy and safety of medicines, conducting clinical and preclinical studies.

The fifth section deals with the validation of methods, preparation of the registration dossier, the life cycle of the drug product in the GxP environment. Journal accepts for consideration both review and original papers. Both domestic and foreign researchers in the field of drug development and registration are invited to publication in the journal.

Editor-in-Chief

Igor E. Shohin, Dr. of Sci. (Pharm.), CEO in LLC Center of Pharmaceutical Analytics (LLC Center of Pharmaceutical Analytics/LLC «CPHA»), Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Vitaliy V. Khutoryanskiy, Prof., Dr. of Sci. (Chem.) (UK), University of Reading, Reading, United Kingdom

Rouslan I. Moustafine, Cand. of Sci. (Pharm.), Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan

Yury A. Skorik, Cand. of Sci. (Chem.), Institute of Macromolecular Compounds, Saint-Petersburg, Russia

Editorial board

Yulia I. Ammour, Cand. of Sci. (Biol.), Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera of RAMS, Moscow, Russia

Mikhail V. Belousov, Prof., Dr. of Sci. (Pharm.), Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Boyan R. Calija, as. Prof., PhD (Serbia), University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Ivan A. Vasilenko, Prof., Dr. of Sci. (Chem.), RUDN University, Moscow, Russia

Olga E. Vaizova, as. Prof., Dr. of Sci., Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Ivan A. Vartanants, Prof., Cand. of Sci., Deutsches Elektronen-Synchrotron, Hamburg, Germany

Konstantin S. Guzev, Retinoid Company, Dr. of Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Dmitriy A. Gusarov, MIREA – Russian Technological University (RTU MIREA), Dr. of Sci. (Chem.), Moscow, Russia

Natalia B. Diomina, Prof., Dr. of Sci. (Pharm.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Svetlana V. Emshanova, Dr. of Sci. (Pharm.), RUDN University, Moscow, Russia

Elena I. Kalenikova, Prof., Dr. of Sci., Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Timofey N. Komarov, Cand. of Sci. (Chem.), Center of Pharmaceutical Analytics, Moscow, Russia

Julia I. Kulinich, Cand. of Sci. (Pharm.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Oleg G. Makeev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), The Central Research Laboratory of the Ural Medical University, Yekaterinburg, Russia

Evgeniya A. Malashenko, Cand. of Sci. Pharm., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Yury V. Medvedev, Cand. of Sci. (Pharm.), Center of Pharmaceutical Analytics, Moscow, Russia

Evgeny S. Melnikov, Cand. of Sci. (Pharm.), FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Igor I. Miroshnichenko, Dr. of Sci., Federal State Budget Scientific Institution «Scientific Center of Mental Health», Moscow, Russia

Natalia A. Oborotova, Prof., Dr. of Sci. (Pharm.), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Vladimir V. Popov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Joint Stock Company «Russian Railways», Moscow, Russia

Vladimir L. Rusinov, RAS c.-m., Dr. of Sci. (Chem.), Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Aleksei I. Slivkin, Prof., Dr. of Sci. (Pharm.), Voronezh State University, Voronezh, Russia

Irina E. Smekhova, Dr. of Sci. (Pharm.), Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

Yaroslav M. Stanishevskiy, Prof., Dr. of Sci. (Chem.), RUDN University, Moscow, Russia

Galina V. Sukoyan, Dr. of Sci. (Biol.) (Georgia), International Centre of Introduction of New Biomedical Technology, Tbilisi, Georgia

Boris B. Sysuev, as. Prof., Dr. of Sci. (Pharm.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vadim N. Tashlitsky, Cand. of Sci. (Chem.), Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Olga V. Trineeva, Dr. of Sci. (Pharm.), Voronezh State University, Voronezh, Russia

Vladimir S. Chuchalin, Dr. of Sci. (Pharm.), Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Naum A. Epshtein, Cand. of Sci. (Chem.), Irvin-2 Company, Moscow, Russia

Print version founders	LC Center of Pharmaceutical Analytics (LLC «CPHA») Address: 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Address: 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia Siberian State Medical University Address: 2, Moscovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia
Online version founders	LC Center of Pharmaceutical Analytics (LLC «CPHA») Address: 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia
Publisher	LC Center of Pharmaceutical Analytics (LLC «CPHA») Address: 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia
Founded:	The journal has been published since November 2012.
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.33380
ISSN print	2305-2066
ISSN online	2658-5049
Editorial office address	LC Center of Pharmaceutical Analytics (LLC «CPHA») Address: 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia Phone: +7 (499) 281-81-11 www.pharmjournal.ru e-mail e-mail: info@pharmjournal.ru
Printing house address	LLC «MAX PRESS» 2/103, Parkovaya str., Yubileyny microdistrict, Korolev, Moscow region, 141092, Russia
Copyright	© Drug development & registration, 2020
Content distribution terms	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License 
Circulation	999 copies
Price	Free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of sciences should be published

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы конференций

III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке», состоявшаяся 25 ноября 2020 г.	16
Введение красителя при разработке тест системы для фенотипирования изоферментов цитохрома P450	
А. И. Файнгор, Н. И. Сеницына, А. Н. Воробьев, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина	17
Потенциал использования фелодипина в разработке лекарственных препаратов для различных областей медицины	
А. А. Савосина, С. Лазар, С. Н. Суслина	19
Разработка таблеток для приема внутрь на основе биофлавоноида дигидрокверцетина	
А. С. Ахмад, Л. К. Гришина, А. Н. Воробьев, Н. И. Сеницына, И. В. Шарутин, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина	20
Биологические свойства ультраволоконных материалов с наночастицами хитозана	
М. Н. Семенова	22
Металлоорганические каркасы на основе циклодекстрина как система доставки лекарств	
Ю. И. Полтавец	24
Моноклональные антитела: современная классификация и области применения	
М. А. Колганова	26
К вопросу о разработке эффективных критериев для оценки экспертных систем при разработке лекарственных средств	
А. В. Баскакова, Н. В. Автина, О. О. Новиков, Е. Т. Жиликова	28
Эпидемиология и общая характеристика инфекций вызванными карбапенем устойчивыми <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
А. И. Чижикова ¹ , А. М. Стойнова, Е. С. Лисицына	32
Изучение соотношения между количеством аэрозольных частиц и микроорганизмов в зависимости от случаев эксплуатации чистых помещений	
А. В. Берестина, А. В. Бахвалов	34
Особенности патентно-маркетингового исследования при разработке лекарственных препаратов	
А. О. Попова	36
Анализ фармацевтического рынка глазных лекарственных капель для лечения и профилактики глаукомы, осложненной катарактой	
В. Э. Иванова, Е. Т. Жиликова	37
Выбор оптимальной суппозиторной основы для суппозитория с лорноксикамом с помощью метода оценочных таблиц	
В. В. Скупченко, Д. А. Мамедова, Т. А. Джафарова	38
Катионные амфифилы для увеличения эффективности липосомальных систем доставки нуклеиновых кислот	
У. А. Буданова, Н. А. Романова, Ю. Л. Себякин	41
Разработка схемы подготовки сырья и рекуперации отходящих газов установки получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа	
А. В. Сергородцева, И. В. Мещерин	42
Фармацевтическая разработка наружных лекарственных средств с коллагеназой	
А. В. Майорова, Ю. О. Иванкова, Б. Б. Сысуев	44
Разработка антиадгезионных материалов на основе бумаги изготовленной из отходов целлюлозной промышленности, пригодной для использования в медицинских целях	
А. А. Водяшкин, Я. М. Станишевский	46
Получение наночастиц металлов с использованием штаммов микроорганизмов <i>Saccharomyces cerevisiae</i> и <i>Saccharomyces boulardi</i>	
Е. А. Пуховская, Я. М. Станишевский	48

Новый метод синтеза индоло[3,2-с]хинолина внутримолекулярной циклизацией оксимов для получения производных изокриптолепина Ф. Ю. Проконов, Н. А. Аксенов	50
Разработка пленочных покрытий для лечения ран Е. В. Морозова	54
Разработка лекарственных препаратов на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода к тканям организма пациента с поражёнными лёгкими А. В. Хромов, О. О. Новиков, Ю. В. Иванов	56
Разработка методик обнаружения и количественного определения четырехлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм О. А. Селютин, О. О. Новиков, Д. И. Писарев, С. В. Горяинов, Е. Т. Жиликова	58
Применение ультраволоконистых материалов на основе полигидроксibuтирата и наночастиц хитозана для медицинских целей М. Н. Семенова, А. А. Ольхов	59
Многокомпонентные реакции (МКР): большое внимание уделяется фармацевтической химии З. А. Альшарида, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина, Х. М. Алхеджой, Ю. В. Иванов	61
Скрининг новых эфиров холина и их действия в качестве ингибиторов для ацетилхолинэстеразы З. А. Альшарида, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина, Х. М. Алхеджой	63
Роль этерификации в усилении действия лекарств в фармацевтической промышленности З. А. Альшарида, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина, Х. М. Алхеджой, А. В. Хромов, В. Г. Васильев	64
Фармацевтическая разработка препарата «Моксифлоксацин» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (стадия преформуляции) С. В. Емшанова	66
Опыт организации работы лаборатории по фармразработке лекарственных средств Д. В. Демченко, И. Н. Ампилогова, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров	68
Место и роль фармации в группе естественных наук К. С. Гузев, И. И. Краснюк	70
Перспективы выхода российских препаратов персонализированных бактериофагов на ведущие рынки: анализ с учётом процессов гармонизации регистрационных практик Н. Н. Ландышев, Я. Г. Воронько, П. В. Евсеев	73
Удаленная проверка производителей наркотиков на соответствие требованиям GMP В. А. Смирнов	75
Логистика как часть системы, направленной на сохранение качества подготовки при ее движении от производителя к потребителю В. В. Горячкин	76
Развитие теоретических основ процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья Н. Н. Бойко, О. О. Новиков, А. В. Никулин, О. Г. Потанина, Р. А. Абрамович, Е. Т. Жиликова, В. И. Радюкова, В. М. Д. Аль-Рубайе, М. А. А. Азиз Альхамза	77
Фенольные соединения листьев <i>Cornus alba</i> и <i>Cornus sanguinea</i> Т. А. Кроль, Д. Н. Балеев, В. И. Осипов	79
Состояние рынка традиционных противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения М. П. Китаева	80
Современная химическая классификация фармакопейных растений как методологическая основа стандартизации и технологии получения лекарственных растительных препаратов В. А. Куркин	82
Гепатопротекторное действие препарата на основе <i>Bupleurum aureum</i> Fisch. seu <i>longifolium</i> L. А. Н. Бабенко, Л. В. Крепкова, М. А. Джавахян	84

Иммунотоксические и аллергизирующие свойства лапчатки белой (<i>Potentilla alba</i> L.) экстракта сухого	
М. В. Боровкова, Л. В. Крепкова, В. В. Бортникова	86
Антибактериальный эффект геля алоэ вера (в среднем) против синегнойной палочки, выделенной из ожогов и ран	
Н. Шахин	88
Изучение острой токсичности цикория обыкновенного травы экстракта сухого из дикорастущего сырья	
О. С. Кузина	89
Быстрый скрининг содержания флавоноидов в растительном сырье, их препаратах и комплексах методом спектроскопии ЯМР ¹H	
Г. А. Калабин, В. Г. Васильев, В. А. Ивлева, В. А. Бабкин	90
Использование луковых отходов для получения ценных продуктов с использованием распылительной сушки	
С. Вишнич, Е. Владич, Д. Шарчевич, А. Драгодан, С. Видович	92
Импульсное электрическое поле как предварительная обработка для усиления субкритической водной экстракции полифенольных компонентов куркумы длинной	
Е. Владич, С. Симич, Т. Фаустер, Х. Ле Тан, Т. Герхарт, Г. Йегер	93
ВЭЖХ-УФ-МС анализ фенольных соединений у 100 видов растений	
Л. В. Зиннатшина, Д. Н. Балева, Ю. П. Салминен, В. И. Осипов	94
Влияние сухого экстракта <i>Lycopus europaeus</i> L. на генеративную функцию крыс	
С. В. Лемяева, А. Н. Бабенко, М. В. Боровкова, О. С. Кузина	95
Предварительные результаты сравнительного изучения перегородок плодов ореха грецкого (<i>Juglans regia</i> L.) и ореха черного (<i>Juglans nigra</i> L.)	
С. К. Чуб	96
Перспективы фармакогностического изучения травы вероники колосистой (<i>Veronica spicata</i> L.) на основе скрининга вероятной фармакологической активности	
Ю. А. Григорьева, Ж. В. Дайронас, А. А. Круглая	98
Определение тяжёлых металлов в трехкомпонентном седативном лекарственном растительном препарате	
Ф. Хажжар, С. В. Горянов, О. Г. Потанина, Р. А. Абрамович	100
Предварительные исследования по разработке сбора для профилактики онкологических заболеваний	
Д. В. Крылова	102
Влияние условий экстракции на качественный состав извлечений из травы тимьяна Маршалла	
А. С. Шереметьева, А. В. Фролова, Н. А. Дурнова	104
Определение суммы флавоноидов в надземной части астрагала шерстистоцветкового, произрастающего в Саратовской области	
У. А. Матвиенко, Ю. А. Фомина, Н. А. Дурнова, Н. Б. Шестопалова, М. А. Березуцкий	106
Определение тяжелых металлов в травах <i>Portulaca Oleracea</i> L. методом атомно-абсорбционной спектрометрии	
Р. А. Насер, А. В. Никулин, Е. А. Платонов, О. Г. Потанина	108
Классификация минерального фармацевтического сырья	
А. В. Бондарев, Е. Т. Жиликова, К. К. Размахнин	109
Разработка лекарственной формы на основе шрота плодов калины	
З. А. Кадилаева, Э. Ф. Степанова	111
Сравнительный фармакогностический анализ плодов боярышника (<i>fructus Crataegi</i>) различных фирм производителей	
Е. В. Гришанина, А. А. Фролова, Н. А. Дурнова	113

Стабилизация трутневого расплода адсорбцией Д. В. Митрофанов, Н. В. Будникова	115
Хлорорганические пестициды в продуктах пчеловодства Н. В. Будникова, Д. В. Митрофанов	117
Иммунотропные и антиоксидантные эффекты фармацевтической композиции на основе экстракта куркумы длинной (<i>Curcuma longa</i>) А. А. Хисамова, О. А. Гизингер	119
Подходы к изучению растворимости лекарственного средства, содержащего экстракт куркумы длинной (<i>Curcuma longa</i>) и метионин А. А. Хисамова, О. А. Гизингер	121
Особенности экстракции флавоноидов из трехреберника продырявленного (<i>Tripleurospermum inodorum</i> (L.) Sch.Bip.) в поле ультразвука А. А. Елапов, И. А. Терехова, Н. Н. Кузнецов, А. И. Марахова	123
Фармацевтико-технологические исследования твердой лекарственной формы – лимонника китайского (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) семян таблеток Ю. А. Морозов, Е. В. Морозова, И. Н. Зилфикаров	125
Вещества фенольной природы в установлении критериев качества плодов софоры японской (<i>Sophora japonica</i> L.) О. Л. Сайбель, Я. Ф. Копытько, А. И. Радимич	127
Получение геля для приема внутрь с субстанцией растительного происхождения В. И. Зверева, О. А. Семкина	129
Разработка систем для увеличения биодоступности кверцетина Д. А. Алистер, Т. Р. Усачева, Д. Н. Кабиров, Н. Н. Куранова, К. Джанкола, М. Бьонди, Л. Майол, Ф. Д'Ария	131
Исследование противовоспалительной активности экстрактов котовника крупноцветкового и котовника кошачьего в условиях <i>in vitro</i> И. А. Мартынич, И. А. Лупанова, Е. В. Звезда, Е. В. Ферубко	133
Перспективы разработки олеогелей с масляными растительными экстрактами М. Н. Анурова, О. Р. Ходжаева, Е. В. Лещева	135
Биологически активные пептиды семян чернушки посевной <i>Nigella sativa</i>, обладающие противовоспалительной активностью Д. А. Аманликова, Ю. И. Ощепкова	137
К вопросу изучения показателей качества и безопасности биологически активной добавки желчегонного действия Н. Т. Фарманова, Д. Х. Нуруллаева	139
Комплекс дендримера РАМАМ 3-го поколения и куркумина – адресная система доставки нового поколения Е. В. Попова, Д. М. Полякова, Л. С. Чистый, Д. В. Криворотов, Р. В. Гамазков, А. С. Радилов	140
Постхроматографическая дериватизация аминокислот для анализа методом ТСХ/МАЛДИ А. Д. Данилов, С. А. Эспарса, Н. Ю. Половков	142
Разработка и валидация методики ВЭЖХ-МС анализа для фармакокинетических исследований гестобутаноила и его метаболитов Е. С. Степанова	143
Сравнительное исследование биодоступности НПВС-препаратов у собак А. С. Карамян, Ю. А. Ватников, Ж. Баннуд	144
Возможности расширения панели детектируемых методом ВЭЖХ-МС/МС метаболитов полиненасыщенных жирных кислот С. В. Горяинов, С. А. Эспарса, А. Р. Борисова, Д. В. Чистяков	146
Комбинация методов геномики, транскриптомики и метаболомики для изучения патогенеза онкологических заболеваний Д. В. Чистяков, М. Г. Сергеева	147

Разработка технологии получения и доклинические исследования лекарственного препарата Наносенс	
А. В. Хромов, Б. Я. Коган, А. А. Панкратов, Р. И. Якубовская	148
Определение ЛХС-1208 в биологических жидкостях методом ВЭЖХ для изучения доклинической фармакокинетики	
Д. А. Козин, З. С. Шпрах, А. П. Будько, В. Ю. Решетняк	150
Биоаналитические исследования методом ВЭЖХ-МС: надлежащая и «ненадлежащая» практика	
О. А. Арчакова, Т. Н. Комаров, И. Е. Шохин	152
Изучение токсичности наночастиц серебра и золота	
С. И. Бронникова, А. М. Стойнова	153
Экстракционные системы на основе неионных ПАВ в анализе лекарственных препаратов, содержащих синтетические красители	
Н. Б. Шестопалова, Ю. А. Фомина	154
Анализ фармакокинетики наносомальной формы доксорубина на основе PLGA с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели	
Т. С. Ковшова, Н. С. Осипова, А. И. Алексеева, А. В. Белов, Ю. А. Малиновская, А. П. Будько, О. О. Максименко, С. Нагпал, С. Бранер, Х. Модх, В. Ю. Балабаньян, М. Г. Вакерб, С. Э. Гельперина	156
Особенности фрагментации производных триклозана в условиях ионизации электронами	
А. Ю. Чугунова, Д. И. Жилев	158
Пробиотик <i>Saccharomyces boulardii</i> уменьшает воспаление <i>in vitro</i>	
И. С. Сезен	159
Морфологическая картина при оценке местно-раздражающего действия перорального введения лекарственных препаратов	
А. С. Карамян, Ж. Баннуд	160

CONTENTS

Conference Proceedings

III International Scientific and Practical Conference «Harmonization of approaches to pharmaceutical development», Held on November 25, 2020	16
Dye Introduction when Developing a Test System for Phenotyping of Cytochrome P450 Isoenzymes Alina I. Fayngor, Nina I. Sinitsyna, Alexander N. Vorobyev, Rimma A. Abramovich, Olga G. Potanina	17
Potential Use of Felodipine in the Development of Dosage Forms for Various Fields of Medicine Aleksandra A. Savosina, Simon Lazar, Svetlana N. Suslina	19
Development of Bioflavonoid Dihydroquercetin Peroral Tablets Abdulrazzak Sayed Ahmad, Liana K. Grishina, Aleksandr N. Vorobyev, Nina I. Sinitsyna, Igor V. Sharutin, Rimma A. Abramovich, Olga G. Potanina	20
Biological Properties of Ultra Fiber Materials with Chitosan Nanoparticles Marina N. Semenova	22
Cyclodextrin-based Metal-organic Frameworks as Drug Delivery System Yury I. Poltavets	24
Monoclonal Antibodies: an Overview of Current Classification and Areas of Applications Maria A. Kolganova	26
The Issue of the Development an Effective Criteria for Expert Evaluation Systems in Drug Development Alexandra V. Baskakova, Nataliya V. Avtina, Oleg O. Novikov, Elena T. Zhilyakova	28
Epidemiology and General Characteristic of Infections Caused by Carbapene Resistant <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Anna I. Chizhikova, Anastasia M. Stoyanova, Evgeniya S. Lisitsyna	32
The Correlation Between Concentration of Aerosol Particles and Microorganisms Depending on the Cleanrooms' Operation Study Anastasiia V. Berestina, Andrey V. Bakhvalov	34
Peculiarities of Patent Marketing Research in the Development of Medicinal Preparations Anna O. Popova	36
Analysis of the Pharmaceutical Market of Eye Drug Drops for Treatment and Prevention of Glaucoma Complicated by Cataract Veronika E. Ivanova, Elena T. Zhilyakova	37
Selection of the Optimal Suppository Base for Suppositories with Lornoxicam Using the Scaling Table Method Viktoriya V. Skupchenko, Dzhenneta A. Mamedova, Turana A. Djafarova	38
Cationic Amphiphiles to Increase the Efficiency of Liposomal Nucleic Acid Delivery Systems Uliana A. Budanova, Nadezhda A. Romanova, Yuri L. Sebyakin	41
Development of a Scheme for the Preparation of Raw Materials and Recovery of Waste Gases for the Production of Synthetic Protein (Bioprotein) from Natural Gas Antonina V. Sergorodtseva, Igor V. Mesherin	42
Pharmaceutical Development of External Drugs with Collagenase Alena V. Mayorova, Juliya O. Ivankova, Boris B. Sysuev	44
Development of Anti-adhesive Materials Based on Paper Made from Waste of the Pulp Industry, Suitable for Use in Medical Purposes A. A. Vodyashkin, Yaroslav M. Stanishevskiy	46
Synthesis of Metal Nanoparticles Using Yeast Strains <i>Saccharomyces Cerevisae</i> and <i>Saccharomyces Boulardi</i> Ekaterina A. Pukhovskaya, Yaroslav M. Stanishevskiy	48

A New Method Synthesis Indolo[3,2-c]quinoline by Intramolecular Cyclization of Oximes for the Obtainment of Isocryptolepine Derivatives	
Fedor Yu. Prokonov, Nicolai A. Aksenov	50
Development of Film Coatings for Wound Healing	
Elizaveta V. Morozova	54
Development of Drugs Based on Organofluorine Compounds with the Function of Oxygen Transfer to the Tissues of the Patient's Body with Affected Lungs	
Arkadiy V. Khromov, Oleg O. Novikov, Yuri V. Ivanov	56
Development of Methods for the Detection and Quantitative Determination of Carbon Tetrachloride in Propellants Used in Finished Dosage Forms	
Oleg A. Selyutin, Oleg O. Novikov, Dmitry I. Pisarev, S. V. Goryainov, Elena T. Zhilyakova	58
Application of Ultrafibrous Materials Based on Polyhydroxybutyrate and Chitosan Nanoparticles for Medical Purposes	
Marina N. Semenova, Anatoly A. Olkhov	59
Multi Component Reactions (MCRs): Great Focus Toward Pharmaceutical Chemistry	
Zinah A. Alshareeda, Rima A. Abramovich, Olga G Potanina, Hasan M. Alhejoj, Yuri V. Ivanov	61
Screening for New Choline Esters and Their Effect as Inhibitors for Acetylcholine Esterase	
Zinah A. Alshareeda, Rima A. Abramovich, Olga G Potanina, Hasan M. Alhejoj	63
The role of Esterfication in Enhancing the Effect of Drugs in Pharmaceutical Industry	
Zinah A. Alshareeda, Rima A. Abramovich, Olga G Potanina, Hasan M. Alhejoj, Arkady V. Khromov, Vasily G. Vasilyev	64
Pharmaceutical Development of Moxifloxacin Film-coated Tablets, 400 mg (Preformulation Stage)	
Svetlana V. Emshanova	66
Work Organization and the Experience of Work in Pharmaceutical Development Laboratory	
Dmitry V. Demchenko, Irina N. Ampilogova, Marina N. Makarova, Valerij G. Makarov	68
Place and Role of Pharmacy in the Group of Natural Sciences	
Konstantin S. Guzev, Ivan I. Krasnyuk	70
Prospects for the Entry of Russian Drugs of Personalized Bacteriophages into the Leading Markets: Analysis in the Light of the Processes of Harmonization of Registration Practices	
Nikolay N. Landyshev, Yana G. Voronko, Peter V. Evseev	73
Remote Inspection of Drug Manufacturers for Compliance with GMP Requirements	
Vladimir A. Smirnov	75
Logistics as a Part of the System Aimed at Preserving the Quality of the Preparation During its Movement from the Manufacturer to the Consumer	
Vyacheslav V. Goryachkin	76
Development of Theoretical Fundamentals of Extraction Process of Biologically Active Substances from the Plant Raw Material	
Nikolay N. Boyko, Oleg O. Novikov, Alexander V. Nikulin, Olga G. Potanina, Rimma A. Abramovich, Elena T. Zhilyakova, Valentina I. Radjukova, Wisam M. D. Al-Rubaye, Muhi A. A. Aziz Alhamza	77
Phenolic Compounds of <i>Cornus alba</i> and <i>Cornus sanguinea</i> Leaves	
Tatyana A. Krol, Dmitry N. Baleev, Vladimir I. Ossipov	79
State of the Traditional Anticancer Herbal Medicines Market	
Maria P. Kitaeva	80
Modern Chemical Classification of Pharmacopoeial Plants as Methodological Basis for Standardization and Technology for Obtaining of Medicinal Plant Preparations	
Vladimir A. Kurkin	82
Hepatoprotective Action of the Medicine Based on a <i>Bupleurum Aureum</i> Fisch. Seu <i>Longifolium</i> L.	
Aleksandra N. Babenko, Lyubov V. Krepkova, Marina A. Dzhavahyan	84

Of Immunotoxicity and Allergenic Properties of Dry Extract of <i>Potentilla Alba</i> L. Marina V. Borovkova, Lyubov V. Krepkova, Valentina V. Bortnikova	86
Antibacterial Effect of Aloe Vera Gel (AVG) Against <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Isolated from Burns and Wounds Nagham Shahin	88
Study of the Acute Toxicity of Vegetable Chicory Herb Extract Dry from Wild Raw Materials Olga S. Kuzina	89
Rapid Screening of Flavonoid Content in Plant Raw Materials, Their Preparations and Complexes by ¹H NMR Spectroscopy Gennady A. Kalabin, Vasilii G. Vasil'ev, Vasilii A. Ivlev, Vasilii A. Babkin	90
Exploitation of Onion Waste for Obtaining High Value Products Using Spray Drying Simona Višnjić, Jelena Vladić, Danilo Šarčević, Andrijana Dragodan, Senka Vidović	92
Pulsed Electric Field as a Pretreatment for Intensification of Subcritical Water Extraction of Polyphenolic Components of <i>Curcuma Longa</i> Jelena Vladić, Siniša Simić, Thomas Fauster, Hoang Le Tan, Tina Gerhart, Henry Jaeger	93
HPLC-UV-MS Analysis of Phenolic Compounds in 100 Plant Species Lydia V. Zinnatshina, D. N. Baleev, J. P. Salminen, V. I. Ossipov	94
The Influence of Dry Extract of <i>Lycopus Europaeus</i> L. on the Generative Function of Rats Svetlana V. Lemyaseva, Alexandra N. Babenko, Marina V. Borovkova, Olga S. Kuzina	95
Preliminary Results of the Comparative Analysis of the Septums of Walnut (<i>Juglans Regia</i> L.) and Black Walnut (<i>Juglans Nigra</i> L.) Svetlana K. Chub	96
Prospects of Pharmacognostic Study of the Herb <i>Veronica Spicata</i> L. Based on Screening of Probable Pharmacological Activity Yu. A. Grigorieva, J. V. Daironas, A. A. Kruglaya	99
Determination of Heavy Metals in a Three-component Sedative Herbal Medicine F. Hajjar, S. V. Goriainov, O. G. Potanina, R. A. Abramovich	100
Preliminary Research on the Development of a Plant Mixture Tea for Cancer Prevention Daria V. Krylova	102
Effect of Extraction Conditions on the Qualitative Composition of Herb Extracts <i>Thymus Marshallianus</i> Anna S. Sheremetyeva, Anastasia V. Frolkova, Natalia A. Durnova	104
Determination of the Total of Flavonoids in the Aboveground Part of the Woolly-flowered <i>Astragalus</i> Growing in the Saratov Region Uliana A. Matvienko, Yuliya A. Fomina, Natalya A. Durnova, Nataliya B. Shestopalova, Mikhail A. Berezutsky	106
Determination of Heavy Metals in Herbs <i>Portulaca Oleracea</i> L. by Atomic Absorption Spectrometry R. A. Nasser, A. V. Nikulin, E. A. Platonov, O. G. Potanina	108
Classification of Mineral Pharmaceutical Raw Materials Alexander V. Bondarev, Elena T. Zhilyakova, Konstantin K. Razmakhnin	109
Development of Medicinal Forms on the Basis of Meal of Fruit <i>Viburnum</i> Zaira A. Kadilaeva, Eleonora F. Stepanova	111
Comparative Pharmacognostic Analysis of Hawthorn Fruit (<i>Fructus Crataegi</i>) of Various Manufacturers Elena V. Grishanina, Alisa A. Frolova, Natal'ya A. Durnova	113
Stabilization of Drone Brood by Adsorption Dmitriy V. Mitrofanov, Natalya V. Budnikova	115
Chloroorganic Pesticides in Beekeeping Products Natalya V. Budnikova, Dmitriy V. Mitrofanov	117
Immune and Antioxidant Effects Pharmaceutical Composition Containing Extract <i>Curcuma Longa</i> Anna A. Khisamova, Oksana A. Gizinger	119

Biopharmaceutical Methods of Pharmaceutical Compositions Based on the Extract of Long Turmeric (<i>Curcuma Longa</i>) and Methionine	
Anna A. Khisamova, Oksana A. Gizinger	121
Features of Extraction of Flavonoids from <i>Tripleurospermum Inodorum</i> (L.) Sch.Bip in Ultrasound Field	
Alexander A. Elapov, Irina A. Terekhova, Nikolay N. Kuznetsov, Anna I. Marakhova	123
Pharmaceuticals and Technological Studies of the Solid Dosage Forms of Schisandra Chinensis (<i>Schisandra Chinensis</i> (Turcz.) Baill.) Seed Tablets	
Yuri A. Morozov, Elizaveta V. Morozova, Ifrat N. Zilfikarov	125
Phenolic Substances in Setting the Quality Criteria of Fruits of <i>Sophora Japonica</i> L.	
Olga L. Saybel, Yanina F. Kopytko, Andrey I. Radimich	127
Development of a Gel for Oral Administration with a Substance of Plant Origin	
Valentina I. Zvereva, Olga A. Semkina	129
Development of Systems for Increasing Quercetin Bioavailability	
Diana A. Alister, Tatyana R. Usacheva, Dzhovidon N. Kabirov, Nataliya N. Kuranova, Concetta Giancolla, Marco Biondi, Laura Mayol, Federica D'Aria	131
In Vitro Study of Anti-inflammatory Activity of <i>Nepeta Cataria</i> L. and <i>Nepeta Grandiflora</i> Bieb. Extracts	
Irina A. Martintchik, Irina A. Lupanova, Ekaterina V. Zvezdina, Ekaterina V. Ferubko	133
Prospects for the Development of Oleogels with Plant Oil Extracts	
Maria N. Anurova, Olga R. Khodzhaeva, Elizaveta V. Leshcheva	135
Biologically Active Peptides of <i>Nigella Sativa</i> Seeds with Anti-inflammatory Activity	
Dilfuza A. Amanlikova, Yulia I. Oshchepkova	137
To the Question of Studying the Quality and Safety Indicators of a Biologically Active Additive of Choleric Action	
Nodira T. Farmanova, Dilobar Kh. Nurullaeva	139
Curcumin and 3-generation PAMAM Dendrimer Complex as – a New Generation Targeted Delivery System	
Elena V. Popova, Daria M. Polyakova, Leonid S. Chystyi, Denis V. Krivorotov, Roman V. Gamazkov, Andrey S. Radilov	140
Postchromatographic derivatization of amino acids for analysis by TLC/MALDI	
Arseny D. Danilov, Cesar A. Esparza, Nikolay Y. Polovkov	142
Development and Validation of an HPLC-MS Method for Pharmacokinetic Studies of Gestobutanoil and its Metabolites	
Elena S. Stepanova	143
Morphological Picture in Assessing the Local Irritant Effect of Oral Administration of Drugs	
Arfenya S. Karamyan, Yuriy A. Vatrikov, George Bannound	144
Possibilities for Expanding the Number of Polyunsaturated Fatty Acid Metabolites Panel Detected by HPLC-MS/MS	
Sergey V. Goriainov, Cesar A. Esparza, Alexandra R. Borisova, Dmitry V. Chistyakov	146
Combination of Genomics, Transcriptomics and Metabolomics for Studying the Pathogenesis of Oncological Diseases	
Dmitry V. Chistyakov, Marina G. Sergeeva	147
Development of Production Technology and Preclinical Studies of the Drug Nanosens	
Arkadiy V. Khromov*, Boris Y. Kogan, Andrey A. Pankratov, Raisa I. Yakubovskaya	148
Determination of LHS-1208 in Biological Fluids by HPLC for the Study of Preclinical Pharmacokinetics	
Dmytry A. Kozin, Zoya S. Shprakh, Andrej P. Budko, Vladimir Y. Reshetnyak	150
Bioanalytical Assay by HPLC-MS: Good and «Ungood» Practice	
Olga A. Archakova, Timofey N. Komarov, Igor E. Shohin	152
Study of the Toxicity of Silver and Gold Nanoparticles	
Sofia I. Bronnikova, Anastasia M. Stoinova	153

Extraction Systems Based on Non-ionic Surfactants in Analysis of Medicinal Preparations Containing Synthetic Dyes

Nataliya B. Shestopalova, Yuliya A. Fomina 154

Analysis of the Pharmacokinetics of a Nanoparticulate Formulation of Doxorubicin Based on PLGA Using a Physiologically-based Biopharmaceutics Model

Tatyana S. Kovshova, Nadezhda S. Osipova, Anna I. Alekseeva, Alexey V. Belov, Julia A. Malinovskaya, Andrey P. Budko, Olga O. Maksimenko, Shakti Nagpal, Svenja Braner, Harshvardhan Modh, Vadim Yu. Balabanyan, Matthias G. Wacker, Svetlana E. Gelperina 156

Features of Fragmentation of Triclosan Derivatives Under Electron Ionization Mass Spectrometry

Anna Yu. Chugunova, Dmitry I. Zhilyaev 158

Probiotic *Saccharomyces Boulardii* Ameliorates Inflammation *in Vitro*

Yilmaz Sarialtin Sezen 159

Morphological Picture in Assessing the Local Irritant Effect of Oral Administration of Drugs

Arfenya S. Karamyan, George Bannound 160



III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке», состоявшаяся 25 ноября 2020 г.

Место проведения: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Сайт конференции: pharmdevelopment.rudn.ru

Резюме

Настоящий материал представляет собой сборник основных и наиболее интересных докладов, прозвучавших на НПК «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» Российского университета дружбы народов.

Фармацевтическая индустрия в условиях глобализации мировой экономики постоянно изменяется под влиянием бурных геополитических процессов. Это особенно заметно в нынешних условиях пандемии. Масштаб рынков сбыта продукции отрасли постоянно увеличивается, что закономерно приводит к востребованности в быстрых и чётких решениях на всех этапах фармацевтической разработки.

В свою очередь, соблюдение требований надлежащих практик обеспечивает безопасность готовой продукции отрасли, что крайне важно для человечества. Отдельно это касается этапа доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, т. к. их проведение сопряжено с обеспечением ряда жестких этических норм.

В связи с постоянным и заслуженным ростом популярности лекарственных объектов растительного происхождения, вопросы фитохимии и метаболизма растений применительно к процессу фармацевтической разработки также представляются чрезвычайно важными.

В предлагаемых вниманию читателя докладах рассмотрен весь спектр перечисленных выше вопросов. Авторы предлагают свое видение существующих предметных проблем. Обсуждение предложенных вопросов безусловно вызовет интерес достаточно широкой целевой аудитории.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, надлежащие практики, доклинические и клинические исследования, фитохимия и метаболизм растений.

III International Scientific and Practical Conference «Harmonization of approaches to pharmaceutical development», Held on November 25, 2020

Venue: Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Conference website: pharmdevelopment.rudn.ru

Abstract

This material is a collection of the main and most interesting reports made at the NPK "Harmonization of approaches to pharmaceutical development" of the Peoples' Friendship University of Russia.

The pharmaceutical industry in the context of globalization of the world economy is constantly changing under the influence of stormy geopolitical processes. This is especially noticeable in the current pandemic environment. The scale of the sales markets for the products of the industry is constantly increasing, which naturally leads to the demand for quick and clear solutions at all stages of pharmaceutical development.

In turn, adherence to the requirements of good practices ensures the safety of the finished products of the industry, which is extremely important for humanity. Separately, this applies to the stage of preclinical and clinical trials of drugs, since their conduct is associated with the provision of a number of strict ethical standards.

Due to the constant and well-deserved growth in the popularity of medicinal objects of plant origin, the issues of phytochemistry and plant metabolism in relation to the process of pharmaceutical development are also extremely important.

In the reports offered to the reader's attention, the entire spectrum of the above issues is considered. The authors offer their own vision of the existing subject problems. Discussion of the proposed issues will undoubtedly arouse the interest of a fairly wide target audience.

Keywords: pharmaceutical development, good practices, preclinical and clinical research, phytochemistry and plant metabolomics.

Введение красителя при разработке тест системы для фенотипирования изоферментов цитохрома P450

А. И. Файнгор^{1*}, Н. И. Синицына¹, А. Н. Воробьев¹, Р. А. Абрамович¹, О. Г. Потанина¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

*Контактное лицо: Файнгор А. И. E-mail: fayngor@inbox.ru

Dye Introduction when Developing a Test System for Phenotyping of Cytochrome P450 Isoenzymes

Alina I. Fayngor^{1*}, Nina I. Sinitsyna¹, Alexander N. Vorobyev¹, Rimma A. Abramovich¹, Olga G. Potanina¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Alina I. Fayngor. E-mail: fayngor@inbox.ru

Изоферменты цитохрома P450 по физико-химическому строению и свойствам относятся к суперсемейству гемопротеинов и присутствуют в бактериях, грибах, растениях и животных. Название P450 свидетельствует о том, что спектрофотометрический пик поглощения находится на уровне или около 450 Нм при связывании и восстановлении монооксидом углерода. У человека ферменты цитохрома участвуют в метаболизме эндогенных и экзогенных веществ (лекарств, спиртов, антиоксидантов, органических растворителей, анестетиков, красителей, загрязнителей окружающей среды и химических веществ) [2]. Изоферменты цитохрома P450 метаболизируют в организме человека более 50 % терапевтически эффективных лекарственных веществ. Основными изоферментами, участвующими в метаболизме лекарств, являются CYP3A4, 2D6, 2C9 и 2C19. Для определения активности ферментов с целью определения лечебной дозы действующего вещества при лечении конкретного пациента используют фенотипирование. Фенотипирование предполагает использование различных тест-систем на основе фармацевтических субстанций зондов. В патентной и научной литературе описаны состав и технология получения различных тест-систем. Наиболее предпочтительны коктейли из различных зондовых субстанций. Описана коктейльная смесь из восьми специфичными для CYP зондовыми субстанциями для одновременной оценки активности CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, а также подсемейства CYP3A [1,4].

Наиболее перспективным и терапевтически приемлемым является Базельский коктейль, состоящий из 6 активных фармацевтических субстанций: 10 мг кофеина, 50 мг эфавиренза, 12,5 мг флурбипрофена, 10 мг метопролола тартрата, 2 мг мидазолама и 10 мг омепразола [3,4], используемых в качестве зондовых препаратов для CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 и CYP2C19, соответственно. Коктейль предложен в виде капсулы, содержимое которой представляют мини-таблетки выше указанных АФС. Количество

мини-таблеток в капсуле конкретного АФС варьирует в зависимости от его дозы. Мини-таблетки имели практически одинаковую форму и цвет и были получены по одной технологии. Количество и состав вспомогательных веществ разных мини-таблеток практически идентичны. При производстве таких таблеток, главным образом на стадии наполнения капсул мини-таблетками возникают определенные проблемы ввиду их идентичности.

Целью нашей работы явилось разработка состава таблеточной массы для прямого прессования, содержащего различные красители, для идентификации мини-таблеток, и параметров прессования на 12-ти пуансоном минипрессе.

Для решения поставленной задачи мы использовали модельные смеси пяти АФС в различной дозировке, содержащие красители фирмы BioGrund в желто-оранжево-красной гамме. В качестве наполнителя мы использовали Фуджикалин в форме пористых сферических гранул. По химической структуре – это синтетический, свободно сыпучий двухосновный безводный фосфат кальция, производства компании Fuji Chemical Industries Co, Япония. Краситель в массу для таблетирования вводили в сухом виде в соответствии с рекомендуемыми дозировками при смешении в смесителе типа «пьяная бочка».

Мини-таблетки, полученные на отработанных нами режимах прессования, отличались хорошими значениями прочности, однородностью массы и имели оптимальные характеристики растворения. Однако использование некоторых красителей этой гаммы давало неудовлетворительные результаты по финальной окраске таблеток.

Розовый и оранжевый красители в мини-таблетках имели практически одинаковые слабо различимые визуально оттенки. Наиболее яркий однородный цвет мини-таблеткам давал краситель красного цвета, тогда как мини-таблетки с желтым красителем визуально не отличался от таблеток без красителя. В связи

Таблица 1. Характеристика мини-таблеток, содержащих краситель красного цвета

Table 1. Characteristics of mini-tablets containing red dye

Наименование Name	Масса, мг Weight, mg	Высота, мм Height, mm	Диаметр, мм Diameter, mm	Прочность, N Strength, N	Однородн. Дозир., % Homogeneous Dosage, %	Растворение, % Dissolution, %	Распадаемость, мин Disintegration, min
Мини-таблетка®) Mini Tablet®)	8,8 ± 0,1	2,14 ± 0,01	1,96 ± 0,15	31,0 ± 3,5	4,0 ± 0,3	95,2 ± 1,3	1,25 ± 0,01

с этим для дальнейших исследований рекомендовано использование красителей зеленой и синей гаммы.

В таблице 1 представлены характеристики мини-таблеток, полученных с использованием красителя красного цвета.

Как видно из таблицы 1, мини-таблетки, полученные с использованием красителя красного цвета, имели хорошие технологические характеристики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоренков Е. А. и др. Перспективы использования «коктейльных» методов определения активности изоферментов цитохрома P450 *in vivo* с целью рационализации фармакотерапии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;1:33–37.
2. Wiśniewska A., Mazerska Z. Izoenzymy cytochromu P450 w metabolizmie związków endo- i egzogennych. *Postepy Biochem.* 2009;55(3):259–271.
3. Spaggiari D., Geiser L., Daali Y., Rudaz S. A cocktail approach for assessing the *in vitro* activity of human cytochrome P450s: An overview of current methodologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014;101:221–237.

4. Ryu J. Y., Song I. S., Sunwoo Y. E. Development of the «Inje cocktail» for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms *in vivo*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;82:531–540.

REFERENCES

1. Egorenkov E. A. et al. Aspects of «Cocktail» cytochrome P450 activity determination methods application with the view of drug treatment rationalization. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;1:33–37.
2. Wiśniewska A., Mazerska Z. Izoenzymy cytochromu P450 w metabolizmie związków endo- i egzogennych. *Postepy Biochem.* 2009;55(3):259–271.
3. Spaggiari D., Geiser L., Daali Y., Rudaz S. A cocktail approach for assessing the *in vitro* activity of human cytochrome P450s: An overview of current methodologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014;101:221–237.
4. Ryu J. Y., Song I. S., Sunwoo Y. E. Development of the «Inje cocktail» for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms *in vivo*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;82:531–540.

Потенциал использования фелодипина в разработке лекарственных препаратов для различных областей медицины

А. А. Савосина^{1*}, С. Лазар¹, С. Н. Суслина¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Медицинский институт, кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, корп. 2

*Контактное лицо: Савосина А. А. E-mail: Savosina_aa@pfur.ru

Potential Use of Felodipine in the Development of Dosage Forms for Various Fields of Medicine

Aleksandra A. Savosina^{1*}, Simon Lazar¹, Svetlana N. Suslina¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, 6/2, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Aleksandra A. Savosina. E-mail: Savosina_aa@pfur.ru

Фелодипин является представителем второго поколения дигидропиридиновых БКК. Формула фелодипина была запатентована в 1978 году, а в 1988 году субстанция фелодипина была одобрена для медицинского применения [1]. По сравнению с первым поколением препаратов, например, с нифедипином, фелодипин отличается более длительным периодом полувыведения, более плавным нарастанием в плазме крови, более отсроченным началом действия и временем развития максимального эффекта. В связи с этим при применении фелодипина в кардиологии наблюдается меньшее количество побочных эффектов по сравнению с нифедипином. Кроме того, фелодипин обладает сосудистой селективностью в 7–10 раз больше по сравнению с нифедипином [2].

По химической структуре фелодипин представляет собой производное 1,4-дигидропиридина с молекулярной массой 384,253 г/моль. По данным анализа «структура-активность» наиболее важными элементами для обеспечения активности молекулы в отношении кальциевых каналов являются 1,4-дигидроими-диновое кольцо, вторичный атом азота в этом кольце, а также ароматическое или гетероциклическое соединение в четвертом положении [1].

Используется фелодипин преимущественно в кардиологической практике. Известно применение фелодипина для лечения таких заболеваний, как: артериальная гипертензия, стенокардия и синдром Рейно. Являясь представителем блокаторов кальциевых каналов L-типа, фелодипин реализует свое действие за счет предотвращения тока кальция внутрь гладкомышечной клетки. В результате расширяются коронарные и периферические сосуды, что приводит к повышению уровня доставки кислорода к миокарду и улучшению кровообращения в целом. Механизм действия фелодипина позволяет предположить, что данная субстанция может стать основой для разра-

ботки лекарственных препаратов, применимых не только для лечения сердечно-сосудистых патологий, но и, например, в колопроктологической практике для лечения заболеваний, связанных с нарушением кровообращения, возникшем в результате спазма внутреннего анального сфинктера [3].

Кроме того, существуют исследования, посвященные возможности применения фелодипина при лечении идиопатического легочного фиброза, за счет его способности ингибировать синтез коллагена [4].

Таким образом, на примере фелодипина, можно сделать вывод о том, что расширение спектра применения стандартизированной и разрешенной к применению субстанции и разработка на ее основе качественно новых лекарственных препаратов является актуальной задачей современной фармацевтической науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer J., Ganellin C. R. Analogue-based drug discovery. Wiley-VCH, 2006. 575 p.
2. Scholze J. E. Differentialtherapie mit Calciumantagonisten. *Herz*. 2003;28:754–763.
3. Савосина А. А., Лазар С. Композиция для лечения анальных трещин на основе фелодипина. Патент России RU2710742C1. 2020. Бюл. № 1.
4. Tanaka K. I., Niino T., Ishihara T., Takafuji A., Takayama T., Kanda Y. et al. Protective and therapeutic effect of felodipine against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2017.

REFERENCES

1. Fischer J., Ganellin C. R. Analogue-based drug discovery. Wiley-VCH, 2006. 575 p.
2. Scholze J. E. Differentialtherapie mit Calciumantagonisten. *Herz*. 2003;28:754–763.
3. Savosina, A. A., Lazar S. Composition for the treatment of anal fissure containing felodipine. Patent RU2710742C1. 2020. Bulletin № 1.
4. Tanaka K. I., Niino T., Ishihara T., Takafuji A., Takayama T., Kanda Y. et al. Protective and therapeutic effect of felodipine against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2017.

Разработка таблеток для приема внутрь на основе биофлавоноида дигидрокверцетина

А. С. Ахмад¹, Л. К. Гришина¹, А. Н. Воробьев^{1*}, Н. И. Синицына¹, И. В. Шарутин¹, Р. А. Абрамович¹, О. Г. Потанина¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

*Контактное лицо: Воробьев А. Н. E-mail: alek_san2007@mail.ru

Development of Bioflavonoid Dihydroquercetin Peroral Tablets

Abdulrazzak Sayed Ahmad¹, Liana K. Grishina¹, Aleksandr N. Vorobyev^{1*}, Nina I. Sinitsyna¹, Igor V. Sharutin¹, Rimma A. Abramovich¹, Olga G. Potanina¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Aleksandr N. Vorobyev. E-mail: vorobyev-an@rudn.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дигидрокверцетин – вещество, относящееся к классу флавоноидов, группе флаванонов. Основным источником его получения в нашей стране является кора лиственницы сибирской и лиственницы даурской. Терапевтический профиль дигидрокверцетина достаточно разнообразен и включает такие фармакологические векторы как: капилляропротекторный, противовоспалительный и противоаллергический, гастро- и гепатопротекторный, радиопротекторный. Кроме того, для дигидрокверцетина характерны антитромбоцитарные, противосклеротические, антиоксидантные свойства. В России в 2002 году были зарегистрированы таблетки дигидрокверцетина и выпускались ИНПФ ООО «Химия древесины» под торговым названием «Диквертин 0,1 г», однако в настоящее время эти таблетки не выпускаются, но на рынке присутствует несколько БАД на основе дигидрокверцетина.

Таким образом, учитывая широкий спектр фармакологических свойств дигидрокверцетина, разработка лекарственного препарата в форме таблеток дигидрокверцетина является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования была разработка состава и технологии получения таблеток для приема внутрь на основе биофлавоноида дигидрокверцетина с использованием маннитола в качестве носителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали фармацевтическую субстанцию от компании ООО «Химия Древесины». Таблетки получали методом прямого прессования. В качестве наполнителя использовали маннитол, для улучшения текучести таблетлируемой массы – аэросил, для предотвращения налипания на части таблетпресса применяли магния стеарат. Для корректировки сыпучести и цвета использовали вспомогательное вещество Compactcel в количестве 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате был подобран состав таблеток для перорального применения на основе дигидрокверцетина. При использовании маннитола 200 в качестве наполнителя удалось получить таблеточную массу для прямого прессования. Дигидрокверцетин предварительно смешивали с аэросилом 200, затем полученную массу смешивали с маннитолом марки Parteck M 200, позволяющим осуществлять прямое прессование без грануляции, затем добавляли специальный компонент компании «Biogrand», содержащий коричневый краситель марки «Compactcel». Таблеточную массу опудривали магния стеаратом и передавали на таблетирование.

Таблица 1. Состав таблеток на основе дигидрокверцетина

Table 1. Formulation of dihydroquercetin tablets

Наименование Name	Содержание Content	
	мг mg	%
Дигидрокверцетин Dihydroquercetin	25,5	12,75
Маннитол 200 Mannitol 200	160,75	80,375
Compactcel Compactcel	10,0	5,0
Аэросил Aerosil	1,5	0,75
Магния стеарат Magnesium Stearate	2,25	1,125
Масса таблетки Weight of tablet	200,0	100,0

В результате при помощи наиболее простой и экономичной технологии прямого прессования были получены таблетки дигидрокверцетина с соответствующими физико-химическими свойствами, удовлетворяющими требованиям ГФ XIV РФ.

Таблица 2. Технологические свойства таблеточной массы

Table 2. Technological properties of the tablet mass

Наименование показателя Parameter	Значение Value
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл Bulk density before compaction, g/ml	0,546
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Bulk density after compaction, g/ml	0,646
Сыпучесть ($d_{\text{воронки}} = 10 \text{ мм}$), г/с Flowability ($d_{\text{funnel}} = 10 \text{ mm}$), g/s	3,1
Коэффициент Хауснера Hausner coefficient	1,18
Индекс Карра Carr index	16
Угол естественного откоса, ° Angle of response, °	30

Таблетирование проводили на роторном прессе BOSCH XSpres. Использовали прессинструмент 8 мм. Сила прессования при таблетировании составила 5 кН.

Таблица 3. Характеристики таблеток дигидрокверцетина

Table 3. Characteristics of dihydroquercetin tablets

Показатель Parameter	Значение Value
Высота, мм Thickness, mm	7,37 ± 0,2
Прочность, Н Hardness, N	160 ± 20
Распадаемость, мин Disintegration, min	10 ± 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, был сделан вывод о возможности получения на основе субстанции дигидрокверцетин от компании ООО «Химия древесины» таблеток с использованием технологии прямого прессования.

ЛИТЕРАТУРА

- Zheng L. et al. Comparative pharmacokinetics of quercetin, astragaloside, afzelin and taxifolin in plasma after oral administration of Polygonum orientale inflorescence in sham-operated and myocardial ischemia-reperfusion injury rats. *Xenobiotica*. 2020;50(7):822–830.
- Фомичев Ю. П. и др. Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. М.: Научная библиотека. 2017, 702 с.
- Ковалевская Е. Г. Оптимизация условий производства субстанции дигидрокверцетина, разработка лекарственного препарата на ее основе. Автореф. дис. ... канд. фармац. 14.04.01. Пятигорск, 2014. 23 с.
- Аладышева Ж. И., Береговых В. В., Демина Н. Б. и др. Промышленная фармация. Путь создания продукта. М.: Российская академия наук. 2019. 394 с.

REFERENCES

- Zheng L. et al. Comparative pharmacokinetics of quercetin, astragaloside, afzelin and taxifolin in plasma after oral administration of Polygonum orientale inflorescence in sham-operated and myocardial ischemia-reperfusion injury rats. *Xenobiotica*. 2020;50(7):822–830.
- Fomichev Yu. P. et al. Dihydroquercetin and arabinogalactan – natural bioregulators in the life of humans and animals, use in agriculture and food industry. Moscow: *Nauchnaya biblioteka*. 2017. 702 p.
- Kovalevskaya E. G. Optimization of production conditions for the substance of dihydroquercetin, development of a drug based on it [dissertation]. 14.04.01. Pyatigorsk. 2014. 23 p.
- Aladysheva Zh. I., Beregovykh V. V., Demina N. B. et al. Industrial pharmacy. The way of creating a product. Moscow: Rossijskaya akademiya nauk. 2019. 394 p.

Biological Properties of Ultra Fiber Materials with Chitosan Nanoparticles

Marina N. Semenova^{1*}

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Marina N. Semenova. E-mail: soliet@mail.ru

Биологические свойства ультраволоконных материалов с наночастицами хитозана

М. Н. Семенова^{1*}

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Семенова М. Н. E-mail: soliet@mail.ru

In the last decade, there has been an increasing interest in biodegradable materials for use in medicine and other areas of the national economy.

The most popular polymers for the manufacture of biomedical products are polyesters of α -hydroxy acids: polylactide, polyglycolide, poly (ϵ -caprolactone), polydioxanone, as well as their copolymers. Regulation of the molecular and supramolecular structure of biodegradable polymers allows you to control the physicochemical and physicomechanical characteristics of materials, as well as the kinetics of their biodegradation. In contrast to polyglycolides, polylactides, or their copolymers, poly (3-hydroxybutyrate) is considered rather as a moderately resistant material with respect to biodegradation in a living organism.

Among the wide variety of biopolymers, the natural polymer chitosan (CTS) occupies a special place. Aminopolysaccharide chitosan, consisting of a β - (1 $\rightarrow$ 4) linked linear copolymer containing N-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine as monomer units – a product of alkaline deacetylation of chitin, a compound found in nature in the exoskeleton of crustaceans, insects and some species of fungi [4, 5]. ChTZ is one of the most promising natural biopolymers for tissue engineering, biocompatible coatings, and drug delivery. The uniqueness of ChTS is due to a wide range of properties manifested by it, among which biological activity, biocompatibility and biodegradability should be emphasized, which excludes the possibility of its accumulation in the human body and the environment. This allows the use of CTZ in the pharmaceutical and food industries, in medicine and cosmetology [1–2].

Being a polybase, chitosan is readily soluble in aqueous solutions of certain mineral and organic acids, which, along with good indicators of biodegradability and biocompatibility, makes it possible to find its application in a wide range of fields, including medicine. An important feature of chitosan is its structural versatility. Due to the presence of two hydroxyl groups (position C-3 and C-6)

and an amine group (position C-2) in each repeating unit makes it flexible for chemical modification as a material for obtaining various functional forms such as: gels, nanofibers, membranes, nanoparticles, microparticles and matrices.

The lack of cytotoxicity of chitosan and its antimicrobial properties have been demonstrated in a series of studies against a number of gram-positive/gram-negative bacteria with a high response rate. The level of antimicrobial activity of chitosan, as shown in some works [3–4], depends on its molecular weight, degree of deacetylation, and polydispersity.

Thus, chitosan microspheres obtained by Chinese scientists [5] with a high degree of deacetylation (97.5 %) led to a higher density of positive charge, which gave a stronger antibacterial activity than a moderate degree of deacetylation (83.7 %), in the fight against *Staphylococcus aureus* at pH 5.5. Comparative study of the effect of chitosan with different molecular weights (MW = 1671, 1106, 746, 470, 224, and 28 kDa) and its oligomers (MW = 22, 10, 7, 4, 2, and 1 kDa) on the antimicrobial activity of a number of bacteria showed that chitosan has a higher antibacterial activity than oligomers. It markedly inhibited the growth of most bacteria tested, although the inhibitory effect differed depending on the molecular weight and the specific bacteria. It was noted that chitosan generally showed a stronger bactericidal effect against gram-positive bacteria than against gram-negative bacteria. The used pH range 4.5–5.9 also influenced the activity of chitosan. At a lower pH value, the level of antibacterial activity of chitosan was significantly higher [6].

Chitosan solutions can be used not only to obtain new materials for medical purposes, but also to modify finished polymer products, for example, synthetic suture threads in order to increase their biocompatibility.

PHB and its copolymers are finding ever new areas of application, so the field of transdermal drugs has turned out to be a promising new direction. The biggest obstacle to the development of drug delivery systems in this

area is the presence of a virtually impenetrable upper stratum corneum of the epidermis. Skin-permeable materials must be of low molecular weight and lipophilic. There are many ways to overcome the stratum corneum barrier, and one of the promising methods is the use of micro- and nanoparticles. The work [7] presents the results of a study of the transdermal penetration of micro/nanocapsules from a copolymer PHB – co-PGV was studied *in vivo*, in mice.

The results of chromatography-mass spectrometry showed that the penetration of capsules through the skin was dependent on the particle size. This study has demonstrated that by changing the size of nanoparticles carrying drugs, it is possible to regulate the penetration depth of the particles and, therefore, to carry out targeted drug delivery [7].

Due to its unique properties, microbiological polyhydroxybutyrate has found application in many fields of medicine and pharmacology, such as targeted and prolonged release systems for biologically active compounds (BAS). Such systems are relevant for use in relation to drugs, the therapeutic efficacy of which is directly dependent on prolonged exposure to tissues and organs. A striking example of such ALS is anticancer [8], psychotropic [9], anti-thrombotic [10] and many other drugs.

REFERENCES

1. Bolgov A. A. Obtaining homologues of chitosan and its polymer-analogous transformations: author. [dissertation]. Moscow, 2009.
2. Simchi A., Pishbin F., Boccaccini A. R. Electrophoretic deposition of chitosan. *Materials Letters*. 2009;63(26):2253–2256.
3. Kalita S. J., Bhardwaj A., Bhatt H. A. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Mater. Sci. Eng. C*. 2007;27(3):441–449.
4. Zhao H., Liu Z., Park S., Kim S. H., Kim J. H., Piao L. Preparation and characterization of PEG/PLA multiblock and triblock copolymer. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012;33(5):1638–1642.
5. Kalita S. J., Bhardwaj A., Bhatt H. A. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Mater. Sci. Eng. C*. 2007;27(3):441–449.
6. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem. Soc. Rev.* 2013;42(3):1147–1235.
7. Eke G., Kuzmina A. M., Murueva A. V. et al. Penetration of particles from poly (3-hydroxybutyrate/3-hydroxyvalerate) into the skin. *Journal of the Siberian Federal University. Biology*. 2012;5:404–416.
8. Chaturvedi K., Kulkarni A. R., Aminabhavi T. M. Blend microspheres of poly (3-hydroxybutyrate) and cellulose acetate phthalate for colon delivery of 5-fluorouracil. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011;50(18):10414–10423.
9. Mosopov S. N., Kuzovkova M. V. Konsta (risperidone-microspheres) is the first atypical antipsychotic with prolonged action. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2004;6(5):228–232.
10. Livshits V. A., Bonartsev A. P., Iordansky A. L. et al. Microspheres from polyhydroxybutyrate for prolonged release of medicinal substances. *High-molecular compounds, Series A*. 2009;51(7):1–99.

Cyclodextrin-based Metal-organic Frameworks as Drug Delivery System

Yury I. Poltavets^{1*}

1 – NRC «Kurchatov Institute», 1, Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia

*Corresponding author: Yury I. Poltavets. E-mail: poltavets_yi@nrcki.ru

Металлоорганические каркасы на основе циклодекстрина как система доставки лекарств

Ю. И. Полтавец^{1*}

1 – НИЦ «Курчатовский институт», 123182, Россия, г. Москва, пл. Курчатова, д. 1

*Контактное лицо: Полтавец Ю. И. E-mail: poltavets_yi@nrcki.ru

Cyclodextrines (cyclic glucose oligomers) are widely used in the Food and the Pharmaceutical industries. The general utilization of beta-Cyclodextrin (β -CD) in pharmaceutical field is to increase the bioavailability and stability of active ingredients. Achievement of this result is due to inclusion complexes formation localized in the molecular cavity of Cyclodextrin [1].

Despite the real benefits, the β -CD have some disadvantages, where main of this is the low solubility in water (1.85 g per 100 ml at 25 °C) and lesser solubility of its inclusion complexes [2].

Advances in chemistry of Metal-Organic-Frameworks (MOF) results to finding simple synthesis of β -CD MOFs, where metals were Na or K. This products is really «Edible MOFs», which considered as non-toxic and free of hazardous impurities in contrast of Fe, Co, Cu or Zn-based MOFs [3, 4].

The aim of our work was the evaluation β -CD MOFs as a new excipient for direct-pressured tablets.

To solve the main task of work, we performed synthesis β -CD-based MOF and studied inclusion process in them. We used Silybin (Silibinin) – the natural polyphenolic hepatoprotector from Milk Thistle (*Silybum marianum*) [5]. This API is poorly solubled in water but still demanded as effective, non-toxic and affordable costed drug [6, 7].

Unlike the known β -CD-based inclusion complexes of silybin [8], we observe the freely solubility of MOF in water. Also we consider, that the physico-mechanical parameters of MOFs provide possibility of direct pressing, which simplified production of tablets.

The obtained MOFs were fine-crystalline powders of white or white color with a slight yellowish shade. Powder particles are mainly represented by single rod-shaped crystals of irregular shape, bearing nuclei of smaller crystals and amorphous particles on their surface, see figure 1. This pattern of powders propose the good ability for direct pressure tablets production [9]. Generally, in only needs the small amounts of lubricants for the better re-

lease of the compressed mass from the punch surfaces and the release/ejection of the tablet from the die. The experimental batches of tablets were produced without lubricants, but were in acceptable quality. For the main characteristics of the obtained batches see table 1.

In result the MOF and Silybin-MOF tablets were produced. Silybin was introduced into MOF by saturating MOF with silybin in the volume of its acetone solution. The resulting product was isolated and dried under vacuum. The tablets were obtained by direct compression at a force of 1000 kg/cm³, the size of resulted tablets (diameter $\times$ height) is 15 $\times$ 5.5 mm.

Table 1. Basic characteristics of obtained batches.

Indicator name	Value
MOF and Silybin-MOF	
Particle size (main fraction)	70–120 μ m (microscopy)
Loss on drying	2.5 % (method 1) [10]
Bulk Density	0.55 g/cm ³
Repose angle	27 °
Silybin content (for Silybin-MOF)	0.32 % (HPLC)
Tablets	
Compression ratio	1.95
Dissolution (Silybin-MOF tablets)	>90 % (SF 14, apparatus II, pH 6.8) [11]

Thus, using the example of silybin, the possibility of using a new class of compounds (MOFs) in pharmaceutical practice was shown.

REFERENCES

1. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. K. Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech*. 2005;6(2):E329–E357. DOI: 10.1208/pt060243.
2. Rowe R. C., editor. Handbook of pharmaceutical excipients. London: *APhA, (PhP) Pharmaceutical Press*, 2009. P. 210–214.
3. Smaldone R. A., Forgan R. S., Furukawa H., Gassensmith J. J., Slawin A. M. Z., Yaghi O. M. et al. Metal-Organic Frameworks from Edible Natural Products. *Angewandte Chemie International Edition*. 2010;49(46):8630–8634. DOI:10.1002/anie.201002343.

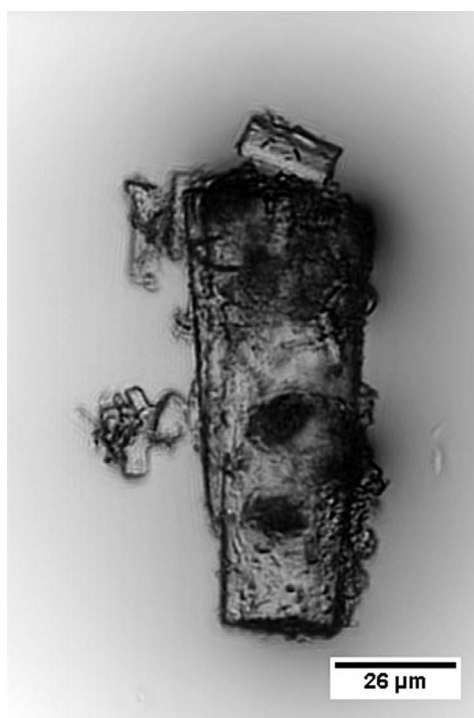


Figure 1. Photomicrograph of typical MOF crystal

4. Han Y., Liu W., Huang J., Qiu S., Zhong H., Liu D. et al. Cyclodextrin-Based Metal-Organic Frameworks (CD-MOFs) in Pharmaceuticals and Biomedicine. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):271. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040271.
5. Abenavoli L., Izzo A. A., Milić N., Cicala C., Santini A., Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases: Milk Thistle and liver diseases. *Phytotherapy Research*. 2018;32(11):2202–2213. DOI: 10.1002/ptr.6171.
6. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017;22(2):191. DOI: 10.3390/molecules22020191.
7. Tajmohammadi A., Razavi B. M., Hosseinzadeh H. *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review: *Silybum marianum* and Metabolic Syndrome. *Phytotherapy Research*. 2018;32(10):1933–1949. DOI: 10.1002/ptr.6153.
8. Ghosh A., Biswas S., Ghosh T. Preparation and Evaluation of Silymarin β -cyclodextrin Molecular Inclusion Complexes. *Journal of Young Pharmacists*. 2011;3(3):205–210. DOI: 10.4103/0975-1483.83759.
9. Swarbrick J., editor. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: *Informa Healthcare*, 2007. P. 820–832.
10. 1.2.1.0010.15. Loss on drying [Internet]. The State Pharmacopoeia of Russian Federation XIV ed. Moscow: 2018. P. 567–569. Available from: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
11. 1.14.2.0014.15. Dissolution test for solid dosage forms [Internet]. The State Pharmacopoeia of Russian Federation XIV ed. Moscow: 2018. P. 2164–2182. Available from: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

Моноклональные антитела: современная классификация и области применения

М. А. Колганова^{1*}

1 – ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20 стр. 3

*Контактное лицо: Колганова М. А. E-mail: m.kolganova@cpha.ru

Monoclonal Antibodies: an Overview of Current Classification and Areas of Applications

Maria A. Kolganova^{1*}

1 – LLC «CPHA», 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

*Corresponding author: Maria A. Kolganova. E-mail: m.kolganova@cpha.ru

Моноклональные антитела (МКА) – это антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Открытие в 1975 г. учеными Кёлером и Мильштейном процесса получения МКА с использованием гибридом (первый препарат моноклональных антител был зарегистрирован лишь в 1986 г.) стало своего рода «революцией» в биотехнологии и медицине. За это достижение ученые в 1984 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии.

На современном этапе развития технологий МКА можно условно разделить на химерные, гуманизированные и полностью человеческие. Полученные классическим гибридомным методом МКА являются чужеродным по отношению к человеку из-за наличия других (мышинных) аминокислотных остатков в определенных позициях константной части. В ответ на введение таких МКА в организм высока вероятность выработки НАМА (human anti-mouse antibodies). Химерные МКА, в свою очередь, обычно получают при объединении сгенерированных гибридомным методом мышинных вариабельных фрагментов с человеческими константными доменами (содержание человеческих участков достигает более 70 %). Однако, и при таком способе получения антител в организме человека возможно развитие иммуногенности и выработка НАСА (human anti-chimeric antibodies). Гуманизированные МКА еще более приближены к естественным антителам человека, в их составе организму человека чужеродны только CDR и отдельные позиции FR-регионов вариабельных доменов, а остальные части, включая каркас, имеют практически полностью человеческую природу. Также существуют технологии получения полностью человеческих антител. Для этих целей обычно используют трансгенных животных, экспрессирующих человеческие антитела. В случае таких МКА наиболее снижена вероятность развития иммуногенности, и как следствие, полностью человеческие МКА обладают повышенной эффективностью. Тем не менее, появление множества методов разработки и гуманизации моноклональных антител при-

вело к тому, что граница между гуманизированными, химерными и человеческими антителами практически стерлась, поэтому классификация МКА, отражающаяся в названии препаратов моноклональных антител, была упразднена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г [1].

Моноклональные антитела обладают высокой молекулярной специфичностью для соответствующих им биологических мишеней (в основном, внутри- и внеклеточных рецепторов), что позволяет исследователям изучать различные биологические процессы с высокой точностью. На основе МКА было создано множество распространенных биологических методов диагностики *in vitro*, таких как иммуноферментный анализ, вестерн-блоттинг и проточная цитометрия. Помимо использования в лабораторной диагностике, МКА также широко применяются с терапевтическими целями. В настоящий момент во всем мире число препаратов на основе МКА превысило 100 и продолжает активно увеличиваться. Многие фармацевтические компании запускают новые доклинические и клинические исследования как оригинальных препаратов, так и биоаналогов на основе МКА [2].

Наиболее часто МКА применяются в терапии и диагностике различных онкологических заболеваний. Согласно ежегодным отчетам Всемирной организации здравоохранения рак, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями дыхательной системы, был и остается одной из основных причин смертности пациентов во всем мире. Применение МКА в терапии онкологических заболеваний состоит в использовании МКА, которые специфично связываются с антигенами, расположенными на раковых клетках. При связывании МКА способны вызывать опосредованные иммунологические реакции, нацеленные на раковые клетки-мишени. Кроме того, такие МКА можно модифицировать и использовать в диагностических и терапевтических целях для доставки к специфическому сайту действия токсинов, радиоизотопов, цитокинов или других активных конъюгатов. Примером противораковых препаратов на основе МКА, одобрен-

ных FDA, могут служить препараты цетуксимаб, бевацизумаб и трастузумаб.

Вторым не менее важным клиническим направлением применения препаратов моноклональных антител является их использование для диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний. МКА, одобренные и используемые при аутоиммунных заболеваниях, такие как инфликсимаб и адалимумаб, эффективны при ревматоидном артрите, болезни Крона и язвенном колите. Их использование в терапии данных заболеваний основано на том, что МКА связывают и ингибируют фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), позволяя облегчить и купировать симптоматику. Некоторые МКА также способны связывать человеческий иммуноглобулин E (IgE), тем самым предотвращая тяжелые последствия для пациентов с аллергической астмой.

Частным случаем применения МКА при аутоиммунных заболеваниях является их использование при пересадке органов и тканей, в случае развития реакции отторжения трансплантата. Так, например, базиликсимаб и даклизумаб ингибируют интерлейкин-2 (IL-2), снижая его воздействие на активированные Т-клетки, и таким образом, помогают предотвратить острое отторжение при трансплантации почек.

В контексте диагностики МКА используются при вирусных инфекциях – для выявления специфических антигенов. Так, при связывании МКА с гемагглютинином вируса гриппа возможно выявить антигенный дрейф и шифт мутагенных штаммов вируса. Схожим образом ранее было проведено функциональ-

ное картирование вируса полиомиелита и некоторых ретровирусов.

В клинической лабораторной диагностике МКА используют в том числе для выявления гормонов и антигенов репродуктивной системы, таких как хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (мониторинг фертильности) [3–4].

Таким образом, моноклональные антитела в настоящее время являются неотъемлемой частью клинической и лабораторной практики по всему миру. В связи с относительно недавним открытием самой технологии производства МКА, исследования и усовершенствования механизмов действия, эффективности и безопасности антител активно продолжаются. Это приводит к разработке новых лекарственных препаратов на основе МКА и постоянно расширяет область их клинического и диагностического применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parren P. W. H. I., Carter P. J., Plückthun A. Changes to International Nonproprietary Names for antibody therapeutics 2017 and beyond: of mice, men and more. *mAbs*. 2017;9(6):898–906. DOI: 10.1080/19420862.2017.1341029.
2. Kaplon H., Reichert J. M. Antibodies to watch in 2019. *mAbs*. 2019;11(2):219–238. DOI: 10.1080/19420862.2018.1556465.
3. Berger M., Shankar V., Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *The American journal of the medical sciences*. 2002;324(1):14–30. DOI: 10.1097/00000441-200207000-00004.
4. Ghagane S., Puranik S., Gan S., Hiremath M., Nerli R., Ravishankar M. V. Frontiers of monoclonal antibodies: Applications in medical practices. *Human Antibodies*. 2017;26:1–8. DOI: 10.3233/HAB-170331.

К вопросу о разработке эффективных критериев для оценки экспертных систем при разработке лекарственных средств

А. В. Баскакова^{1*}, Н. В. Автина¹, О. О. Новиков², Е. Т. Жиликова¹

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Баскакова А. В. E-mail: aleksbaskakova@yandex.ru

The Issue of the Development an Effective Criteria for Expert Evaluation Systems in Drug Development

Alexandra V. Baskakova^{1*}, Nataliya V. Avtina¹, Oleg O. Novikov², Elena T. Zhilyakova¹

1 – Belgorod National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, 308015, Russia
2 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Alexandra V. Baskakova. E-mail: aleksbaskakova@yandex.ru

Разработка инновационных лекарственных форм в настоящее время не может быть осуществима без применения новейших технологий. Одним из самых перспективных направлений развития современных исследований является развитие и применение искусственного интеллекта и разработки алгоритмизированных систем принятия решений. Компьютеризация этих этапов разработки лекарственных средств сопровождается необходимостью повышения требований к разработке лекарственных средств. В настоящее время, под экспертными системами понимают компьютерные системы, содержащие знания специалистов в конкретной предметной области, и которые на основе этих знаний способны к самостоятельному принятию решений [1].

Фармацевтические экспертные системы способны помочь специалисту в области разработки лекарственных средств при подборе вспомогательных веществ. Одной из характерных особенностей экспертных систем, основанных на базах данных (знаний) является возможность использования этих систем для прогнозирования токсичности и метаболизма лекарственных средств [2]. Например, в 1992 г. в практику индийской компании Cadila Laboratories [3] была внедрена специально созданная экспертная система для оптимизации процесса разработки лекарственных форм. Экспертная система способна предложить оптимальное соотношение вспомогательных веществ и действующих в лекарственной форме. Внедрение экспертной системы позволило ускорить разработку активных фармацевтических субстанций на 35% от общего времени разработки, что позволило получить конкурентное преимущество Cadila Laboratories перед другими фармацевтическими компаниями в Индии.

В СНГ разработки компьютеризированных систем, которые позволяли бы оптимизировали процесс разработки лекарственных форм, а также повысить эффективность производственного цикла на фарма-

цевтическом производстве, велись с 1993–1994 г. [4]. Исследователями были разработаны и оптимизированы элементы экспертной системы для выбора состава детских лекарственных форм на основе парацетамола [5]. В 2013 г. была разработана экспертная система Sedem в качестве инструмента предварительной оценки свойств субстанций, которые будут использованы при изготовлении шипучих таблеток методом прямого прессования. Внедрение экспертной системы позволило снизить издержки, связанные с длительностью процесса разработки, и позволило снизить себестоимость продукции [6].

Трудность выбора оптимального состава будущей лекарственной формы зачастую связана с негармонизированными требованиями и критериями к качеству лекарств, которые могут быть решены лишь с помощью привлечения сторонних экспертов, разработчиков, оценивающих эффективность и другие параметры надлежащего качества [7]. Согласно литературным данным, существует несколько методов и моделей оценки экспертных систем, основанных на базах данных. Недостатком описанных ранее методов оценки выступает их несистематизированность и сложность применения, отсутствие единой терминологии, незначительное практическое применение [8].

Результаты применения экспертных систем следует оценивать согласно их характеристикам, таким как удобство использования, простота совершенствования и влияние на пользователей, которые в настоящее время не используют при оценке экспертных систем. Однако, большинство авторов выделяют как наиболее важные показатели экспертных систем их эффективность и результативность [9]. Под эффективностью понимают уровень достижения цели в заданных условиях, связанный с результатами принятия решений, получаемых на выходе, то есть эффективность корреляции входов (ресурсов) и выходов. Эффективность подразумевает под собой использова-

ние наименьшего количества ресурсов [10], однако, с другой стороны, эффективность может быть проверена обратной связью со стороны пользователей экспертной системы. Такой способ оценки эффективности экспертной системы позволяет убедиться, что она удовлетворяет интересам пользователей и отвечает их запросам. Каскант и другие [11] также описывают удовлетворенность пользователей как показатель высокой эффективности использования экспертной системы, что позволяет увеличить количество пользователей, использующих экспертную систему для решения своих задач. Оценка может быть представлена как процесс, позволяющий увеличить использование, качество и полезность экспертной системы.

Важным пунктом при оценке экспертных систем является необходимость рассмотрения экспертной системы не как изолированного объекта, а в качестве рабочего инструмента, используемого для до-

стижения определенных целей. Обзор литературы выявил некоторые параметры для оценки экспертных систем. Эти параметры наглядно отображают, что производительность экспертных систем должна оцениваться с точки зрения влияния друг на друга пользователей, системы и организации, где внедряется экспертная система. П. Миранда и соавторы в своем исследовании отмечают, что в этом случае пользователи отвечают за выполнения поставленных задач. Е. Mauldin [12] и соавторы подчеркивают в своем исследовании тот факт, что взаимозависимость между этими объектами выступает в роли определяющего фактора для реализации поставленной задачи. Экспертные системы помогают сократить время, затрачиваемое на разработку лекарственных средств, а также снижают нагрузку на исследователей. Экспертные системы обеспечивают прибыль

Таблица 1. Параметры и критерии оценки экспертных систем в соответствии с ролью субъектов оценки экспертной системы

Table 1. Parameters and evaluation criteria for expert systems according to the role of evaluation subjects.

Субъект Subject	Параметры Parameters	Критерии Criteria	
Пользователь User	Удобство использования Usability	Исследование Study	Эффективность Efficiency
		Допустимая погрешность Allowable error	Удовлетворенность Satisfaction
		Результативность Performance	
	Полезность Utility	Масштаб Scale	Целесообразность Expediency
	Качество Quality	Достоверность Credibility	Качество полученного решения задачи The quality of the obtained solution to the problem
		Согласованность Coherence	Время обновления Update time
		Когерентность Coherence	Время ответа Response time
Система System	Интерфейс Interface	Простота использования Ease of use	Качество предлагаемых решений Quality of proposed solutions
		Внешний вид Appearance	Простота поиска Search simplicity
		Качество ввода и отображения данных Quality of data input and display	
	Структура Structure	Стабильность Stability	Количество ошибок Number of mistakes
		Обработка операций Processing operations	История History
		Время обработки операций Operations Processing Time	
Организация Organization	Продуктивность Productivity	Мотивация Motivation	Оптимизация задач Task optimizaton
		Прибыль Profit	Отчеты Reports
		Результативность Performance	Стоимость Cost
		Эффективность Efficiency	
	Прибыль Profit	Конкурентоспособность Competitiveness	Возврат инвестиций Return on investment
		Снижение себестоимости Cost reduction	

организаций, в которых они внедряются, например, приводят к более точному и взвешенному принятию решений и сокращают время на решение поставленных задач. Пользователи при надлежащем использовании экспертных систем способствуют повышению производительности труда в организации.

Как было ранее описано, большинство методов оценки экспертных систем по литературным данным не имеют структурированных параметров оценки экспертных систем. Параметры, которые могут быть использованы при оценке производительности экспертных систем, были сгруппированы для их дальнейшей идентификации и систематизации в соответствии с ролью субъектов, участвующих при оценке экспертной системы: пользователя, экспертной системы и организации (таблица 1).

С точки зрения пользователя экспертной системы можно выделить три параметра, согласно которым можно оценить систему: удобство использования, полезность, качество. Параметр «удобство использования» описывают G. Guida, V. Barr и A. Cojocariu [8, 13, 14], который описывают как простоту использования системы. В таблице 2 представлены критерии, предлагаемые для оценки параметра «удобство использования».

Таблица 2. Критерии оценки параметра «удобство использования»

Table 2. Evaluation criteria for parameter «usability»

Критерий Criteria	Описание Description
Исследование Study	Простота решения задач пользователем Ease of solving problems by the user
Допустимая погрешность Allowable error	Изучение ошибок, которые могут быть сделаны пользователем The study of errors that may be made by the user
Результативность Performance	Требуемые усилия для достижения цели The effort required to achieve the goal
Эффективность Efficiency	Количество успешно выполненных задач The number of completed tasks
Удовлетворенность Satisfaction	Субъективная удовлетворенность пользователя The subjective user satisfaction

Еще одним параметром, рассматриваемым с точки зрения пользователя, для оценки производительности экспертной системы является «полезность». Под «полезностью» понимается, какую выгоду получает пользователь экспертной системы. Согласно [8] производительность системы должна оцениваться согласно ее полезности. Для того, чтобы определить, выполняет ли экспертная система ожидания, необходимо понимать, будет ли применять для решения своих задач пользователь экспертную систему, не смотря на существующие трудности или неудобства.

Таблица 3. Параметр «полезность» – критерии оценки

Table 3. Evaluation criteria for parameter «utility»

Критерий Criteria	Описание Description
Масштаб Scale	Уровень обратной связи между системой и пользователем The level of feedback between the system and user
Целесообразность Expediency	Связь между решениями, принимаемыми системой, и потребностями пользователей The connection between the decisions taken by the system and the needs of users

Параметр «качество» описан в работах [13, 14]. Техническое определение, установленное международной организацией стандартизации (ISO) описывает термин «качество» как пригодность для использования. Это соответствие требует подтверждения. В таблице 4 представлены критерии, которые связаны с критерием «качество»: достоверность, качество полученного решения задачи, согласованность, время обновления, когерентность, время ответа.

Таблица 4. Параметр «качество» – критерии оценки

Table 4. The evaluation criteria for parameter «quality»

Критерии Criteria	Описание Description
Достоверность Credibility	Уровень доверия пользователей системным решениям User confidence in system solutions
Согласованность Coherence	Целостность представления информации в системе The integrity of the presentation of information in the system
Когерентность Coherence	Способность системы соответствовать реальности (актуальность решений) The ability of the system to correspond to reality (relevance of decisions)
Качество полученного решения задачи The quality of the obtained solution to the problem	Качество решения задач Quality of problem solving
Время обновления Update time	Способность системы принимать решения в сжатые сроки, а также обновляться в процессе принятия решений The ability of the system to make decisions in a short time, and also to be updated in the decision-making process
Время ответа Response time	Время, в течение которого пользователь ожидает ответа от системы, с момента запроса до принятия решения The time during which the user expects a response from the system, from the time of the request to the decision

С точки зрения системы, определены два параметра для оценки экспертных систем: интерфейс и структура. Параметры интерфейса и структуры позволяют идентифицировать критерии в соответствии с программным и аппаратными аспектами. Интерфейс, согласно исследованиям [15], соответствует дизайну системы и должен обеспечивать доступ к информа-

ции. Интерфейс в экспертной системе является набором характеристик, которые пользователи применяют при взаимодействии с системой. Таким образом, интерфейс – это все, что доступно пользователю для контроля системы то, как система должна реагировать на действия пользователя. Для оценки параметра «интерфейс» определены пять критериев: простота использования, качество предлагаемых решений, внешний вид, простота поиска, качество ввода и отображения данных. Следующим параметром, связанным с системой, является структура. Критерии оценки этого параметра [15]: стабильность, количество ошибок, обработка операций, история, время обработки операций.

Для организации представлены два параметра, которые были определены для оценки экспертных систем: продуктивность и прибыль. Критерии оценки параметра «продуктивность»: мотивация, оптимизация задач, прибыль, отчеты, результативность, стоимость и эффективность. Эти критерии оценивают аспекты, связанные с финансовым оборотом и хозяйственной деятельностью, что упоминается в исследованиях [9, 13]. Параметр «прибыль» подчеркивает связь между ожиданиями, связанными в инвестиции при разработке экспертных систем и предполагаемым доходом. Основными критериями этого параметра являются конкурентоспособность, минимизация затрат и возврат вложенных средств.

Таким образом, предложенные критерии оценки экспертных систем могут быть использованы при их разработке и внедрении в производственный цикл организаций, занимающихся разработкой лекарственных средств, что позволит достичь роста дохода и снижению издержек на принятие решение рядовыми сотрудниками, что увеличит их продуктивность и снизит трудозатраты.

ЛИТЕРАТУРА

- Kanatov M., Atymtayeva L., Yagaliyeva B. Expert systems for Information Security Management and Audit. Implementation phase issues. *SCIS&ISIS. Kitakyushu, Japan: IEEE*. 2014. P. 896–900.
- Fielding K., Long A., McSweeney N., Payne M., Smoraczewska E. Expert Systems – The Use of Expert Systems in Drug Design-Toxicity and Metabolism. *Drug Design Strategies: Quantitative Approaches*. 2012;11:279–311.
- Ramani K.V., Patel M.R., Patel S.K. An Expert System for Drug Preformulating in a Pharmaceutical Company. *Interfaces*. 1992;22(2):101–108.
- Жиякова Е. Т. Использование экспертных систем при выборе состава лекарственных форм. *Компьютер и общество*. 1993: 265.
- Жиякова Е. Т. Элементы экспертной системы для выбора состава некоторых детских лекарственных форм на основе парацетамола. *Вісник фармації*. 1994;2:141–145.
- Aguilar-Díaz J.E. et al. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(2):222–236.
- Жиякова Е. Т. Инновационные подходы в разработке составов лекарств и технологий с использованием информационных компьютерных методов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(2):205–207.
- Barr V. Applications of Rule-base Coverage Measures to Expert System Evaluation. *Knowledge-Based Systems* 1999;12:27–35.
- Turban E., Aronson J. Decision Support Systems and Intelligent Systems. 6th ed. New Jersey: Prentice-Hall. 2000.
- Anumba C., Scott D. Performance Evaluation of Knowledge-Based System for Subsidence Management. *Structural Survey Journal*. 2001;19(5):222–232.
- Cascante P., Plaisent M., Maguiraga L., Bernard P. The Impact of Expert Decisions Support Systems on the Performance of New Employees. *Information Resources Management Journal*. 2002;15(4):64–78.
- Mauldin E. An Experimental Examination of Information Technology and Compensation Structure Complementarities in an Expert System Context. *Journal of Information Systems* 2003;1:19–41.
- Guida G., Mauri G. Evaluating Performance and Quality of Knowledge-Based Systems: Foundation and Methodology. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 1993;5(2):204–224.
- Cojocariu A., Munteanu A., Sofran O. Verification, Validation and Evaluation of Expert Systems in Order to Develop a Safe Support in the Process of Decision Making. *Computational Economics*. 2005.
- Lawrence L., Miller W., Okogbaa G. Evaluation of Manufacturing Expert Systems: Framework and Model. *The Engineering Economist*. 1992;37:293–314.
- Kanatov M., Atymtayeva L., Yagaliyeva B. Expert systems for Information Security Management and Audit. Implementation phase issues. *SCIS&ISIS. Kitakyushu, Japan: IEEE*. 2014. P. 896–900.
- Fielding K., Long A., McSweeney N., Payne M., Smoraczewska E. Expert Systems – The Use of Expert Systems in Drug Design-Toxicity and Metabolism. *Drug Design Strategies: Quantitative Approaches*. 2012;11:279–311.
- Ramani K.V., Patel M.R., Patel S.K. An Expert System for Drug Preformulating in a Pharmaceutical Company. *Interfaces*. 1992;22(2):101–108.
- Zhilyakova E.T. Using expert systems when choosing the composition of dosage forms. *Komp'yuter i obshchestvo*. 1993. 265 p. (In Russ.).
- Zhilyakova E.T. Elements of an expert system for the selection of the composition of some pediatric formulations based on paracetamol. *Visnik farmacii = News of Pharmacy*. 1994;2:141–145. (In Ukrainian).
- Aguilar-Díaz J.E. et al. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(2):222–236.
- Zhilyakova E.T. Innovative approaches in the development of drug formulations and technologies using information computer techniques. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij = Journal of New Medical Technologies*. 2008;15(2):205–207. (In Russ.).
- Barr V. Applications of Rule-base Coverage Measures to Expert System Evaluation. *Knowledge-Based Systems* 1999;12:27–35.
- Turban E., Aronson J. Decision Support Systems and Intelligent Systems. 6th ed. New Jersey: Prentice-Hall. 2000.
- Anumba C., Scott D. Performance Evaluation of Knowledge-Based System for Subsidence Management. *Structural Survey Journal*. 2001;19(5):222–232.
- Cascante P., Plaisent M., Maguiraga L., Bernard P. The Impact of Expert Decisions Support Systems on the Performance of New Employees. *Information Resources Management Journal*. 2002;15(4):64–78.
- Mauldin E. An Experimental Examination of Information Technology and Compensation Structure Complementarities in an Expert System Context. *Journal of Information Systems* 2003;1:19–41.
- Guida G., Mauri G. Evaluating Performance and Quality of Knowledge-Based Systems: Foundation and Methodology. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 1993;5(2):204–224.
- Cojocariu A., Munteanu A., Sofran O. Verification, Validation and Evaluation of Expert Systems in Order to Develop a Safe Support in the Process of Decision Making. *Computational Economics*. 2005.
- Lawrence L., Miller W., Okogbaa G. Evaluation of Manufacturing Expert Systems: Framework and Model. *The Engineering Economist*. 1992;37:293–314.

REFERENCES

Эпидемиология и общая характеристика инфекций вызванными карбапенем устойчивыми *Klebsiella pneumoniae*

А. И. Чижикова^{1,2*}, А. М. Стойнова¹, Е. С. Лисицына²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2 – ООО НПФ «Литех», 107023, Россия, г. Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2

*Контактное лицо: Чижикова А. И. E-mail: chizhikva-anna@list.ru

Epidemiology and General Characteristic of Infections Caused by Carbapene Resistant *Klebsiella Pneumoniae*

Anna I. Chizhikova^{1,2*}, Anastasia M. Stoyanova¹, Evgeniya S. Lisitsyna²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia
2 – «Lytech» Co. Ltd., 3A/2, Malaya Semenovskaya str., Moscow, 107023, Russia

*Corresponding author: Anna I. Chizhikova. E-mail: chizhikva-anna@list.ru

Инфекционные заболевания в нашем веке являются угрозой здоровью человечества. Одной из главных проблем здравоохранения на сегодняшний день является быстрое распространение по миру штаммов бактерий, резистентных к большому числу антибактериальных препаратов, в том числе и препаратов резерва. Особую опасность представляют резистентные микроорганизмы, вызывающие нозокомиальные инфекции. Примерно 90 % всех нозокомиальных инфекций имеет бактериальное происхождение. Среди них наиболее значимыми в ряду возбудителей нозокомиальных инфекций и сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы. *K. pneumoniae* и представители рода *Enterobacter* вызывают до 30 % поражений мочевыводящих путей, до 25 % госпитальных пневмоний и до 17 % раневых. В связи с высокой численностью заболеваний, необходим постоянный контроль за распространением и определением лекарственной устойчивости бактериальных патогенов [1].

K. pneumoniae клинически является наиболее значимой клебсиеллой, также является причиной более 70 % человеческих инфекций из этого рода. У людей *K. pneumoniae* чаще всего локализуется в желудочно-кишечном тракте, коже и в носоглотке. Является важной причиной возникновения серьезных инфекций в обществе, такие как некротическая пневмония, гнойные абсцессы печени, эндогенный эндофтальмит (гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока) [2]. В 2017 году ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) внесла бактерию в перечень особо опасных штаммов.

Для лечения инфекций вызванных *K. pneumoniae* используются цефалоспорины, фторхинолоны и триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол). Устойчивость к данным антибиотикам обуславливает задержки в соответствующей терапии, а также рост заболеваемости и смертности у пациентов. Глобаль-

ные исследования 2000-х годов показали, что от 20 до 80 % *K. pneumoniae* устойчивы к антибиотикам первой линии, включая цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды и карбапенемы [4]. Именно поэтому терапия по лечению внутрибольничных инфекций, вызванных данной бактерией, является сложной. Нозокомиальная пневмония (НП) может быть вызвана различными возбудителями, но наиболее часто вызывают НП энтеробактерии, особенно *K. pneumoniae*.

Со времен первого описания, *K. pneumoniae*, несущая гены карбапенемаз (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPCs), распространялась по странам и континентам. Точная эпидемиология распространения зависит от географического положения.

В Америке впервые KPC были обнаружены в США в 1996 году. В больнице Нью-Йорка пациенты, инфицированные устойчивым к карбапенемам *K. pneumoniae*, имели 48 % внутрибольничной смерти и 38 % специфичной для инфекции смертности. Показатели были значительно выше, чем у пациентов, инфицированных чувствительным к карбапенемам *K. pneumoniae* (2 % и 12 % соответственно). В 2009 году были приняты национальные рекомендации, в 2012 году выпущено руководство по обнаружению и контролю [6].

В Колумбии *K. pneumoniae* были обнаружены в 2005 году, ни один из пациентов не ездил за границу. Через два года была зарегистрирована вспышка инфицирования, умерло 20 (63 %) из 32 пациентов, 14 смертельных случаев были связаны с инфекциями [7].

Первый образец во Франции был найден в 2005 году. Был получен из мочи и крови пациента, ранее госпитализированного в Нью-Йорке. В 2008 году образец получили из раны пациента, переведенного из Греческой больницы.

K. pneumoniae carbapenemases впервые была выделена в 2008 году во Флоренции, от стационарного больного с осложненной внутрибрюшной инфекцией.

С 2009 по 2011 год в больницах Падуе, было выявлено почти 200 случаев. Так же у пациентов в хирургическом отделении интенсивной терапии в Вероне, были выделены из ран культуры KPCs [8].

Впервые устойчивая *K. pneumoniae* была извлечена в Польше, в Варшаве из мочи стационарного больного. К концу 2008 года выявили еще 32 случая. Считается, что KPCs являются наиболее распространенным типом в Польше.

Основные возбудители нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), по данным программы «Многоцентровое исследование резистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России», (РЕВАНШ): возбудителем инфекции *Enterobacteriaceae*, частота встречаемости 32,0 %, *P. Aeruginosa* 27,3 %, *Staphylococcus spp.* 18,8 %, *Acinetobacter baumannii* 10,4 %, *Enterococcus spp.* 5,7 %, *Stenotrophomonas maltophilia* 1,5 %, другие 4,3 %. Для России наиболее остро стоит проблема распространения карбапенем устойчивых *K. pneumoniae* в отделениях реанимации и интенсивной терапии [9]. Продукцию карбапенемаз чаще всего обнаруживают среди *K. pneumoniae*, так как она является основным продуцентом карбапенемаз энтеробактерий.

Широкое распространение данных инфекций, ставит под вопрос эффективность работы антибиотиков этой группы. А также стоит вопрос своевременной детекции и разработки современного молекулярно-диагностического метода выявления карбапенем устойчивой *K. pneumoniae*, разработка которого ведется на базе ООО НПФ «Литех» [10].

ЛИТЕРАТУРА

- Banapurmath C. R., Kallinath S., Banapurmath S., Kallinath A. Congenital pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Indian Pediatrics*. 1994;10:1264–1266.
- Hansen D. S., Gottschau A., Kolmos H. J. Epidemiology of *Klebsiella* bacteraemia: a case control study using *Escherichia coli* bacteraemia as control. *Journal of Hospital Infection*. 1998;38:119–132.
- Zhan G. G. et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *Canadian Antimicrobial Resistance Alliance*. 2013;68:7–22.
- Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51:1987–1994.
- Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Белоцерковский Б. З. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., М.: Медицинское информационное агентство. 2016. С. 28–29.
- Bradford P. A., Bratu S., Urban C. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:55–60.
- Mojica M. F., Correa A., Vargas D. A. et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing *Enterobacteriaceae* in Colombia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012;40:277–279.
- Mazzariol A., Lo C. G., Ballarini P. et al. Rapid molecular technique analysis of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an Italian surgery unit. *Journal of Chemotherapy*. 2012;24:93–96.
- Glasner C., Albiger B., Buist G. et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill*. 2013;18(28).
- Чижикова А. И., Лисицына Е. С. Повышение качества бактериологического исследования при инфекциях, вызванных арбапенем-устойчивыми *Klebsiella pneumoniae*, с помощью молекулярных методов диагностики. *Новейшие зарубежные и отечественные препараты: фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика Научно-практический журнал*. 2020;1(1):5–17.

REFERENCES

- Banapurmath C. R., Kallinath S., Banapurmath S., Kallinath A. Congenital pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Indian Pediatrics*. 1994;10:1264–1266.
- Hansen D. S., Gottschau A., Kolmos H. J. Epidemiology of *Klebsiella* bacteraemia: a case control study using *Escherichia coli* bacteraemia as control. *Journal of Hospital Infection*. 1998;38:119–132.
- Zhan G. G. et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *Canadian Antimicrobial Resistance Alliance*. 2013;68:7–22.
- Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51:1987–1994.
- Gelfand B. R., Protsenko D. N., Belotserkovsky B. Z. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. 2nd ed., Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2016. P. 28–29. (In Russ)
- Bradford P. A., Bratu S., Urban C. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:55–60.
- Mojica M. F., Correa A., Vargas D. A. et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing *Enterobacteriaceae* in Colombia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012;40:277–279.
- Mazzariol A., Lo C. G., Ballarini P. et al. Rapid molecular technique analysis of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an Italian surgery unit. *Journal of Chemotherapy*. 2012;24:93–96.
- Glasner C., Albiger B., Buist G. et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill*. 2013;18(28).
- Chizhikova A. I., Lisitsyna E. S. Improving the quality of bacteriological research in infections caused by arbaepenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* using molecular diagnostic methods. *Novejshie zarubezhnye i otechestvennye preparaty: farmakoterapiya, farmakodinamika, farmakokinetika Nauchno-prakticheskij zhurnal = Journal «Newest Foreign and Domestic Preparations: Pharmacotherapy, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics*. 2020;1(1):5–17.

Изучение соотношения между количеством аэрозольных частиц и микроорганизмов в зависимости от случаев эксплуатации чистых помещений

А. В. Берестина^{1*}, А. В. Бахвалов¹

¹ – Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (ИЯТЭ), 249040, Россия, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д. 1

*Контактное лицо: Берестина А. В. E-mail: aberestina@mail.ru

The Correlation Between Concentration of Aerosol Particles and Microorganisms Depending on the Cleanrooms' Operation Study

Anastasiia V. Berestina^{1*}, Andrey V. Bakhvalov¹

¹ – Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, 1, Studgorodok, Obninsk, Kaluga region, 249040, Russia

*Corresponding author: Anastasiia V. Berestina. E-mail: aberestina@mail.ru

Чистые помещения для производства лекарственных средств нормируются, в первую очередь, по двум показателям – концентрации аэрозольных частиц и уровню микробного загрязнения.

При этом, поступление частиц и микроорганизмов в окружающую среду чистых помещений зависит, в том числе и от случая их эксплуатации. Так, во время некоторых стадий технологического процесса, в воздух и на поверхности может попадать достаточно большое количество частиц сырья, а в случае работы персонала отделяются в основном частицы, содержащие микроорганизмы. В результате очистки помещений, напротив, снижается количество, как частиц, так и микроорганизмов.

Целью данного исследования является определение соотношения между концентрацией аэрозольных частиц и микроорганизмов в воздухе чистых помещений в зависимости от случая их эксплуатации.

При установлении такого соотношения становится возможным сократить микробиологический мониторинг, заменив отбор проб в некоторых точках отбора аэрозольных частиц.

Данная работа является продолжением исследования, описанного ранее [1].

Объектом исследования является учебный Модуль чистых помещений класса D.

Для выполнения исследования были разработаны следующие схемы отбора проб, охватывающие различные случаи эксплуатации исследуемых чистых помещений:

- ✓ Схема 1 (отбор во время производственного процесса, 8 человек / отбор во время производственного процесса, 12 человек / отбор после очистки).
- ✓ Схема 2 (отбор во время производственного процесса, 5 человек / отбор без персонала, после окончания производственного процесса / отбор после очистки).

- ✓ Схема 3 (отбор для определения фоновых значений по концентрации частиц и микроорганизмов / отбор во время лабораторных работ по квалификации помещений, 9 человек).

Пробы на определение содержания частиц отбирались с помощью счетчика аэрозольных частиц Met One 3400 («АТИ», США). Количество (21 точка) и распределение точек отбора проб определено в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 [2].

Для отбора проб на микробиологическую чистоту использовался пробоотборник воздуха ПУ-1Б («Химко», Россия). Пробы отбирались в 6 наиболее критичных точках отбора на две питательные среды – триптиказо-соевый агар для выделения бактерий и агар Сабуро с декстрозой для выделения дрожжей и грибов и инкубировались в термостате SI500 («Stuart», Великобритания) в течение 5 суток при температуре 30–35 °C и 20–25 °C соответственно [3].

Отбор проб был выполнен в трехкратной повторности для каждой схемы. Проба в каждой точке отбиралась однократно. По полученному набору данных рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Затем путем нахождения частного от деления концентрации в 1 м³ воздуха чистых помещений аэрозольных частиц размером от 5,0 до 10,0 мкм и микроорганизмов, было рассчитано соотношение «KOE – частицы».

По результатам отбора по схемам № 1 и № 2 было получено, что в среднем на один жизнеспособный микроорганизм приходится 938 аэрозольных частиц [1].

Затем исследование было расширено – добавлена схема отбора №3, содержащая этапы по определению фоновых значений и во время проведения квалификации чистых помещений. В результате, соотношения «KOE – частицы» по всем этапам отбора было уточне-

но и составило один жизнеспособный микроорганизм на 1114 аэрозольных частиц (5,0–10,0 мкм). Эти данные коррелируют с литературными источниками [4].

Было определено соотношение «КОЕ – частицы» для основных процессов, выполняемых в исследуемом Модуле чистых помещений. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Соотношение между количеством аэрозольных частиц размерами от 5,0 до 10,0 мкм и микроорганизмов на разных этапах отбора (средние значения)

Table 1. Correlation between concentration of aerosol particles (5.0–10.0 µm) and microorganisms at different sampling stages (average values)

Этапы отбора проб Sampling stages	Соотношение между количеством микроорганизмов и частиц Correlation between concentration of microorganisms and particles
Во время производственного процесса During the operation process	1:1574
После проведения очистки After cleaning	1:1427
Спустя 20-30 минут после завершения производственного процесса и выхода персонала 20-30 minutes after the operation process was finished and the staff left the Cleanrooms	1:419
Определение фоновых значений Measuring of background concentrations	1:261
Проведение квалификации чистых помещений Qualification of the Cleanrooms	1:28

Как видно из таблицы 1, полученное усредненное соотношение «1 микроорганизм на 1114 аэрозольных частиц» не является универсальным, поскольку минимальное и максимальное значения этой величины для различных случаев эксплуатации исследуемых чистых помещений отличаются практически на два порядка.

Таким образом, целесообразно установить соотношение «КОЕ – частицы» для каждого конкретного случая эксплуатации чистых помещений, и использовать полученные значения для оценки степени микробного загрязнения по концентрации частиц.

Полученные в ходе исследования результаты позволили внедрить в Модуль чистых помещений Отделения биотехнологий ИАТЭ НИЯУ «МИФИ» (Обнинск) подход по сокращению объема микробиологического мониторинга. Данный подход основан на определении наиболее критичных точек отбора на микробиологическую чистоту (то есть точек, показавших наибольший микробный рост) с последующей заменой отбора микробиологических проб в менее критичных точках мониторингом аэрозольных частиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахвалов А. В., Берестина А. В. Исследование взаимосвязи между количеством аэрозольных частиц и микроорганизмов в чистых помещениях. Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. *Российский университет дружбы народов (РУДН)*. 2019. С. 72–75.
2. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц. Информационно-справочная система «Консультант-Плюс».
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV (1). М.: МЗ РФ, 2018. 1814 с.
4. Федотов А. Е. Чистые помещения. М.: Асинком, 2015. 512 с.

REFERENCES

1. Bakhvalov A. V., Berestina A. V. The study of correlation between concentration of aerosol particles and microorganisms in the Cleanrooms. Pharmaceutical Development: Proceedings of the II International Scientific Conference. *Rossiiskij universitet družby narodov (RUDN) = Peoples Friendship University of Russia*. 2019. P. 72–75. (In Russ.).
2. GOST R ISO 14644-1-2017. National standard of the Russian Federation. Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Information and reference system «Consultant Plus». (In Russ.).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. (1). Moscow: *Ministerstvo zdravoohraneniya Rossii*, 2018. 1814 p. (In Russ.).
4. Fedotov A. E. Cleanrooms. M.: *Asinkom*, 2015. 512 p. (In Russ.).

Особенности патентно-маркетингового исследования при разработке лекарственных препаратов

А. О. Попова^{1*}

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Попова А.О. E-mail: popovaann@rambler.ru

Peculiarities of Patent Marketing Research in the Development of Medicinal Preparations

Anna O. Popova^{1*}

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Anna O. Popova. E-mail: popovaann@rambler.ru

Патентно-маркетинговое исследование относится к особой части маркетинговых исследований, использующих в качестве основной информационной базы патентную информацию. Проведение патентно-маркетингового исследования особенно актуально в высоко-конкурентной фармацевтической области.

Целями патентно-маркетингового исследования являются:

- оценка степени освоенности инновационного направления, его научно-технической перспективности;
- выявление наиболее активных регионов по проведению исследований в анализируемой области технических решений;
- определение рынков сбыта продукции, использующих технические решения в исследуемой инновационной области;
- выявление наиболее сильных и значимых конкурентов и исследовательских групп, ведущих разработки в исследуемой инновационной области;

В силу особенностей патентной информации процесс проведения патентно-маркетингового исследования заметно отличается от традиционного маркетингового исследования и на первое место выходит квалифицированный патентный поиск по выбранным странам и классам с последующим изучением и анализом патентного массива.

Процесс появления патентной информации заметно опережает выпуск готовой продукции. Выявляется зависимость – все новые лекарственные препараты защищены патентами, но не все патенты реализовываются в продуктах. Таким образом, патентная информация отражает большую часть вариантов развития рынков продукции. Патентная информация во многих случаях является единственным источником информации об изобретенном объекте.

Патентная информация, проходя квалифицированную экспертизу в патентных ведомствах, подтверж-

дает свою достоверность, достаточную полноту и конкретность сведений о технической и технологической сущности изобретений. За счет стандартной и унифицированной структуры патентной информации достигается простота использования сведений об изобретенном объекте.

Одним из важных аспектов патентной информации являются сведения о заявителе, патентообладателе, авторе, а также сведения, составляющие правовую и экономическую сторону технического решения.

Алгоритм патентно-маркетингового исследования включает четыре основных этапа:

1. Проведение патентного поиска.
2. Анализ перспектив развития рынка продукции.
3. Определение емкости товарных рынков.
4. Определение ведущих компаний в исследуемой области.

Таким образом, патентно-маркетинговое исследование является мощным инструментом при планировании и создании нового лекарственного препарата, отвечающее на вопросы: «что будет производиться в будущем», «какие требования будут предъявляться к лекарственным препаратам», «соотношение импортных и экспортных препаратов в интересующей стране», «кто будет производить эти лекарственные препараты», «чьими силами они могут быть сделаны».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goizman M., Zotova O., Kamalova A., Popova A., Shobolov D., Koryukov A., Suponitskii K., Shimanovskii N., Zaitsev S., Degterev E. Issues Related to Patent Protection of Darunavir and its Analogs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(6):413–418.
2. Goizman M., Balayants T., Kamalova A., Popova A., Koryukov A., Suponitskii K., Trifilenkov A., Papikyan S., Shimanovskii N., Zaitsev S., Berlyand A., Degterev E. Physicochemical, Terminological, and Ethical Aspects of the Patenting of Substances and Medicinal Formulations of Abacavir Sulfate. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(1):65–72.

Анализ фармацевтического рынка глазных лекарственных капель для лечения и профилактики глаукомы, осложненной катарактой

В. Э. Иванова^{1*}, Е. Т. Жиликова¹

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

*Контактное лицо: Иванова В. Э. E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru

Analysis of the Pharmaceutical Market of Eye Drug Drops for Treatment and Prevention of Glaucoma Complicated by Cataract

Veronika E. Ivanova^{1*}, Elena T. Zhilyakova¹

1 – Belgorod National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, 308015, Russia

*Corresponding author: Veronika E. Ivanova. E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru

Зрение является основным органом чувств, с помощью которого люди воспринимают окружающую их действительность и его нарушение приводит к тяжелым последствиям. За последние годы количество людей с проблемами зрения значительно возросло. Если не принять меры, то в ближайшие 10 лет нарушения зрения будут более, чем у 70 % населения России. По данным ВОЗ, более 142 млн человек в мире страдают глазными заболеваниями, из них более 82 % старше 50 лет. Установлено, что катаракта и глаукома являются главной причиной потери зрения, однако опыт фармакологической практики свидетельствуют о том, что чаще катаракта развивается в глазу с повышенным внутриглазным давлением. Комплексного препарата для лечения сочетанной патологии отсутствует, поэтому целью работы является разработка состава и технологии комбинированной офтальмологической лекарственной формы для лечения и профилактики глаукомы, осложненной катарактой.

На следующем этапе работы был проанализирован рынок Российской Федерации лекарственных препаратов для лечения глаукомы. На фармацевтическом рынке зарегистрировано 16 торговых наименований глазных капель: Пилокарпин, Изопто-карбахол, Латанопрост, Ксалатамакс, Глаупрост, Ксалатан, Траватан, Тафлотан, Офтан-дипивефрин, Тимолол, Арутимол, Окумед, Бетаксолол, Бетоптик, Ксонеф, Трусопт, Азопт, Фотил, Ксалаком. Наибольшую часть среди антиглаукомных препаратов на фармацевтическом рынке занимают такие действующие вещества, как латанопрост, который составляет 33 % и бетаксолол гидрохлорид, составляющий 25 %. Изучив страны производителей и физико-химические свойства было выявлено, что латанопрост не производится в России и является не стабилен, поэтому по результатам анализа фармацевтического рынка по антиглаукомным действующим веществам, который будет понижать внутриглазное давление и входит в состав комбинированных глазных капель выбран бетаксолол гидрохлорид.

Далее был проанализирован рынок Российской Федерации лекарственных препаратов для лечения катаракты, в котором было установлено 7 торговых наименований глазных капель для лечения и профилактики катаракты: Квинакс, Тауфон 4 %, Каталин, Офтан катахром, Вита йодурол, Витафакол, Таурин 4 %. Из них только тауфон 4 % (таурин) производится в России, что составляет 10 %, остальные препараты производятся в Японии, Финляндии, Бельгии и Франции.

В результате анализа фармацевтического рынка Российской Федерации не установлено лекарственное средство для комплексного лечения сочетанной патологии – глаукома-катаракта. Поэтому разработка комплексного лекарственного средства в форме глазных капель на основе бетоксалола гидрохлорида и таурина для лечения и профилактики сочетанной патологии является актуальным и перспективным.

Выбор оптимальной суппозиторной основы для суппозитория с лорноксикамом с помощью метода оценочных таблиц

В. В. Скупченко^{1,2*}, Д. А. Мамедова^{1,2}, Т. А. Джафарова^{1,2}

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

2 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»), 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

*Контактное лицо: Скупченко В. В. E-mail: vs@mgupp.ru

Selection of the Optimal Suppository Base for Suppositories with Lornoxicam Using the Scaling Table Method

Viktoriya V. Skupchenko^{1,2*}, Dzheneta A. Mamedova^{1,2}, Turana A. Djafarova^{1,2}

1 – Piatigorsk medico-pharmaceutical research institute-branch GBOU HPE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of health of Russia, 11, Kalinina avenue, Pyatigorsk, 357532, Russia

2 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

*Corresponding author: Viktoriya V. Skupchenko. E-mail: vs@mgupp.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лорноксикам относится к группе НПВП, принадлежит к классу оксикамов. Обладает выраженным анальгезирующим действием и является сбалансированным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) [3, 4].

Согласно данным государственного реестра лекарственных средств лорноксикам в России выпускается в виде пероральных лекарственных форм: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения [5].

Исходя из данных о побочных нежелательных реакциях НПВП при пероральном приеме – разработка суппозитория лорноксикама является перспективной разработкой.

Целью данной работы является выбор оптимальной суппозиторной основы для суппозитория с лорноксикамом с помощью метода оценочных таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве фармацевтической субстанции использовали лорноксикам. Также для проведения работы использовались следующие суппозиторные основы: Суппосир NA, Эстарам Н-15, Суппосир NA-15, Полиэтиленгликоль 1500 и 400 (ПЭГ).

Оценивали суппозитории по следующим технологическим критериям: время полной деформации (ВПД), pH водного извлечения, температура плавления, температура затвердевания, твердость и распадаемость суппозитория [1].

При сравнении технологических критериев суппозитория и отборе альтернатив использовали метод оценочных таблиц. Данный метод используется при сравнительном анализе многокритериальных

альтернатив. Суть метода оценочных таблиц заключается в том, чтобы вместо различных размерных характеристик получить так называемый обобщенный критерий путем преобразования этих характеристик в безразмерные единицы [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Суппозитории с лорноксикамом массой 1 г. готовили методом выливания, учитывая физико-химические свойства суппозиторных основ и фармацевтической субстанции. Составы суппозитория представлены в таблице 1.

Таблица 1. Составы суппозитория

Table 1. Compositions of suppositories

№ серии / компонент, г № series / Component, g	01	02	03	04	05
Лорноксикам Lornoxicam	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Суппосир NA Supposir NA	0,992	–	–	–	–
Эстарам Н-15 Estaram H-15	–	0,992	–	–	–
Суппосир NA-15 Supposir NA-15	–	–	0,992	–	–
ПЭГ 1500 PEG 1500	–	–	–	0,893	0,794
ПЭГ 400 PEG 400	–	–	–	0,099	0,198

На первом этапе сравнения полученных суппозитория выбрали наихудшие и наилучшие точки для каждого критерия: для ВПД они составили 1 и 30 мин соответственно; для pH водного извлечения –

Таблица 2. Распределение значений критериев

Table 2. Distribution of criteria values

Диапазон обобщенного критерия (баллы) Generalized criterion range (scores)	$T_{пл} - T_3$ $T_m - T_f$	ВПД Complete deformation time	pH водного извлечения Water extraction pH	Твердость Hardness	Распадаемость Disintegration
1	1	28–30	$\leq 4,3/\geq 9,7$	$\leq 0,6$	28–30
2	2	25–27	4,4–4,6/9,4–9,6	0,7–1,2	25–27
3	3	22–24	4,7–4,9/9,1–9,3	1,3–1,8	22–24
4	4	19–21	5,0–5,2/8,8–9,0	1,9–2,4	19–21
5	5	16–18	5,3–5,5/8,5–8,7	2,5–3,0	16–18
6	6	13–15	5,6–5,8/8,2–8,4	3,1–3,6	13–15
7	7	10–12	5,9–6,1/7,9–8,1	3,7–4,2	10–12
8	8	7–9	6,2–6,4/7,6–7,8	4,3–4,8	7–9
9	9	4–6	6,5–6,7/7,3–7,5	4,9–5,4	4–6
10	10	1–3	6,8–7,2	5,5–6,0	1–3

4,3/9,7 и 6,8–7,2 соответственно; для разницы температур плавления и затвердевания ($T_{пл} - T_3$) – 1 и 10 °C соответственно; для твердости – 0,6 и 6 кг/суппозиторий соответственно, для распадаемости – 30 и 1 мин соответственно.

На втором этапе определили диапазон обобщенного критерия, а также распределили значения критериев от наилучшего к наилучшему по данному диапазону (таблица 2).

На следующем этапе преобразовали данные критериев в баллы диапазона обобщенного критерия. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Баллы, полученные для каждой серии по каждому критерию

Table 3. Scores for each series for each criterion

№ Серии / критерий, балл № Series / criterion (scores)	01	02	03	04	05
$T_{пл} - T_3$ $T_m - T_f$	3	4	3	2	3
ВПД Complete deformation time	9	9	8	1	1
pH водного извлечения Water extraction pH	8	7	7	5	5
Твердость Hardness	10	10	7	3	4
Распадаемость Disintegration	8	4	5	1	1
Сумма Sum	38	34	30	12	14

По полученным данным, определили наиболее подходящую по технологическим параметрам суппозиторную основу. Однако следует принимать во внимание, что данный результат получен при условии, что все пять критериев являются равнозначными. На практике же данные технологические параметры не имеют одинаковую значимость. Поэтому для более точного выбора в решение данной задачи необходимо внести весовые коэффициенты (х), с помощью которых можно определить значимость каждого критерия. Наиболее значимому критерию должен соответствовать больший весовой коэффициент. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таким образом, в результате проведенных исследований определили, что высшая сумма баллов с учетом весового коэффициента принадлежит серии № 01, следовательно, наиболее подходящей суппозиторной основой является Суппосир NA.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев К. В., Блынская Е. В., Кедик С. А., Агапова С. К. Фармацевтическая технология. Суппозитории. М.; СПб.: ЗАО «ИФТ», 2015. С. 378–425.
- Богданов А. Г. Методы разработки управленческих решений. Казань: Издательство КГУ, 2010. С. 9–12.
- Климова О. Ю., Бердникова Н. Г., Журавлева М. В. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты лорноксикама: вопросы эффективности и безопасности. М.: РМЖ, 2016.
- Лорноксикам. Новый обезболивающий и противовоспалительный препарат. Монография по продукту. Никомед Фарма. JPBereau. 1998.
- Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 4. Баллы, полученные с учетом весового коэффициента, для каждой серии

Table 4. Weighted scores for each series

№ Серии / критерий, балл № Series / criterion (scores)	Весовой коэффициент (x) Weight scores (x)	01	01*х	02	02*х	03	03*х	04	04*х	05	05*х
$\frac{T_{nn} - T_3}{T_m - T_f}$	0,40	3	1,20	4	1,60	3	1,20	2	0,80	3	1,20
ВПД Complete deformation time	0,15	9	1,35	9	1,35	8	1,20	1	0,15	1	0,15
рН водного извлечения Water extraction pH	0,15	8	1,20	7	1,05	7	1,05	5	0,75	5	0,75
Твердость Hardness	0,10	10	1,00	10	1,00	7	0,70	3	0,30	4	0,40
Распадаемость Disintegration	0,20	8	1,60	4	0,80	5	1,00	1	0,20	1	0,20
Сумма Sum	1,00		6,35		5,80		5,15		2,20		2,70

REFERENCES

1. Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Kedik S.A., Agapova S.K. Pharmaceutical technology. Suppositories. M.; SPb.: CJSC "IFT". 2015. P. 378–425. (In Russ).
2. Bogdanov A.G. Methods for the development of managerial decisions. Kazan: KSU Publishing House, 2010. P. 9–12. (In Russ).
3. Klimova O. Yu., Berdnikova N. G., Zhuravleva M. V. Anesthetic and anti-inflammatory effects of lornoxicam: issues of efficacy and safety. Moscow: *Russkij medicinskij zhurnal*, 2016. (In Russ).
4. Lornoxicam. New pain reliever and anti-inflammatory drug. Product monograph. Nycomed Pharma. JPBureau. 1998. (In Russ).
5. Drug safety. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (In Russ).

Катионные амфифилы для увеличения эффективности липосомальных систем доставки нуклеиновых кислот

У. А. Буданова^{1*}, Н. А. Романова¹, Ю. Л. Себякин¹

1 – ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119454, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 78

*Контактное лицо: Буданова У. А. E-mail: c-221@yandex.ru

Cationic Amphiphiles to Increase the Efficiency of Liposomal Nucleic Acid Delivery Systems

Uliana A. Budanova^{1*}, Nadezhda A. Romanova¹, Yuri L. Sebyakin¹

1 – Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «MIREA – Russian Technological University», 86 Vernadsky avenue, Moscow, 119454, Russia

*Corresponding author: Uliana A. Budanova. E-mail: c-221@yandex.ru

Липиды с положительно заряженными головными группами остаются доминирующими агентами для транспорта генов. Заряженная головная группа катионных липидов может связывать и конденсировать анионные фосфатные группы основной цепи нуклеиновых кислот (НК) посредством электростатических взаимодействий. Поверхностный катионный заряд таких липоплексов обеспечивает эффективную доставку НК и клеточную интернализацию посредством взаимодействия с отрицательно заряженной плазматической мембраной клеток-мишеней. С помощью катионных липосом возможна доставка в эукариотические клетки как молекул ДНК, так и различного рода молекул РНК, представляющих особый интерес для генной терапии [1].

В литературе сообщается о том, что одноцепочечные липиды усиливают трансфекционную активность двухцепочечных липидов [2]. В связи с этим нами разработана схема синтеза новых катионных амфифилов на основе амидов малоновой кислоты, содержащие одну углеводородную цепь (рисунок 1).

На первой стадии проводили реакцию С-алкилирования диэтилмалоната, в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране вводили остатки октилбромида, додецилбромида и октадецилбромида. Затем удаляли этильные группы действием гидроксида калия и конъюгировали полученные соединения с моно-Вос-защищенным этилендиамином в присутствии DCC и HOBT. На следующей стадии проводили удаление защитных Вос-групп действием трифторуксусной кислоты и обрабатывали 4-диметиламинопиридином. Полученные диамины N,N'-ди(2-аминоэтил)-2-алкилпропана конъюгировали с Вос₂Org в присутствии DCC. Продукты из реакционной массы выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. После удаления защитных групп получали соединения с четырьмя положительными зарядами. Структуры синтезированных соединений подтверждали данными ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ранее на основе амидов малоновой кислоты нами были получены двуцепочечные катионные амфифилы, один из которых проявил высокий уровень трансфекционной активности – диамид N'-2-[(2,5-диамино-1-оксопентил)амино]этил-2-додецил-N-[(9Z)-октадец-9-еноил]пропан. На его основе сконструиро-

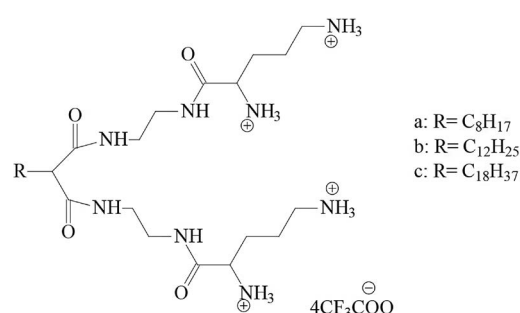


Рисунок 1. Структура полученных амфифилов на основе амидов малоновой кислоты

Figure 1. Structure of the obtained amphiphiles based on malonic acid amides

ваны двухкомпонентные липосомальные системы доставки НК с соотношением двухцепочечный амфифил/одноцепочечный амфифил 3:1 и исследованы их физико-химические свойства. Методом фотонно-корреляционной спектроскопии определены размеры полученных частиц, которые составили 120–200 нм в зависимости от структур липидов. Для полученных липосомальных дисперсий дзета-потенциал составил около $30 \pm 1,7 \times 10^{-2}$ мВ, что характеризует их как устойчивые системы.

В предварительных биологических испытаниях на линии клеток HeLa полученные комбинированные транспортные системы с додецильным и октадецильным заместителями в одноцепочечном соединении проявили эффективность трансфекции выше, чем однокомпонентные липосомы, причём эффективность трансфекции была на уровне коммерчески доступных агентов.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00775.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu Y., Li L., Chen Q., Su Y., Levkin P.A., Davidson G. Single-tailed lipidoids enhance the transfection activity of their double-tailed counterparts. *ACS Comb Sci.* 2016;18(1):43–50. DOI: 10.1021/acscombsci.5b00117.
2. Kulkarni J.A., Cullis P.R., van der Meel R. Lipid nanoparticles enabling gene therapies: from concepts to clinical utility. *Nucleic Acid Ther.* 2018;28(3):146–157. DOI: 10.1089/nat.2018.0721.

Разработка схемы подготовки сырья и рекуперации отходящих газов установки получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа

А. В. Сергородцева^{1*}, И. В. Мещерин²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГАОУ ВО «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И. М. Губкина», 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинский пр-т, д. 65

*Контактное лицо: Сергородцева А. В. E-mail: sergorodceva.1997@mail.ru

Development of a Scheme for the Preparation of Raw Materials and Recovery of Waste Gases for the Production of Synthetic Protein (Bioprotein) from Natural Gas

Antonina V. Sergorodtseva^{1*}, Igor V. Mesherin²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Gubkin University, 65, Leninsky Prospect str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Antonina V. Sergorodtseva. E-mail: sergorodceva.1997@mail.ru

С учетом демографической ситуации в мире и широкой дискуссии о перспективах углеводородного топлива, проблематика, связанная с получением синтетического белка (биопротеина) является перспективным направлением использования природного газа. Актуальность работы связана с проблемой общемирового дефицита белка и заключается в необходимости создания качественной технологии производства синтетического белка из природного газа. Важной научно-технической задачей является преобразование и использование сырьевого газа для получения биопротеина, который может быть использован в качестве заменителя кормовых белков естественного происхождения.

Биопротеин – высушенная, инактивированная, биомасса метаноокисляющих бактерий, которые способны использовать для роста, в качестве единственного углеродного субстрата – источника углерода и энергии, молекулу метана. В отличие от других видов микроорганизмов, метаноокисляющие бактерии, составляющие основу данной кормовой биомассы, содержат от 75 % сырого протеина, что делает её ценным кормовым продуктом [1]. Биопротеин, как белковый компонент кормов, прошел полный комплекс медико-биологических и зоотехнических испытаний. Имеется вся необходимая нормативно-техническая документация для организации производства и использования в качестве компонента кормов, используемых в животноводстве, птицеводстве и рыбноводстве в России. Товарный продукт представляет собой инактивированную биомассу бактерий в виде порошка или гранул, разрешен к применению в концентрации до 4 % по ТУ-11249895-12-09-92 [2].

В работе исследована тематика получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа. В процессе технологии используется микробиологичес-

кий синтез, который основан на том, что микроорганизмы растворенный метан переводят в культуральную жидкость [3]. Продуцентом биопротеина является облигатный метанотроф из семейства *Methylococcaceae*. Культивирование осуществляется на жидкой среде в колбах при pH = 5,6 температуре 40–42 °C при соотношении газ:воздух равным 1:3 в течение 3 суток. Выращивание таких микроорганизмов в промышленности протекает в непрерывном режиме. Особенностью данного семейства метанотрофов является способность сохранять жизнеспособность в отсутствие природного газа, образуя микро- и макрокапсулы [4]. Технологическая схема процесса получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа представлена на рисунке 1.

Разработанная опытная технология получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа имеет в настоящий момент сложности, связанные с утилизацией достаточно значительных объемов отходящего после биореактора газа (биогаза), содержащего не прореагировавший метан, который является ценным компонентом биосинтеза. В результате низкой растворимости газов, в частности кислорода и метана, также образуются нежелательные побочные продукты непрореагировавших газов – углекислый газ CO₂, азот N₂. Именно поэтому биогаз не может быть сразу направлен в рецикл – в блок смешения для дальнейшего получения товарной продукции. Требуется удаление нежелательных компонентов.

Для решения данной проблемы была разработана схема подготовки и рекуперации отходящих газов (биогаза) опытной установки с биореактором (рисунок 2).

Технология, используемая для разделения двух основных компонентов биогаза – метана и углекислого газа, основана на использовании полимерных

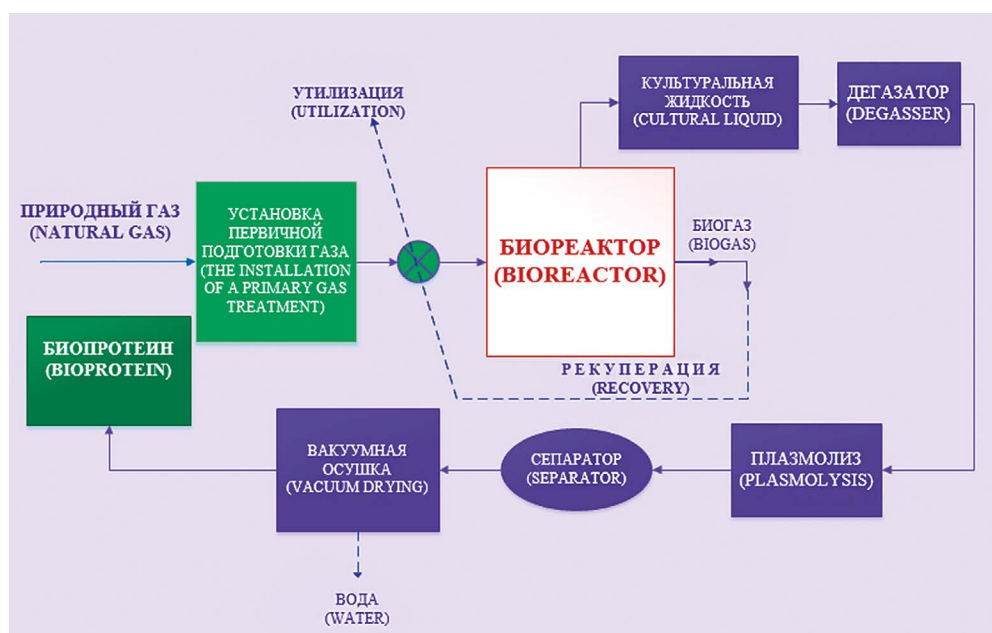


Рисунок 1. Принципиальная технологическая схема получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа

Figure 1. Basic technological scheme for obtaining synthetic protein (bioprotein) from natural gas

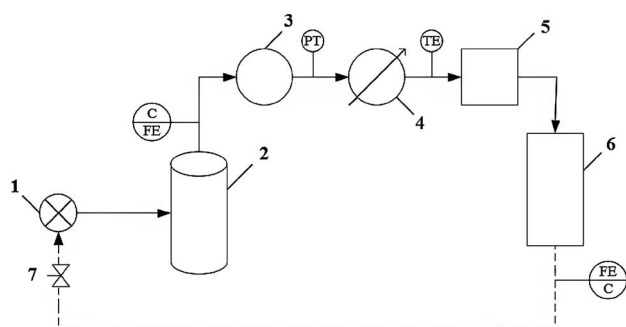


Рисунок 2. Полная функциональная схема рекуперации отходящего газа установки получения синтетического белка (биопротеина) из природного газа

1 – блок смешения; **2** – биореактор; **3** – компрессор; **4** – теплообменник; **5** – фильтр; **6** – мембранный модуль (3 ступени); **7** – регулирующий клапан

Figure 2. Complete functional diagram of waste gas recovery for the production of synthetic protein (bioprotein) from natural gas

1 – gas mixing unit; **2** – bioreactor; **3** – compressor; **4** – heat exchanger; **5** – filter; **6** – membrane module (3 stages); **7** – control valve

мембран, с помощью которой можно достичь: высокой эффективности разделения газов, высокой надежности, использования малоразмерного оборудования. При рекуперации биогаза через мембранный модуль селективность достигает 70 %.

В работе проведена экономическая оценка себестоимости получаемого продукта – синтетического белка (биопротеина). В результате которого был сделан вывод о том, что установка по производству биопротеина выгодна и перспективна с точки зрения экономики, а также обеспечивает более богатый компонентный состав продукта по сравнению с альтер-

нативами. Основными конкурентами кормового белка выступают соевый и подсолнечный шрот, рыбная мука. Производство продуктов высшего передела полученного микробного белка с получением технологических смазок, нуклеиновых кислот, аминокислот и субстанций для фармацевтической промышленности может значительно повысить эффективность всего технологического процесса в 6–8 раз. В перспективе ввод в эксплуатацию нескольких крупнотоннажных производств позволит ликвидировать дефицит белка животного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туровцев С. В. Инвестиционный замысел организации производства микробиологического белка гаприна в Российской Федерации. *Труды ОАО «ГосНИИсинтезбелок»*. 2015. С. 7.
2. Глухих С. А. Метан угольных пластов и шахт – источник кормового белка. *Комбикорма*. 2015;5:39–42.
3. Sharif M., Zafar M. H., Aqib A. I., Saeed M., Farag M. R. Alagawany. Single cell protein: Sources, mechanism of production, nutritional value and its uses in aquaculture nutrition. *Aquaculture*. 2020.
4. Kim H. G., Han G. H., Eom C. Isolation and taxonomic characterization of a novel type I methanotrophic bacterium. *Microbiology*. 2008;46(1):45–50.

REFERENCES

1. Turovtsev S. V. Investment plan for the organization of production of the microbiological protein gaprin in the Russian Federation. *Trudy OAO «GosNII sintez belok»*. 2015. P. 7. (In Russ).
2. Glukhikh S. A. Methane of coal seams and mines-a source of feed protein. *Kombikorma*. 2015;5:39–42. (In Russ).
3. Sharif M., Zafar M. H., Aqib A. I., Saeed M., Farag M. R. Alagawany. Single cell protein: Sources, mechanism of production, nutritional value and its uses in aquaculture nutrition. *Aquaculture*. 2020.
4. Kim H. G., Han G. H., Eom C. Isolation and taxonomic characterization of a novel type I methanotrophic bacterium. *Microbiology*. 2008;46(1):45–50.

Фармацевтическая разработка наружных лекарственных средств с коллагеназой

А. В. Майорова^{1*}, Ю. О. Иванкова², Б. Б. Сысеев³

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

3 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Майорова А. В. E-mail: medesta@yandex.ru

Pharmaceutical Development of External Drugs with Collagenase

Alena V. Mayorova^{1*}, Juliya O. Ivankova², Boris B. Sysuev³

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinina avenue, Pyatigorsk, 357532, Russia

3 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Alena V. Mayorova. E-mail: medesta@yandex.ru

Коллагеназы (протеолитические ферментные комплексы) находят применение в медицинской практике в качестве противорубцовых, ранеоочищающих и ранозаживляющих средств в составе наружных лекарственных и косметических форм: мазей, гелей, раневых повязок. Данные литературы свидетельствуют о том, что коллагенолитические ферменты обладают выраженной способностью обеспечивать расщепление коллагена, являющегося главным компонентом ран и рубцов.

Отмечается, что для протеолитических ферментов из гепатопанкреаса камчатского краба характерна широкая специфичность: они способны гидролизовать как нативный коллаген, так и другие белковые субстраты. Имеются данные исследований, подтверждающие, что коллагеназы наряду с очисткой раны от некроза способны ускорять процесс ее репарации. Результаты клинических исследований противорубцовых свойств коллагеназ свидетельствуют об эффективности их использования для коррекции рубцовых изменений кожи. Коллагеназа, полученная из гепатопанкреаса краба, является наиболее доступным сырьем с выраженными коллагенолитическими свойствами [2].

Целью исследования являлась фармацевтическая разработка противорубцового геля с коллагеназой камчатского краба и ранеоочищающей, ранозаживляющей мази с данным протеолитическим комплексом.

Одним из этапов фармацевтической разработки мазей является выбор основы, совместимой по физико-химическим свойствам с лекарственным веществом и способной обеспечить ожидаемый фармакологический эффект лекарственного препарата [3, 4].

Фармацевтическая разработка наружных лекарственных средств с коллагеназами включает подбор основы или иного способа иммобилизации, сохраняющей активность фермента, с учетом того, что в ус-

ловиях водной среды протеолитические ферменты подвергаются аутолизу с инактивацией. Как правило для этих целей используется метод включения в безводную основу, например, гидрофильные (комбинации полиэтиленгликолей) или липофильные основы, включающие вазелин, парафин, полиэтилен, вазелиновое масло, а также органогели (липогели, олеогели) [1].

При выборе основы необходимо учитывать возможность терапевтического эффекта самой основы и, соответственно, проводить выбор таким образом, чтобы он соответствовал назначению лекарственной формы. В частности, в процессе разработки олеогеля для коррекции рубцов с коллагеназой нами были учтены свойства основы: способность силиконов, используемых в качестве дисперсионной среды, оказывать влагоудерживающее действие и создавать окклюзионный эффект.

При разработке мази коллагеназы ранозаживляющего и раночищающего действия была принята во внимание способность аэросила (гелеобразователя) поглощать раневой экссудат, токсины и бактерии, а также смягчающее, антиоксидантное противовоспалительное, антимикробное действие оливкового масла, используемого в качестве дисперсионной среды.

Проведенные исследования показали, введение коллагеназы существенно не влияло на намазываемость, термостабильность и pH гелей-основ (комбинации аэросила А 380 с диметиконом и аэросила А 380 с оливковым маслом). Так значения pH основы геля противорубцового действия с дисперсионной средой диметиконом составило 5,5–6,0, а геля с ферментом 5,4–6,0. Значение показателя намазываемости основы составило $44,5 \pm 0,57$, модельного образца геля с коллагеназой на данной основе – $43,67 \pm 0,87$ мм. Это

подтверждает возможность использования в качестве основы олеогелей.

Для оценки влияния методы включения в олеогель на активность фермента была изучена протеолитическая активность образцов на модели гидролиза столбика желатина, залитого в пробирки, навеской геля 0,5 г как непосредственно после изготовления, так и в процессе хранения. Протеолитическая активность модельного образца геля с дисперсионной средой диметиконом проявлялась на интервале до 24 часов и составила 16 мм/0,5 г для концентрации фермента 0,1 % (при активности коллагеназы 130 ПЕ/мг препарата по методу Шоу-Петиколаса). В процессе хранения в течение 12 месяцев активность существенно не менялась и составляла 15 мм/0,5 г.

Для геля раночищающего, репаративного действия с дисперсионной средой оливковое масло протеолитическая активность при концентрации 0,05 % активность составила 14 мм/0,5 г, и после хранения составила 12 мм/0,5 г. Активность обоих модельных средств превышала препарат сравнения Ируксол мазь (4 мм/0,5 г).

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что олеогели на базе азросила могут быть использованы в качестве основы для наружных средств с коллагеназой камчатского краба, т. к. основа не оказывает отрицательного влияния на коллагенолитическую активность наружных средств, а введение фермента не изменяет технологические характеристики основы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванкова Ю. О., Верниковский В. В., Степанова Э. Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2–2.
2. Майорова А. В., Сысеев Б. Б., Иванкова Ю. О., Ханалиева И. А. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):260–270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
3. Майорова А. В., Сысеев Б. Б. Особенности подходов к фармацевтической разработке геля эктоина для профилактики рубцов с учетом потребительных свойств. *Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сборник тезисов II Международной научно-практической конференции*. 2019.
4. Быковский С. Н. и др., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации: научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо, 2015. 471 с.

REFERENCES

1. Ivankova J. O., Vernikovskiy V. V., Stepanova E. F. Research on choosing the basis for the external dosage form of collagenase. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;2-2. (In Russ).
2. Mayorova A. V., Sysuev B. B., Ivankova J. O., Hanaliev I. A. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based preparations and prospects for their improvement. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5):260–270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270 (In Russ).
3. Mayorova A. V., Sysuev B. B. Features of approaches to pharmaceutical development ectoine gel for scar prevention, given the use of properties. *Harmonization of approaches to pharmaceutical development: abstracts of II International scientific-practical conference*. 2019. (In Russ).
4. Bykovskiy S. N. et al., editors. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations: scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. Moscow: Pero, 2015. 471 p. (In Russ).

Разработка антиадгезионных материалов на основе бумаги изготовленной из отходов целлюлозной промышленности, пригодной для использования в медицинских целях

А. А. Водяшкин^{1*}, Я. М. Станишевский¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Водяшкин Андрей А. E-mail: vodyashkin_aa@pfur.ru

Development of Anti-adhesive Materials Based on Paper Made from Waste of the Pulp Industry, Suitable for Use in Medical Purposes

Andrey A. Vodyashkin^{1*}, Yaroslav M. Stanishevskiy¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Andrey A. Vodyashkin. E-mail: vodyashkin_aa@pfur.ru

В настоящее время в мире более половины целлюлозно-бумажной промышленности работает в сфере упаковочных материалов [1]. Также стоит заметить, что в последние 10 лет идет рост на целлюлозную продукцию во всем мире. Все это говорит о перспективности создания новых более экономичных материалов, в особенности тех, где за основу будут браться отходы от других производств [2, 3]. Кроме того, сейчас в мире существует экологическая проблема, особенно остро она стоит у нас в стране, поэтому новый вид упаковочного материала, который не содержит полиэтилен будет считаться достаточно перспективным.

Целью работы является создание модели экономичной упаковочного материала на основе модифицированной бумаги, изготовленной из отходов целлюлозной промышленности пригодной для использования в медицинских целях (прокладочный, упаковочный материал).

Для обеспечения бумаги необходимыми водоотталкивающими свойствами необходимо равномерное распределение гидрофобизирующего агента по поверхности, однако поверхность бумаги имеет достаточно большую шероховатость, и гидрофобизирующий агент не будет образовывать на поверхности ровный слой [4]. Для выравнивания поверхности бумаги будут использована суспензия модифицированного полистирола. Они помогут сделать более ровной поверхность бумаги и улучшат адгезию силикона (гидрофобизирующего агента) к бумаге.

Для исследования рельефа поверхности были сделаны микрофотографии поверхности бумаги (рисунок 1).

На рисунке 1А изображена микрофотография бумаги без покрытия. Видны неровности и целлюлозные волокна, из-за этого рельефа гидрофобизирующий

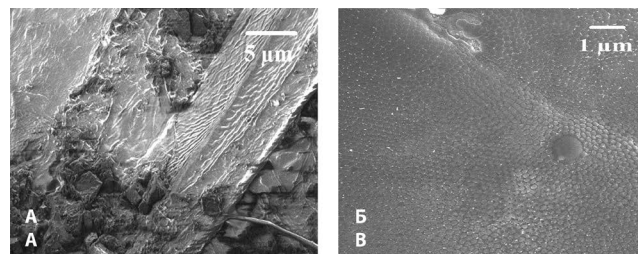


Рисунок 1. Микрофотографии поверхностей бумажной основы «КМ-74», полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. Для удаления зарядки поверхности был использован встроенный механизм компенсации. Ускоряющее напряжение – 3–5 кВ; ток – 150 мА

Figure 1. Micrographs of the surfaces of the paper base «КМ-74», obtained using a scanning electron microscope. A built-in compensation mechanism was used to remove surface charging. Accelerating voltage – 3–5 kV; current – 150 mA

агент будет распределяться неровно по поверхности. Кроме того, гидроксильные группы целлюлозы имеют низкое сродство к силиконам. Данные факторы являются недопустимыми для дальнейшей силиконизации. На рисунке 1Б изображена бумага, покрытая сферами полистирола. Поверхность бумаги полностью закрыта частицами полимера. На изображении видно, что они образуют плотноупорядоченную систему из сфер, также данный вид полимера имеет высокое сродство к силиконам. Все эти факторы положительно сказываются на качестве упаковочной бумаги.

После обработки бумажной основы предварительным покрытием, необходимо произвести покрытие бумаги гидрофобизирующим агентом. В качестве гидрофобизирующего агента будет использована эмульсия поливинилсилоксана.

Самым широко распространенным испытанием для определения качества силиконизации бумаги является следующий «экспресс-метод»: суть его заклю-

чается в нанесении на поверхность силиконизированной бумаги капли краски или чернил и удалении ее с поверхности бумаги с помощью фильтровальной бумаги или салфетки. По количеству оставшихся чернил на поверхности судят о качестве покрытия (чем меньше чернил на бумаге, тем наиболее гидрофобными свойствами она обладает) (рисунок 2).

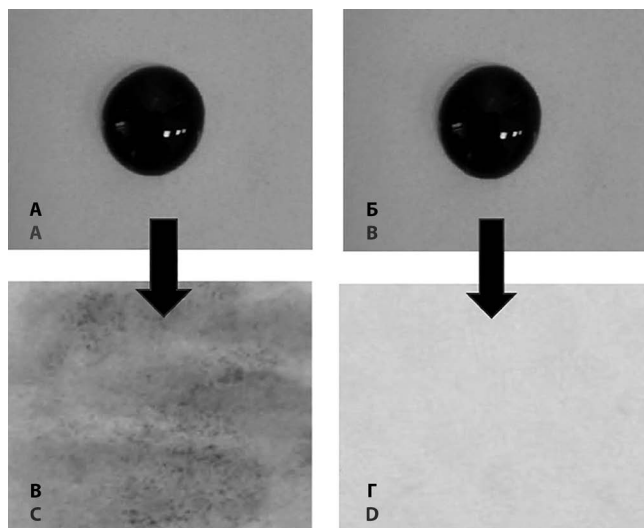


Рисунок 2. Результаты определения качества силиконизации бумаги экспресс-методом: для не модифицированной бумаги (А, В), разработанной бумаги (Б, Г)

Figure 2. Results of determining the quality of paper siliconization by the express method: for unmodified paper (A, C), developed paper (B, D)

На рисунках 2А–Б изображены капли чернил на силиконизированной бумаге, покрытой различными предварительными составами. На рисунках 2В–Г изображены эти же образцы после удаления чернил с поверхности. На рисунке 2В видны остатки пигмента на поверхности, что говорит о том, что бумага без обработки эмульсией поливинилсилоксана не обладает устойчивостью к влаге. На изображении 2Г видно, что после удаления капли чернил с поверхности бумаги, на ней не остаётся следов пигмента, что свидетельствует о высоких гидрофобных свойствах бумаги.

Результаты экспресс-метода для бумаги с предварительным покрытием из полистирола согласуются с результатами исследований поверхности бумаги, полученными с помощью электронной микроскопии. Суспензия полистирола полностью перекрывает волокнистую структуру бумаги, тем самым снижает шероховатость поверхности и улучшает адгезию силикона к бумаге, что и объясняет наблюдаемый эффект (рисунок 3).

Для определения антиадгезионной способности разработанной бумаги был, также определен краевой угол смачивания. Краевой угол смачивания можно использовать, как количественную характери-

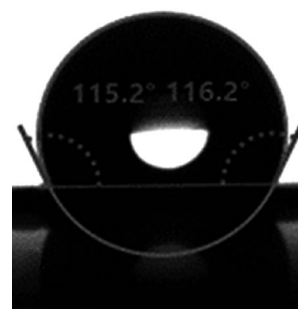


Рисунок 3. Краевой угол смачивания разработанной силиконизированной антиадгезионной бумаги

Figure 3. Wetting angle of developed siliconized release paper

стику гидрофобности или гидрофильности поверхности. При угле меньше 90° поверхность считается гидрофильной, а при угле больше 90° гидрофобной. Определение происходило с помощью анализатора форма капли Krus. Для разрабатываемого материала краевой угол составил примерно 115° , что говорит о высокой гидрофобности поверхности материала. Стоит отметить, что определить краевой угол бумаги без модификации не удалось, так как капля растекалась по поверхности бумаги слишком быстро, но данный факт говорит о гидрофильности поверхности и недопустимости использования данного материала в медицинских целях.

Работа важна и актуальна в связи с низкой эффективностью существующих способов получения антиадгезионной бумаги и трудностью производства материалов для медицинского производства. Рассмотренные в статье способы производства могут быть использованы как для улучшения качественных характеристик современной продукции, так и для создания абсолютно нового вида изделий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kinning D.J., Schneider H.M. Release coatings for pressure sensitive adhesives. In: Adhesion Science and Engineering. Amsterdam: Elsevier BV, 2002. P. 535–571.
2. Horgnies M., Darque-Ceretti E., Felder E. Relationship between the fracture energy and the mechanical behaviour of pressure-sensitive adhesives. *Int. J. Adhes. Adhes.* 2007;27:661–668.
3. Paltakari J., Lehtinen E., Impola O. Introduction to pigment coating and surface sizing of paper and board. In: *Papermaking Science and Technology, Pigment Coating and Surface Sizing of Paper*. Book 11, 2nd ed. Helsinki: Paper Engineers' Association, 2009. P. 12–28.
4. Hu Z., Zen X., Gong J., Deng Y. Water resistance improvement of paper by superhydrophobic modification with micro-sized CaCO_3 and fatty acid coating. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2009;351:65–70.

Получение наночастиц металлов с использованием штаммов микроорганизмов *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardi*

Е. А. Пуховская^{1*}, Я. М. Станишевский¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Пуховская Е. А. E-mail: p-katia@inbox.ru

Synthesis of Metal Nanoparticles Using Yeast Strains *Saccharomyces Cerevisiae* and *Saccharomyces Boulardi*

Ekaterina A. Pukhovskaya^{1*}, Yaroslav M. Stanishevskiy¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Ekaterina A. Pukhovskaya. E-mail: p-katia@inbox.ru

В последние несколько десятилетий наночастицы металлов и их оксидов начали изучаться наиболее активно.

В настоящее время наиболее распространены технологии синтеза наночастиц, основанные на физических или физико-химических методах. Исходными материалами могут являться реагенты или вещества. К примеру, для получения наночастиц используют ультрафиолетовое облучение, аэрозольные технологии, литографию, лазерную абляцию, методы фотохимического восстановления и ультразвуковые методы [1].

На сегодняшний день основными способами получения наночастиц металлов являются физические методы дробления, диспергирования до наноформы и давления в вакууме, требующие дорогостоящей аппаратуры и химические, требующие использования токсичных восстановителей.

В связи с этим разработка новых методов получения наночастиц с помощью биообъектов является актуальной задачей.

В литературе стали часто появляться [6] способы получения наночастиц металлов и их оксидов с помощью биологических методов как более экологически чистых и менее требовательных к условиям их получения. Несмотря на большое количество исследований получения наночастиц с помощью «зелёной химии», точный механизм их получения до сих пор неясен [6], из-за сложности состава растительных ферментов. Предполагается, что образование наночастиц происходит за счёт действия оксидоредуктаз и хинонов [4]. Наночастицы (НЧ) находят новые применения в разных областях: медицине, электронике, оптике, производстве одежды пищевых продуктов и прочих товаров народного потребления [3].

Дрожжи вызывают интерес исследователей, в качестве организмов, с помощью которых можно получать наночастицы. Клетки организмов царства грибов содержат большее количество ферментов – редуктаз, чем бактериальные клетки, а их мембраны выделяют адгезивные белки, которые могут способствовать закреплению ионов металла на мембране клетки. При этом дрожжи могут легко культивироваться в лабораторных условиях, быстро наращивают биомассу и являются достаточно безопасными.

Для эксперимента были выбраны широко используемые в пищевой промышленности дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и дрожжи, используемые в качестве пробиотика *Saccharomyces boulardi*. Для активации дрожжей и увеличения их биомассы 10 г дрожжей добавлялись в 500 мл яблочного сока и в 500 мл воды + сахар (к 100 г сахара добавлялась вода до 500 мл).

В культуральную жидкость были добавлены растворы солей металлов для реакции с оксидоредуктазами на мембране дрожжей. Всего 12 колб по 250 мл, в 6 из них добавили по 50 мл культуральной жидкости с питательной средой из яблочного сока в 6 остальных по 50 мл жидкости с дрожжами на питательной среде из сахара и воды.

Добавлялись растворы солей в следующих концентрациях: 10 мл $MgSO_4$ в концентрации 0,1 мМоль; 10 мл $FeCl_3$ в концентрации 0,1 мМоль и 1 мМоль; 10 мл ацетата цинка в концентрации 0,1 мМоль и 1 мМоль.

Затем, через 30 минут в полученную культуральную жидкость добавили раствор NaOH до pH 10 с целью стабилизации частиц [5]. Для отделения наночас-

тиц взяли по 2 образца из каждой колбы, 1 из которых поместили в центрифугу с 3000 оборотов на 10 минут.

Образец *S. Boulardi* на сахарной среде с добавлением $MgSO_4$ был исследован на просвечивающем электронном микроскопе, были обнаружены агрегаты наночастиц сферической или дисковой формы размером в среднем 5,04 нм.

В результате работы был сделан литературный поиск по теме получения наночастиц с помощью различных микроорганизмов и выбран объект исследования и разработана схема исследования, а также получены предварительные результаты. Планируется дальнейшее изучение полученных частиц на просвечивающем электронном микроскопе и Nanophox.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А. В. Размеры наночастиц и их фармакологическая активность. *Успехи современного естествознания*. 2014;6:97–98.
2. Хотимченко С. А. и др. Нанотехнологии в пищевых производствах: перспективы и проблемы. *Вопросы питания*. 2009;78(2):4–18.
3. Skalickova S., Baron M., Sochor J. Nanoparticles Biosynthesized by Yeast: A Review of their application. *Kvasny Prum*. 2017;63(6):290–292.
4. Moghaddam A. B. et al. Nanoparticles Biosynthesized by Fungi and Yeast: A Review of Their Preparation, Properties, and Medical Applications. *Molecules*. 2015;20(9):16540–16565.
5. Korbekandi H., Ashari Z., Iravani S., Abbasi S. Optimization of biological synthesis of silver nanoparticles using *Fusarium oxysporum*. *J. Pharm. Res*. 2013;12:289–298.
6. Bandeira M., Giovanela M., Roesch-Ely M., Devine D. M., da Silva Crespo J. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles: A review of the synthesis methodology and mechanism of formation. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2020;15:100223.

REFERENCES

1. Alexandrova A. V. Nanoparticle size and pharmacological activity. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;6:97–98. (In Russ).
2. Chotimchenko S. A. et al. Nanotechnology in food production: perspectives and problems. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2009;78(2):4–18. (In Russ).
3. Skalickova S., Baron M., Sochor J. Nanoparticles Biosynthesized by Yeast: A Review of their application. *Kvasny Prum*. 2017;63(6):290–292.
4. Moghaddam A. B. et al. Nanoparticles Biosynthesized by Fungi and Yeast: A Review of Their Preparation, Properties, and Medical Applications. *Molecules*. 2015;20(9):16540–16565.
5. Korbekandi H., Ashari Z., Iravani S., Abbasi S. Optimization of biological synthesis of silver nanoparticles using *Fusarium oxysporum*. *J. Pharm. Res*. 2013;12:289–298.
6. Bandeira M., Giovanela M., Roesch-Ely M., Devine D. M., da Silva Crespo J. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles: A review of the synthesis methodology and mechanism of formation. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2020;15:100223.

Новый метод синтеза индоло[3,2-с]хинолина внутримолекулярной циклизацией оксимов для получения производных изокриптолепина

Ф. Ю. Проконов^{1*}, Н. А. Аксенов²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2 – Северо-Кавказский федеральный университет (СКФУ), 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

*Контактное лицо: Проконов Ф. Ю. E-mail: p.f.u@mail.ru

A New Method Synthesis Indolo[3,2-c]quinoline by Intramolecular Cyclization of Oximes for the Obtainment of Isocryptolepine Derivatives

Fedor Yu. Prokonov^{1*}, Nicolai A. Aksenov²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia
2 – North Caucasus Federal University (NCFU), 1., Pushkina str., Stavropol, 355017, Russia

*Corresponding author: Fedor Yu. Prokonov. E-mail: p.f.u@mail.ru

На сегодняшний день очень важной остаётся задача поиска средств и методов по борьбе с раком. Перед химиками синтетиками стоит цель как создавать новые потенциально способные влиять на рост раковой опухоли соединения, так и модернизировать методы синтеза уже известных, обладающих биологической активностью веществ.

Изокриптолепин – вещество, обладающее противомикробными, противогрибковыми, антитромботическими, противовоспалительными, противораковыми свойствами [1, 2]. Благодаря столь широкому спектру биологических активностей криптолепина внимание химиков сконцентрировано на поиске методов его получения.

Исходя из особенности структуры изокриптолепина (рисунок 1) был сделан вывод, что его легко получить путём метилирования азота индоло[3,2-с]хинолина в 5 положении.

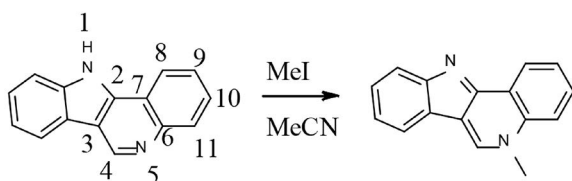


Рисунок 1. Получение изокриптолепина метилированием индоло[3,2-с]хинолина

Figure 1. Preparation of isocryptolepine by methylation of indolo[3,2-c]quinoline

Соответственно следующей задачей для химиков становится поиск путей синтеза индоло[3,2-с]хинолина. Образовалось два подхода к синтезу индоло[3,2-с]

хинолина – сборка индольного ядра и сборка хинолинового ядра.

При попытке получить желаемое соединение путём сборки индольного ядра [3] в качестве исходного соединения был взят 4-хлорхинолин, который затем обрабатывался бензотриазолом при температуре 110–120 °C в течении 30 минут. Далее полученное соединение было подвержено внутримолекулярной циклизации под действием полифосфорной кислоты при температуре 130–140 °C с получением желаемого индоло[3,2-с]хинолина (рисунок 2).

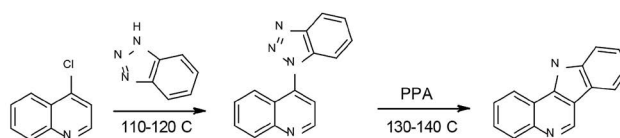


Рисунок 2. Получение индоло[3,2-с]хинолина сборкой индольного ядра

Figure 2. Obtaining indolo[3,2-c]quinoline by assembling the indole nucleus

В качестве сборки хинолинового ядра был предложен следующий способ [4]. В уксусной кислоте индол-3-карбальдегид конденсировался с анилином в течении 3 часов при 117 °C, выход продукта составил 85 %. Далее полученное соединение подвергалось фотооблучению 253 нм, при этом происходила циклизация с образованием циклогексодиеновой системы. Дигидроциклические системы чувствительны к таким окислителям как йод, и под

его воздействием способны давать ароматические продукты. В связи с этим было принято решение добавлять йод в реакционную смесь, что позволило получить желаемый индоло[3,2-с]хинолин (рисунок 3).

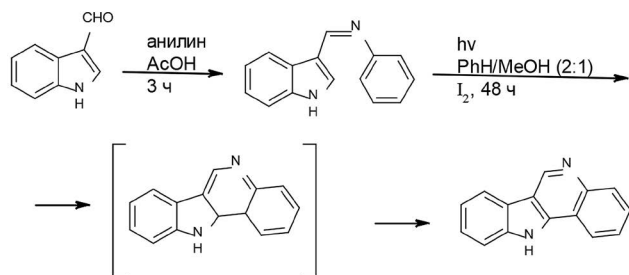


Рисунок 3. Получение индоло[3,2-с]хинолина сборкой хинолинового ядра

Figure 3. Obtaining indolo[3,2-c]quinoline by assembling the quinoline nucleus

Предложенный нами метод был основан на изученных ранее способах получения азотсодержащих гетероциклических соединений, включающих в себя хинолиновое ядро, таких как фенантредины [5, 6]. В рассмотренных методиках описывался метод образования гетероциклической системы путём замыкания иминильного радикала на ненасыщенных системах. Иминильный радикал в свою очередь образовывался путём разрыва связи между атомами кислорода и азота в замещённых оксимах под действием УФ облучения (рисунок 4). При использовании данного метода выход целевого продукта составил 60 %.

Также изучались способы получения фенантредина, минуя стадию образования иминильного радикала. В этом варианте авторы идеи прибегли к использованию кислоты Льюиса [7] (рисунок 5). Следует отметить, что при использовании кислоты Льюиса выход целевого продукта составил 96 %, что является более высоким показателем, чем при использовании метода с промежуточным образованием иминильного радикала.

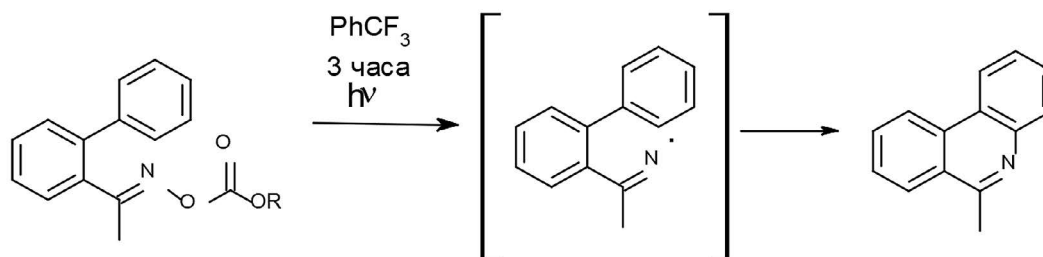


Рисунок 4. Получение фенантредина с использованием потенциала иминильного радикала

Figure 4. Preparation of phenanthredine using the potential of the iminyl radical

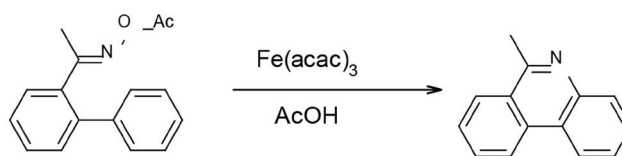


Рисунок 5. Реакция получения фенантредина, катализируемая кислотой Льюиса

Figure 5. The reaction of obtaining phenanthredine catalyzed by Lewis acid

Не менее важно отметить, что проводились квантовые расчёты, которые говорили нам о том, что при использовании метода образования промежуточного иминильного радикала в попытке получить индоло[3,2-с]хинолин мы столкнёмся с образованием циан производного вместо необходимой нам циклизации [8] (рисунок 6).

Предложенный нами способ относится к сборке хинолинового ядра. Нами была разработана схема синтеза, приводящая к интересующему нас индоло[3,2-с]хинолину (рисунок 7).

2-арилиндо[3-с]-карбальдегид (соединение 2) получали согласно следующей методике: 2-арил-индол (соединение 1) в минимальном количестве растворяли в диметилформамиде. Раствор добавляли к комплексу Вильсмейера – Хаака, приготовленному из оксихлорида фосфора (1 мл) и диметилформамида (3,15 мл), поддерживая температуру 10–20 °С. Далее реакционную смесь нагревали в течении 30 мин при 45 °С, затем выливали в ледяную воду (100 мл), содержащую 20 мл 10%-го водного раствора гидроксида натрия. Смесь кипятили 1 мин и охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали в диоксане.

Получение оксима 2-арилиндо[3-с]-карбальдегида (соединение 3) достигалось использованием гидроксисолянокислого. 2-арилиндо[3-с]-карбальдегид (1 ммоль), гидроксил амин солянокислый, натриевая соль уксусной кислоты (0,3 мл, 3 ммоль) и этиловый спирт (2 мл) помещали в круглодонную колбу объемом 5 мл и смесь кипятили с обратным холодильником 1–2 ч. После завершения реакции смесь

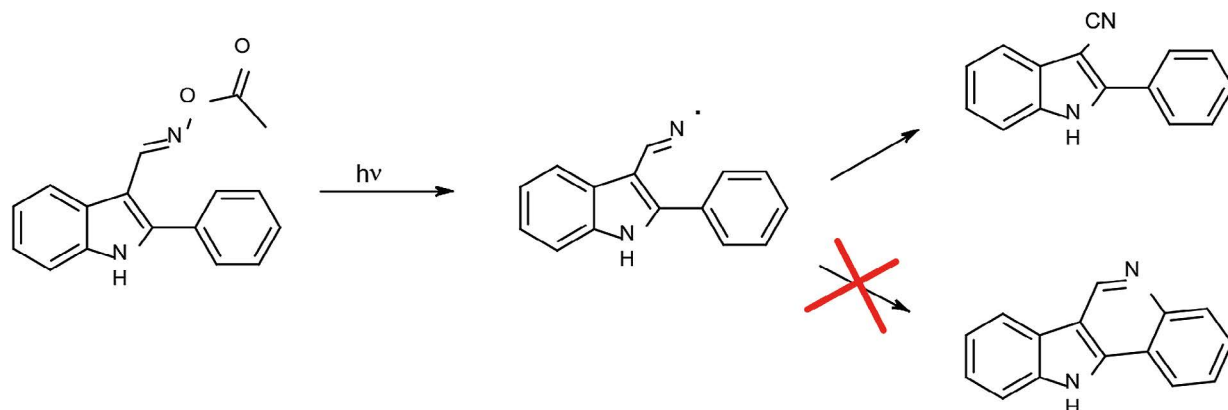


Рисунок 6. Результат квантовых расчётов для планирования синтеза индоло[3,2-с]хинолина с использованием потенциала ими-нильного радикала

Figure 6. The result of quantum calculations for planning the synthesis of indolo[3,2-c]quinoline using the potential of the iminyl radical

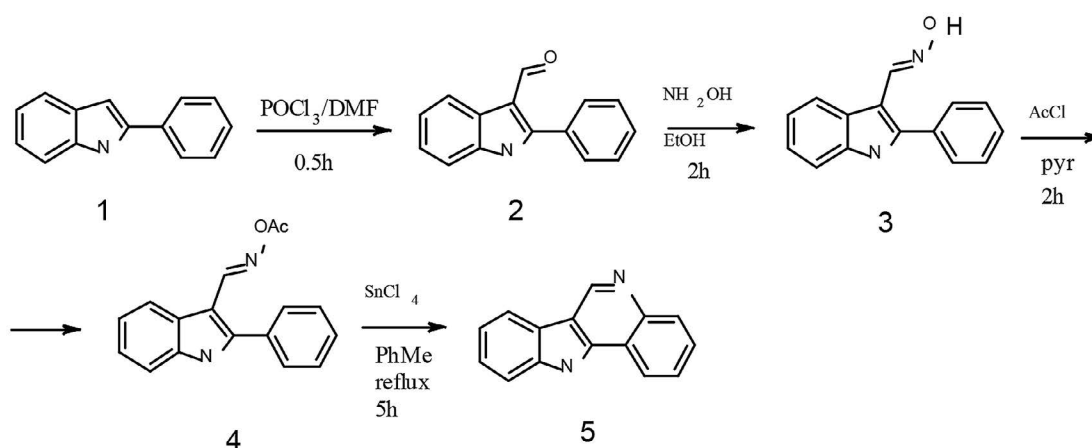


Рисунок 7. План последовательного синтеза индоло[3,2-с]хинолина сборкой хинолинового ядра

Figure 7. Plan for the sequential synthesis of indolo[3,2-c]quinoline by assembly of the quinoline nucleus

экстрагировали в этилацетате (20 мл) и промывали водой.

Для дальнейшего получения *O*-Ацетилоксим 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегида (соединение 4) была применена следующая методика. К раствору оксимов (1 ммоль) в 1,2 мл пиридина по каплям добавляли 101 мг (1,3 ммоль) ацетилхлорида и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Добавляли 50 мл этилацетата и полученный раствор промывали 10%-ой HCl и 5%-ым водным раствором соды. Органический слой профильтровывали и концентрировали на роторном испарителе.

Внутримолекулярная циклизация с получением нужного нам индоло[3,2-с]хинолина осуществлялась в следующих условиях. *O*-Ацетилоксим 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегида, толуол (1 мл) и SnCl₄ (0,354 мл, 3 ммоль) помещали в круглодонную колбу объемом 5 мл и кипятили с обратным холодильником 7–12 ч.

После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (20 мл) и подщелачивали 20%-ым водным раствором аммиака (около 20 мл) до pH 9. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (420 мл), растворитель упаривали.

Заключительная реакция является ключевой в нашем синтезе. Предполагаемый механизм протекает по реакции Фриделя – Крафта (рисунок 8). Соль хлорида олова выступает в качестве кислоты Льюиса. Олово принимает на свободные орбитали неподеленные электронные пары ацильной группы, которая в свою очередь покидает субстрат. При этом происходит внутримолекулярная циклизация азота на арильном заместителе индола из второго положения.

Таким образом нами был предложен новый способ получения индоло[3,2-с]хинолина. Данный способ представляет собой сборку хинолинового ядра. Пред-

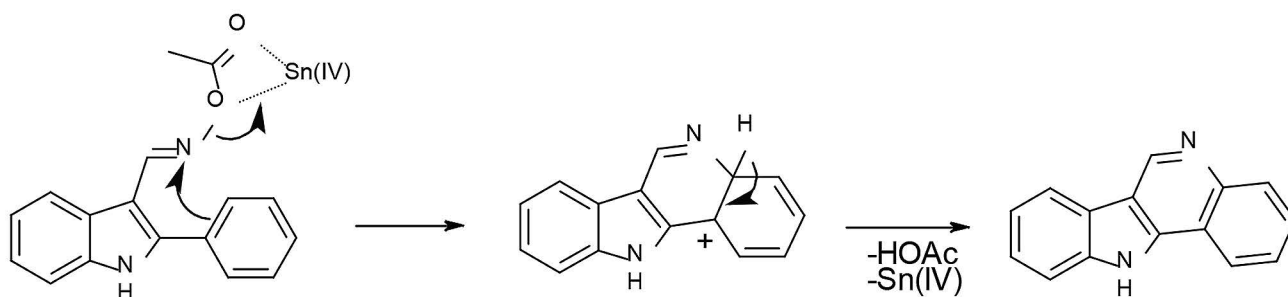


Рисунок 8. Механизм замыкания в хинолиновое ядро

Figure 8. Closure mechanism in the quinoline nucleus

ложенная методика воспроизводима в лабораторных условиях и даёт выход целевого продукта 50 %. Разработанный метод может применяться в условиях, доступных на фармацевтических производствах, что говорит о его практичности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luo J., Fort D. M., Carlson T. J., Noamesi B. K., Amon-Kotei D., King S. R., Tsai J., Quan J., Hobensack C., Lapresca P., Waldeck N., Mendez C. D., Jolad S. D., Bierer D. E., Reaven G. M. *Diabet. Med.* 1998;15:367.
2. Kumar S. et al. Indolo [3, 2-b] quinolines: synthesis, biological evaluation and structure activity-relationships. *Mini reviews in medicinal chemistry.* 2008;8(6):538–554.
3. Whittell L. R. et al. Synthesis and antimalarial evaluation of novel isocryptolepine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2011;19(24):7519–7525.
4. Nandha Kumar R., Suresh T., Mohan P. S. A photochemical route to synthesize cryptosanguinolentine. *Tetrahedron letters.* 2002;43(18): 3327–3328.
5. McBurney R. T. et al. UV promoted phenanthridine syntheses from oxime carbonate derived iminyl radicals. *Chemical Communications.* 2011;47(28):7974–7976.
6. Alonso R. et al. New light-induced iminyl radical cyclization reactions of acyloximes to isoquinolines. *Org. Lett.* 2006;8:3521.
7. Deb I., Yoshikai N. Phenanthridine synthesis through iron-catalyzed intramolecular N-arylation of O-acetyl oxime. *Org. Lett.* 2013;15: 4254.
8. Alonso R. et al. Photochemistry of acyloximes: Synthesis of heterocycles and natural products. *Tetrahedron.* 2010;66:8828.

Разработка пленочных покрытий для лечения ран

Е. В. Морозова^{1*}

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова» (СОГУ), 362025, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44–46

*Контактное лицо: Морозова Е. В. E-mail: maychelo@mail.ru

Development of Film Coatings for Wound Healing

Elizaveta V. Morozova^{1*}

1 – North Ossetian State University named after K. L. Khetagurov, 44–46, Vatutina str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362025, Russia

*Corresponding author: Elizaveta V. Morozova. E-mail: maychelo@mail.ru

На сегодняшний день лечение ран сопровождается применением различных методов и самыми разнообразными лекарственными формами (ЛФ), сочетающими в себе многонаправленность действия. К таким ЛФ следует прежде всего отнести раневые покрытия. Они обладают рядом преимуществ перед другими ЛФ: ускорение заживления ран, снижение частоты перевязок, возможное их использование на всех стадиях заживления ран, за исключением сильно инфицированных ран с выраженным воспалением на I стадии раневого процесса [1–3].

Перспективным направлением в разработке раневых покрытий является выбор комплекса вспомогательных веществ (ВВ) для формирования пленочных матриц, что и является целью настоящей работы.

Выбор компонентов для получения пленок-матриц раневых покрытий основывался на физико-химических свойствах веществ, а также максимальном отсутствии раздражающего и токсического действия. К таким ВВ относятся альгинат натрия, микрокристаллическая целлюлоза, желатин, которые были выбраны в качестве основообразующих. Для улучшения эластичности пленок-матриц в составы были введены классические пластификаторы глицерин и поливинилпирролидон (ПВП).

При выборе компонентов для получения пленок-матриц раневых покрытий, помимо физико-химических свойств, необходимо учитывать биологическую безвредность веществ. Пленки получали самым распространенным способом – методом «полива» растворов основообразующих веществ с пластификаторами в пластиковые чашки Петри. После получения пленок оценивали их адгезионные свойства путем снятия с чашек Петри с помощью металлического скальпеля.

В результате установлено, что все образцы пленок-матриц хорошо отделяются от подложек, без разрывов, являются прочными, однако, пленки на основе микрокристаллической целлюлозы наиболее всех подвержены небольшой деформации. Все полученные пленки-матрицы были изучены по показателям: эластичность, время деградации и паропроницаемость [4].

Эластичность пленок определяли путем их растяжения. Пленку с двух концов закрепляли между двумя предметными стеклами, закрепленными на миллиметровой линейке, на стекла сверху помещали гири массой 20 г. Замеряли начальную расчетную длину образца пленки. Затем медленно передвигали предметные стекла в противоположные стороны, после чего фиксировали длину пленки на момент разрыва. Время деградации пленок определяли путем погружения образцов в емкость с водой очищенной. Для оценки паропроницаемости образцы герметично закрепляли в емкостях с водой очищенной, взвешивали конструкции на аналитических весах, повторное взвешивание проводили через 24 часа. Наименьшим показателем эластичности (55 %) обладали пленки на основе микрокристаллической целлюлозы. Максимум эластичности приходится на составы пленок-матриц, содержащие желатин. Время деградации пленок-матриц в среднем составляет 40 часов. Введение в их состав ПВП способствует увеличению времени деградации, что может быть использовано в получении пролонгированных форм пленочных раневых покрытий. Значение pH водных растворов пленок-матриц близко к нейтральному. Наилучшим значением паропроницаемости характеризуется пленочный составы на основе альгината натрия. По мере увеличения содержания желатина и введение в композиционные массы пле-

нок-матриц ПВП паропроницаемость снижается – от 300 г/м² · сут. до 200 г/м² · сут. Этот факт негативно может сказаться на репарационных процессах в ране.

Таким образом, установлено, что оптимальными композициями ВВ для получения пленок-матриц являются альгинатные составы с небольшим содержанием глицерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопчук Н. Р., Меламед В. Д., Прищепенко Д. В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана. *Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, Биотехнология, Геоэкология*. 2017;1(193):15–22.
2. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Соловьева Н. С., Кузнецов М. Н., Зувев А. П. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015;23(5):552–558. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.5.552.
3. Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(3):214–222.
4. Попадюк О. Я., Малышевская О. С., Ропяк Л. Я., Витвицкий В. С., Дроняк М. М. Исследования лечебных и физико-механических свойств наносодержащих биополимерных пленок. *Новости хирургии*. 2019;27(1):16–25. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.1.16.

REFERENCES

1. Prokopchuk N. R., Melamed V. D., Prishchepenko D. V. Innovative wound dressing with chitosan nanofibers *Trudy BGTU. Seriya 2: Khimicheskie tekhnologii, Biotekhnologiya, Geoekologiya = Proceedings of BSTU. Series 2: Chemical technologies, Biotechnology, Geoecology*. 2017;1(193):15–22. (In Belarus).
2. Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Solov'eva N. S., Kuznetsov M. N., Zuev A. P. The current dressings for wound care in the treatment of purulent wounds. *Novosti khirurgii*. 2015;23(5):552–558. (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2015.5.552. (In Belarus).
3. Privolnev V. V., Karakulina E. V. Basic principles of the local treatment of wounds and wound infection. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(3):214–222. (In Russ.).
4. Popadyuk O. Ya., Malyshevskaya O. S., Ropyak L. Ya., Vitvitskiy V. S., Dronyak M. M. Study of nano-containing biopolymer films therapeutic and physical-mechanical properties. *Novosti khirurgii*. 2019;27(1):16–25. (In Belarus). DOI: 10.18484/2305-0047.2019.1.16.

Разработка лекарственных препаратов на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода к тканям организма пациента с поражёнными лёгкими

А. В. Хромов^{1*}, О. О. Новиков¹, Ю. В. Иванов¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Хромов А.В. E-mail: arkadiy18@ya.ru

Development of Drugs Based on Organofluorine Compounds with the Function of Oxygen Transfer to the Tissues of the Patient's Body with Affected Lungs

Arkadiy V. Khromov^{1*}, Oleg O. Novikov¹, Yuri V. Ivanov¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Arkadiy V. Khromov. E-mail: arkadiy18@ya.ru

В медицине достаточно часто встречаются ситуации, при которых необходимо переливание крови, например, после травм с большой кровопотерей, во время хирургических операции. Врачи озаботились это давно и первые переливания крови делали ещё во времена Средневековья, но часто они заканчивались гибелью пациента [1].

Оказалось, что для переливания подходит далеко не всякая кровь тем более конкретному человеку, а только кровь определённой группы и с таким же резус-фактором, что и у пострадавшего. При этом давление крови можно стабилизировать внутривенным введением физиологического раствора, но функцию переноса кислорода таким способом восстановить невозможно.

Проблема получения и использования донорской крови будет существовать в медицине всегда. Донорскую кровь очень сложно полноценно заменить на что-то ещё. Однако донорская кровь обладает целым набором недостатков, которые ограничивают её применение. Эти недостатки связаны с тем, что кровь – это биологический продукт, зависящий от особенностей произведшего её организма, т. е. конкретного донора и его состояния. Кроме того, кровь разделена на группы, ограничено совместимые между собой, а внутри группы совместимость крови определяет наличие определённого резус – фактора, также кровь нужно проверять на наличие различных инфекций, которыми может быть инфицирован организм донора, а это занимает достаточно много времени.

Предложенная российскими учеными экспериментальная методика лечения кислородного голодания при COVID-19 с помощью гелия [2] не лишена существенного недостатка – используется инертный газ,

который переносит кислород только до альвеол и эритроцитов, он неспособен к самостоятельному переносу кислорода по кровотоку. Одним из путей, позволяющих повысить содержание и динамику передачи кислорода в организме, может быть введение в системный кровоток пациента препарата – переносчика кислорода, который также может быть предварительно насыщен кислородом. Набольшей эффективности применения такого препарата можно добиться при применении аппаратов искусственной вентиляции лёгких и гипербарической оксигенации [3].

Широко известен препарат «Перфторан», представляющий собой эмульсию перфторорганических соединений в физиологическом растворе, используемый в качестве плазмозамениителя крови с функцией переноса кислорода. Эмульсия легко абсорбирует кислород и легко его отдает в тканях организма, тем самым, создавая канал передачи кислорода, независимый от эритроцитов. Он может быть использован для лечения пациентов с COVID-19 в качестве дополнительного транспорта кислорода [4]. При этом предварительно, перед применением, он может быть сам насыщен кислородом и уже в таком виде, вводиться пациенту.

Однако «Перфторан», обладает рядом недостатков: низкая стабильность, относительно высокая вязкость, хранение в замороженном виде.

Анализ ряда патентов помог понять, что создание кровезамениителя на основе перфторорганических соединений, лишённого недостатков «Перфторана» возможно [5]. Предлагаемое к разработке оригинальное решение будет лишено названных недостатков за

счет использования иных технологических приемов и изменения состава эмульсионной лекарственной формы.

Применение такого препарата позволит многократно повысить уровень кислорода в крови независимо от состояния эритроцитов в случае их поражения, а более мелкий размер частиц (100–200 нм) по сравнению с эритроцитами (7000 нм) позволит легко проникать к мембранам клеток тканей организма, в том числе пораженных. Такой подход позволит минимизировать риски возникновения осложненных форм ряда заболеваний и, в первую очередь, вызванных коронавирусной инфекцией. Кроме того, данное решение подходит для лечения тяжелых форм заболевания в комплексной терапии больного.

Инфузионный препарат (серия препаратов) с функцией газопереноса, после проведения постпроектных клинических исследований сможет быть использован при лечении широкого спектра заболеваний, связанных с недостаточным содержанием кислорода в крови, приоритетно, при коронавирусной инфекции и при различных типах поражения органов дыхания, а также для переливания в случаях большой кровопотери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экспериментальную методику лечения COVID-19 разработали московские врачи. Доноры надежды. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/3837.html>.

2. Воробьев С. И., Иваницкий Г. Р., Маевский Е. И., Склифас А. Н., Исламов Б. И., Шибеев Н. В., Белоярцев Ф. Ф. Способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей. Патент РФ № 2070033. 28.11.1994. Бюл. № 33.
3. Акалаев Р. Н., Борисова Е. М., Евдокимов Е. А., Ромасенко М. В., Левина О. А., Митрохин А. А., Стопницкий А. А., Хайдарова С. Э. Гипербарическая медицина: история становления и путь развития. *Вестник экстренной медицины*. 2014;1:85–94.
4. Новик М. Тайна искусственной крови. За что в СССР убили изобретателя перфторана и способен ли этот препарат спасти от коронавируса. *Life*. Доступно по: <https://life.ru/p/1323779>. Ссылка активна на 10.11.2020.
5. Фейзулова Р. К., Хромов А. В., Ворожцов Г. Н. и др. Эмульсия перфторорганических соединений с газотранспортными свойствами. Патент РФ № 2469714. 20.12.2012. Бюл. № 35.

REFERENCES

1. Moscow doctors developed an Experimental treatment method for COVID-19. *Donory nadezhdy*. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/3837.html>. (In Russ.).
2. Vorobyov S. I., Ivanitsky G. R., Mayevsky E. I., Sklifas A. N., Islamov B. I., Shibaev N. V., Beloyartsev F. F. Method for producing perfluorocarbon emulsions for medical purposes. Patent RUS № 2070033. 28.11.1994. Bull. № 33. (In Russ.).
3. Akalaev R. N., Borisova E. M., Evdokimov E. A., Romasenko M. V., Levina O. A., Mitrokhin A. A., Stupnitsky A. A., Khaydarova S. E. Hyperbaric medicine: the history of formation and development path. *Vestnik ekstretnoy meditsiny = Journal of Emergency Medicine*. 2014;1:85–94. (In Uzbekistan).
4. Novik M. The mystery of artificial blood. Why the USSR killed the inventor of perftoran and whether this drug can save from coronavirus. *Life*. Available at: <https://life.ru/p/1323779>. Accessed: 10.11.2020. (In Russ.).
5. Feyzulova R. K., Khromov A. V., Vorozhtsov G. N. et al. Emulsion of organofluorine compounds with gas transport properties. Patent RUS № 2469714. 20.12.2012. Bull. № 35. (In Russ.).

Разработка методик обнаружения и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм

О. А. Селютин¹, О. О. Новиков², Д. И. Писарев^{2*}, С. В. Горяинов², Е. Т. Жиликова¹

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Писарев Дмитрий Иванович. E-mail: juniper05@mail.ru

Development of Methods for the Detection and Quantitative Determination of Carbon Tetrachloride in Propellants Used in Finished Dosage Forms

Oleg A. Selyutin¹, Oleg O. Novikov², Dmitry I. Pisarev^{2*}, Sergey V. Goryainov², Elena T. Zhilyakova¹

1 – Belgorod National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, 308015, Russia

2 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Dmitry I. Pisarev. E-mail: juniper05@mail.ru

Жесткое нормирование любых примесей в лекарственных препаратах и исключение возможности попадания в макроорганизм токсичных примесей – важнейшая задача современного фармацевтического анализа. К сожалению, существующий набор аннотированных методик не позволяет решать ряд определенных специфических задач [1].

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют методики количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в производстве лекарственных препаратов, и самих лекарственных формах (аэрозолях). А, как известно, четыреххлористый углерод может присутствовать во фреонах как технологическая примесь, поскольку он является одним из исходных продуктов их синтеза [2].

Исходя из требований Европейской фармакопеи, содержание четыреххлористого углерода в лекарственных препаратах не должно превышать концентрации 4 ppm [3]. При проведении предварительных исследований установлено, что в некоторых сериях (партиях) фреона 12 содержание четыреххлористого углерода может доходить до уровня 0,10–0,15 % (1000–1500 ppm), т. е. превышать ПДК в 250–400 раз. Учитывая, что линейный диапазон используемого детектора по захвату электронов не превышает значений 5×10^2 , а нижний предел количественного определения четыреххлористого углерода должен быть на уровне 0,32 концентраций ПДК, валидацию разработанной методики следует проводить в диапазоне от 1 ppm до –500 ppm.

На сегодняшний день разработана методика идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в аэрозольных лекарствен-

ных формах методом газожидкостной хроматографии с детекцией электронного захвата.

Статистические характеристики, полученные при определении специфичности, робастности, линейности, правильности, прецизионности соответствовали установленным критериям приемлемости аналитической методики идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в медицинских аэрозолях. Таким образом, доказана достоверность результатов, полученных при определении четыреххлористого углерода в медицинских аэрозолях.

Методика количественной оценки четыреххлористого углерода в медицинских аэрозолях оказалась применима в интервале от 10 до 150 % от номинального значения предельно допустимого содержания данного загрязнителя в медицинских аэрозолях.

Значение предела количественного определения для четыреххлористого углерода находилась ниже диапазона применения методики количественного определения, как и требуется по критериям приемлемости методики и составило 0,000008 мг/мл. Предел обнаружения методики 1,0 % (0,000004 мг/мл) от нормируемого содержания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. García-Reyes J.F. Large Scale Pesticide Multiresidue Methods in Food Combining Liquid Chromatography – Time-of-Flight Mass Spectrometry and Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2007;79(19):7308–7323.
2. Odabasi M. Halogenated Volatile Organic Compounds from the Use of Chlorine-Bleach-Containing Household Products. *Environmental Science & Technology*. 2008;42(5):1445–1451.
3. European pharmacopoeia. Vol. 2. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). – 8th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2014. Vol. 1–2, suppl.

Применение ультраволоконистых материалов на основе полигидроксibuтирата и наночастиц хитозана для медицинских целей

М. Н. Семенова^{1*}, А. А. Ольхов^{2,3}

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН (ИБХФ РАН), 117997, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

3 – ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова» (РЭУ им. Г. В. Плеханова), 117997, Россия, г. Москва, Стремянный пер., д. 36

*Контактное лицо: Семенова М. Н. E-mail: soliet@mail.ru

Application of Ultrafibrous Materials Based on Polyhydroxybutyrate and Chitosan Nanoparticles for Medical Purposes

Marina N. Semenova^{1*}, Anatoly A. Olkhov^{2,3}

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS (IBCP RAS), 4, Kosygin str., Moscow, 117997, Russia

3 – G. V. Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyanny lane, Moscow, 117997, Russia

*Corresponding author: Marina N. Semenova. E-mail: soliet@mail.ru

Развитие современных медицинских технологий требует использования новых, в том числе наноструктурированных, полимерных, металлических и композиционных материалов и изделий. Такие материалы должны отвечать многим требованиям, важнейшим из которых является биосовместимость.

Наибольшее внимание среди биосовместимых биоразлагаемых алифатических полиэфиров привлекают полимеры и сополимеры на основе α -гидроксикислот: полилактид, полигликолид, поли- ϵ -капролактон и др. В условиях окружения биологических тканей процесс гидролиза сложноэфирных связей этих полимеров протекает при наличии воды и содержащихся в биологических жидкостях ионов и ферментов, которые могут влиять на кинетику процесса. Продукты гидролиза выводятся, включаясь в метаболизм, а скорость гидролиза можно легко регулировать, изменяя химический состав и структуру (со)полимера.

Предпринимаются попытки использования различных полимерных материалов в сочетании с различными типами клеток для восстановления целостности кожи, хрящей, сосудов, нервной ткани, печени и других органов [1–3]. Проводятся интенсивные исследования в области синтеза и модификации биоразлагаемых полиэфиров и нанокомпозитов на основе лактонов, которые зарекомендовали себя как нетоксичные материалы с отличными физико-механическими характеристиками и регулируемыми сроками биodeградации.

Благодаря биосовместимости, а также возможности регулирования физико-механических свойств и сроков биodeградации, полимеры и сополимеры лактида с гликолидом широко используются для из-

готовления шовных материалов для хирургии, крепежных изделий для травматологии и ортопедии, матриц для регенеративной медицины, систем направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарств и др. Перспективное применение биосовместимых сополимеров α -гидроксикислот – изготовление крепежных изделий для остеосинтеза. Они позволяют зафиксировать костные фрагменты в правильном положении и обеспечивают сращивание кости и полное восстановление ее функций.

Большое количество работ посвящено получению пленочных, волоконистых и гидрогелевых материалов на основе хитозана, такие материалы используются в качестве покрытия на раны, оболочек для лекарственных средств. Для повышения эффективности таких материалов в состав, например, пленок вводят различные типы биологически активных соединений, или же используют хитозан в качестве полимерной композиции. Например, разработана и исследована [4] полимерная композиция на основе бактериального поли-3-гидроксibuтирата и хитозана с инкапсулированным в ней антибиотиком широкого спектра действия – рифампицином. Оба биополимера биосовместимы и способны к ферментативной и гидролитической деструкции. Варьируя соотношение поли-3-гидроксibuтирата и хитозана в смеси, изменяя, тем самым, соотношение гидрофильного и гидрофобного компонентов, можно воздействовать не только на сорбционную емкость воды и лекарственного вещества, но и на профиль его контролируемого высвобождения. Гелевые коллоидные формы производных хитозана разной молекулярной массы и высокой степени деацетилирования, содержащих

кислотные группы могут быть успешно использованы в лечении тяжелых форм заболеваний в сфере офтальмологии, стоматологии, акушерства и гинекологии, брюшной хирургии. Раневые покрытия на основе коллагенхитозановых систем были предложены [5] для культивирования и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток человека в клетки нервной и сердечной ткани, кожи.

Растворы хитозана могут быть использованы не только для получения новых материалов медицинского назначения, но и для модификации готовых полимерных изделий, например, синтетических шовных нитей [6–8] с целью повышения их биосовместимости. Для придания материалам на основе хитозана свойств, обеспечивающих нерастворимость и способность к высокой степени набухания в воде, применяют метод химического модифицирования активных функциональных групп, используя сшивающие реагенты. В организме, деградация хитозана происходит под действием ферментативного гидролиза лизоцимами. Разрушение хитозана лизоцимами происходит путем распада гликозидных связей между полисахаридными звеньями

в полимере, продуктами такого распада являются глюкозамин и сахарид, которые могут вступать в метаболизм или же хранится в организме в виде протеогликанов [9].

Важная особенность хитозана – это его структурная универсальность. Благодаря наличию двух гидроксильных групп (положение С-3 и С-6) и аминной группы (положение С-2) в каждом повторяющемся звене делает его гибким для химической модификации в качестве материала для получения различных функциональных форм таких как: гели, нановолокна, мембраны, наночастицы, микрочастицы и матриксы. Из-за своей катионной природы, хитозан обладает мукоадгезивными свойствами, улучшающими биодоступность лекарств перорального введения [10, 11]. Транспортные свойства такого материала будут существенно отличаться от обычной полимерной пленки.

Изделия из биосовместимых материалов сегодня остро необходимы для общей и сердечно-сосудистой хирургии, для изготовления штифтов, протезов кровеносных сосудов, искусственных клапанов сердца, систем искусственного кровообращения, для ортопедии, травматологии и стоматологии, для клеточной и тканевой инженерии, связанной с реконструктивной хирургией, с разработкой искусственных органов и тканей и/или для восстановления функций поврежденных органов. Кроме того, наноструктурированные, биоразлагаемые, биосовместимые полимеры начинают активно использоваться для создания лекарственных форм нового поколения. Управление молекулярной структурой полимеров, их надмолекулярной организацией, позволяет регули-

ровать не только физико-химические свойства и время резорбции материалов и изделий, но и изменять их способность к взаимодействию с живой тканью пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012;64:213–222.
2. Nicolas J. et al. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem. Soc. Rev.* 2013;42(3):1147–1235.
3. Raya-Rivera A.M. et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014;384(9940):329–336.
4. Иванцова Е.Л., Иорданский А.Л. и др. Новая биоразлагаемая композиция поли(3-гидроксibuтират)хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ. *Химико-фармацевтический журнал.* 2011;1:39–44.
5. Большаков И.Н. Инновационные аспекты применения хитозана в медицине. *Рыбпром.* 2010;2:42–47.
6. Успенский С.А. Получение хитозансодержащих нитей и исследование их свойств: Дис. ... канд. хим. наук. М., 2011.
7. Жуковский В.А. Научное обоснование и разработка технологии волокнистых хирургических материалов со специальными свойствами: Дис. ... д. т. н. СПб., 2013.
8. Федоров М.Б. Получение и исследование волокнистых и пленочных материалов на основе полигидроксibuтирата: Дис. ... канд. хим. наук: М., 2009.
9. Kelley E.G. et al. Size evolution of highly amphiphilic macromolecular solution assemblies via a distinct bimodal pathway. *Nature Commun.* 2014;5(3599):1–10.
10. Birchall M., Macchiarini P. Airway transplantation: a debate worth having. *Transplantation.* 2008;85:1075–1080.
11. Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. *Matrix Biol.* 2003;22(1):81–91.

REFERENCES

1. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012;64:213–222.
2. Nicolas J. et al. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem. Soc. Rev.* 2013;42(3):1147–1235.
3. Raya-Rivera A. M. et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014;384(9940):329–336.
4. Ivantsova E. L., Iordansky A. L. et al. Poly(3-hydroxybutyrate) – chitosan: new biodegradable polymer composition for controlled delivery of bioactive substances. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2011;1:39–44. (In Russ.).
5. Bolshakov I.N. Innovative aspects of the use of chitosan in medicine. *Rybprom = Fish industry.* 2010;2:42–47. (In Russ.).
6. Uspensky S. A. Obtaining chitosan-containing threads and study of their properties [dissertation]. Moscow, 2011. (In Russ.).
7. Zhukovsky V.A. Scientific substantiation and development of technology of fibrous surgical materials with special properties [dissertation]. St. Petersburg, 2013. (In Russ.).
8. Fedorov M. B. Obtaining and research of fibrous and film materials based on polyhydroxybutyrate [dissertation]. Moscow, 2009. (In Russ.).
9. Kelley E. G. et al. Size evolution of highly amphiphilic macromolecular solution assemblies via a distinct bimodal pathway. *Nature Commun.* 2014;5(3599):1–10.
10. Birchall M., Macchiarini P. Airway transplantation: a debate worth having. *Transplantation.* 2008;85:1075–1080.
11. Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. *Matrix Biol.* 2003;22(1):81–91.

Multi Component Reactions (MCRs): Great Focus Toward Pharmaceutical Chemistry

Zinah A. Alshareeda^{1*}, Rima A. Abramovich¹, Olga G Potanina¹, Hasan M. Alhejoj¹, Yuri V. Ivanov¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Zinah A. Alshareeda. E-mail: habibbaty@gmail.com

Многокомпонентные реакции (МКР): большое внимание уделяется фармацевтической химии

З. А. Альшарида^{1*}, Р. А. Абрамович¹, О. Г. Потанина¹, Х. М. Алхеджой¹, Ю. В. Иванов¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Альшарида З. А. E-mail: habibbaty@gmail.com

INTRODUCTION

Choline in general is an amine (C₅H₁₅NO₂) that may be found in human tissues sometimes is classified as vitamin B complex one of the famous transmitters is acetyl choline which is a choline ester [1]. There are lot of methods for the preparations of esters especially in pharmaceutical industry. One of the famous methods are known as (MCR) it is an abbreviation of Multicomponent Reaction. These reactions sometimes are called as (IMCR) the letter I refers to isocyanide because the reaction is based on isocyanide there are two famous reactions considered as (IMCR) [2–4].

AIM OF THE STUDY

Attempts to synthesize different choline esters to get new drug polymers with high efficacy and diversity by multicomponent reactions (MCRs).

METHODS

1. Ugi four -component reaction (UGI-4CR) (figure 1).

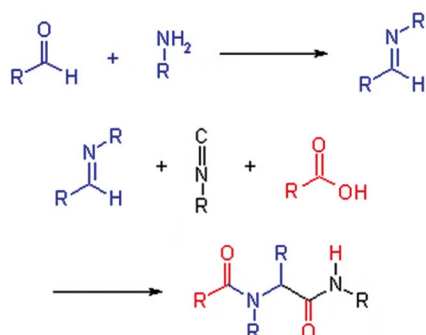


Figure 1. General reaction of UGI

Before few years these methods were applied in drugs synthesis. Examples include lidocaine and bupivacaine. MCRs have gained an increasing focus in poly-

mer chemistry. The combination of multicomponent provides a facile tool to regulate the structures and properties of the resulting polymers, and easy introduction of desired groups is also enabled in the polymerization [5].

2. Passerini three-component reaction (Passerini-3CR) (figure 2).

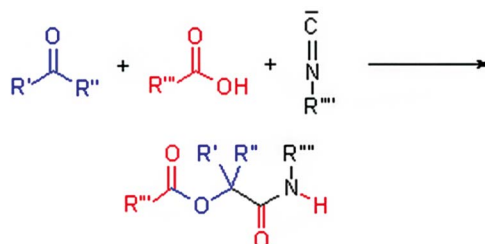


Figure 2. General reaction of Passerini

This three-component reaction between a carboxylic acid, a carbonyl compound such as a ketone or aldehyde, and an isocyanide, offers direct access to α -hydroxy carboxamides.

We got one new ester compound after several attempts as shown below this compound was done by Passerini reaction figure 3.

The product was purified and tested on the NMR and the results confirmed the presence of our new ester figure 4.

CONCLUSION

Recently, multicomponent reactions (MCRs) also gained attention in polymer science and are now rapidly evolving into an independent area of research they are considered as cheap methods for drug preparations especially in poor countries one of the most important points in drugs production that the materials should be good ,cheap and efficient for example praziquantel, an anti-schistosomiasis drug Domling et al. reported a very

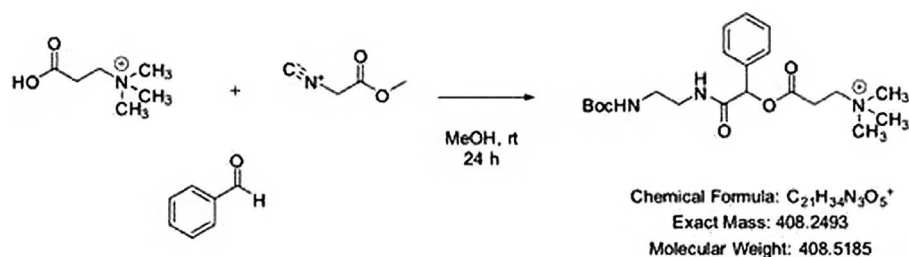


Figure 3. The new ester compound

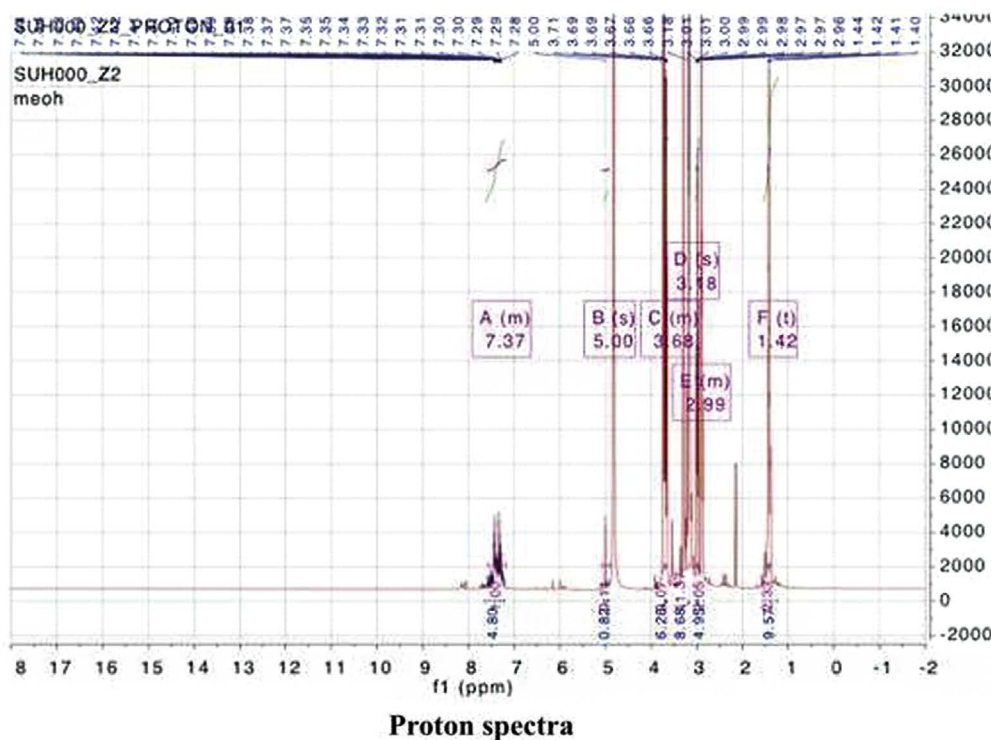


Figure 4. The NMR of the new ester compound

short multicomponent synthesis of praziquantel employing an Ugi reaction multicomponent reactions are likely to facilitate major innovations in drug discovery and development in the coming decade [6].

Our ester compound which is produced is going to be tested on the choline esterase kit K-197 to test the inhibitory action. The research is looking forward to produce more new choline esters by Multicomponent Reaction. If the expected esters had been synthesized, they shall be tested on the choline esterase inhibitor Kit K-197 to screen their inhibitory effect.

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5-100».

REFERENCES

1. Segen's Medical Dictionary. Farlex, Inc. 2012.
2. Passerini M. Gazz. Chem Ital. 1921;51:126–129.
3. Ugi I., Steinbrückner C. Über ein neues Kondensations-Prinzip. *Angew Chem.* 1960;72(7–8):267–268.
4. Wessjohann L. A., Neves Filho R. A. W., Rivera D.G. Multiple multicomponent reactions with isocyanides. In: *Isocyanide chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. 2012. P. 233–262.
5. Sehlinger A., Meier M. A. R. Passerini and Ugi Multicomponent Reactions in Polymer Science. *Adv. Polym. Sci.* 2014;269:61–86. DOI: 10.1007/12_2014_298.
6. Dömling A., Illgen K. 1-Isocyano-2-dimethylamino-alkenes: Versatile Reagents in Organic Synthesis. *Synthesis.* 2005;11(4): 662–667.

Screening for New Choline Esters and Their Effect as Inhibitors for Acetylcholine Esterase

Zinah A. Alshareeda^{1*}, Rima A. Abramovich¹, Olga G Potanina¹, Hasan M. Alhejoj¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Zinah A. Alshareeda. E-mail: habibbaty@gmail.com

Скрининг новых эфиров холина и их действия в качестве ингибиторов для ацетилхолинэстеразы

З. А. Альшарида^{1*}, Р. А. Абрамович¹, О. Г. Потанина¹, Х. М. Алхеджой¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Альшарида З. А. E-mail: habibbaty@gmail.com

INTRODUCTION

Acetylcholinesterase it's an enzyme which in our body the main function of it is to break down acetylcholine (it's the main neurotransmitter in the human body) to acetic acid and choline the rate ability to break down 25000 molecule of Ach per second [1, 2]. for this reason many researchers tried to find a solution for this problem because of the rapid hydrolysis for acetylcholine by this enzyme doesn't give the chance to this neurotransmitter to function in our body. So many drugs were introduced as inhibitors to overcome this problem one of the most famous drugs are donepezil & rivastigmine these drugs are used for the treatment of many diseases like Alzheimer's disease and myasthenia gravis. for example donepezil is a piperidine derivative drug which is given once daily it is available in tablet dosage form given orally these tablets are available in 5 mg and 10 mg [3].

PURPOSE OF THE STUDY

The importance of this kit and its role in detecting the inhibitory activity of drugs for acetylcholine esterase enzyme.

PROCEDURE

The test for the inhibitory activity is done but using a special kit (Acetylcholinesterase Inhibitor Screening Kit) this kit has a case number k197 its manufactured from the Biovision company (American company) this kit is used for researchers only. It is used in vitro and it consist of the following shown in the table 1.

Table 1. Acetylcholinesterase Inhibitor Screening Kit K-197

Components	K197-100	Cap Code	Part Number
AChE Assay Buffer	50 ml	NM	K197-100-1
AChE Substrate	1 vial	Purple	K197-100-2
Acetylcholinesterase	1 vial	Green	K197-100-3
Probe Mix	1 vial	Red	K197-100-4
Donepezil (10 mM)	20 µl	brown	K197-100-5

BioVision's Acetylcholinesterase Inhibitor Screening Kit can be used to look for potential inhibitors of AChE. the principle of this kit is by using the human acetylcho-

line esterase and measure the activity of the new substrate in which the substrate gives a yellow color which has an absorbance at 412 nm. the standard inhibitor which is used is donepezil [4].

The mechanism is explained like the equation below (figure 1).

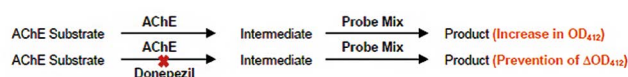


Figure 1. The mechanism of Kit K-197

Conclusion: this screening kit was been recently used to in conducting a study was done for the bio evaluation of novel oxoinndoline-2-one derivatives incorporating 1-benzyl-1h-1,2,3-triazole. the kit showed effectiveness in quick detecting and accuracy in measuring the inhibition activity by using donepezil as a positive control [5]. According to the previous study the assay can be done within 45 minutes so this kit will help in screening for inhibitory effect very fast better the than Ellman's method which is a time consuming method as compared with this kit K197 [6].

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5-100».

REFERENCES

1. Quinn D.M. Acetylcholinesterase: enzyme structure reaction dynamics and virtual transition states. *Chem. Rev.* 1987;87:955–979.
2. Taylor P., Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu. Rev. Pharmacol.* 1994;34:281–320.
3. Farlow M. R., Salloway S., Tariot P. N., Yardley J., Moline M. L., Wang Q., Brand-Schieber E., Zou H., Hsu T., Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. A 24-week randomized double-blind study. *Clin. Ther.* 2010;32:1234–1251.
4. 155 S. Milpitas Blvd., Milpitas, CA 95035 USA.
5. Lan T. T., Anh D. T., Hai P.-T., Dung D. T. M., Huong L. T. T., Park E. J., Jeon H. W., Kang J. S., Thuan N. T., Han S.-B., Nam N.-H. Design, synthesis, and bioevaluation of novel oxoinndolin-2-one derivatives incorporating 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole. *Medicinal Chemistry Research.* 2020;29:396–408. DOI: 10.1007/s00044-019-02488-1.
6. Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V., Featherstone R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Bio Pharm.* 1961;7(2):88–95.

The role of Esterification in Enhancing the Effect of Drugs in Pharmaceutical Industry

Zinah A. Alshareeda^{1*}, Rima A. Abramovich¹, Olga G Potanina¹, Hasan M. Alhejoj¹, Arkady V. Khromov¹, Vasily G. Vasilyev¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Zinah A. Alshareeda. E-mail: habibbaty@gmail.com

Роль этерификации в усилении действия лекарств в фармацевтической промышленности

З. А. Альшарида^{1*}, Р. А. Абрамович¹, О. Г. Потанина¹, Х. М. Алхеджой¹, А. В. Хромов¹, В. Г. Васильев¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Альшарида З. А. E-mail: habibbaty@gmail.com

INTRODUCTION

In general esterification is a process that involves the reaction between alcohol and carboxylic acid and the catalyst should be an acid which is concentrated sulphuric acid most of the time and in several situations it can be dry hydrogen chloride for aromatic esters. The weak intermolecular forces are responsible for the smell which is either good or bad because they have a volatile nature because they reach the gas phase [1, 2].

THE GENERAL REACTION OF ESTERS WITH AN EXAMPLE IS SHOWN BELOW

Aspirin is one of the known examples in pharmacy which is prepared by esterification method.

AIM OF THE STUDY

Using Fischer esterification method to form new choline derivatives.

EXPECTED RESULTS

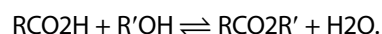
The choline esters which are formed by this method play an important role in treating the most abundant neurodegenerative diseases.

FISCHER'S METHOD

One of the famous esterification methods is Fischer esterification which works on the same principle usually it is a very slow reaction so to make the reaction faster we use sulfuric acid in the concentrated form for two purposes:

1-to allow the reaction to react faster.

2-and because it has dehydrating properties so it helps to get larger quantities of the ester formed by shifting the equilibrium to the right [3].



Esterification plays a huge role in pharmaceutical industry due to the benefits which are obtained from this method which can be summarized by the following points:

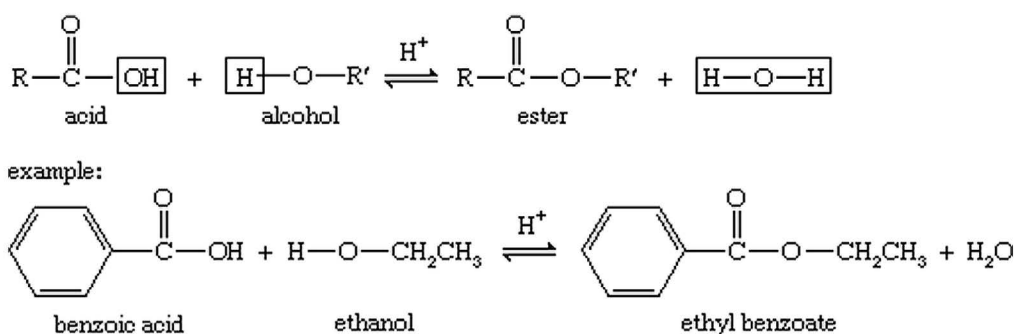


Figure 1. The general reaction of esters by Fischer

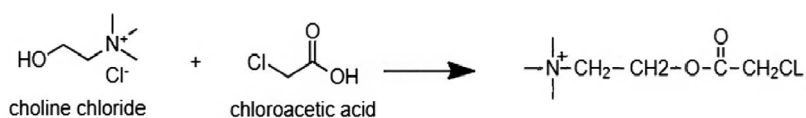


Figure 2. The new ester compound by Fischer

1-masking agent against unwanted taste (bitter taste).

2-improve the pharmacokinetics of the drug(solubility, bioavailability, permeability, and absorption for example it help to increase the oral absorption for some drugs).

PROCEDURE

We put to reaction choline chloride with chloroacetic acid and Toluene had been added as a solvent then the mixture was placed on the stirrer at boiling temperature then waited until the mixture boiled to get rid of the water then the mixture was placed on the vacuum pump to get rid of solvent, the obtained product was in an oil form and it was ready for the NMR. The NMR showed that we got our new ester compound with high percent of impurities. And now we are working for purification methods to avoid the unwanted impurities.

Conclusion: Esters are considered as one of the developed forms in the pharmaceutical industry one of the known is the prodrug esters technique most of the anti-

biotics are in the prodrug ester form the principle of the mechanism is to produce the drug in the inactive form (prodrug) and inside the human body it will be converted to the water-soluble polar form via the hydrolysis by esterases enzymes [4]. The choline ester obtained by Fischer esterification method is going to be purified to be ready for the inhibitory activity test on choline esterase enzyme using kit K-197.

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5-100».

REFERENCES

1. Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology, Pigments to Powders, Handling. New York: Wiley; 1999.
2. Mark G. Organic Chemistry. Oxford: Oxford University Press; 2002.
3. Roger J., G. Alton, Andrews R. C. The Relation Between the Hydrolysis Equilibrium Constant of Esters and the Strengths of the Corresponding Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1928;50(5):1267–1271. DOI: 10.1021/ja01392a005.
4. Similä S., Keinänen S., Kouvalainen K. Oral antipyretic therapy: evaluation of benorylate, an ester of acetylsalicylic acid and paracetamol. *European Journal of Pediatrics.* 1975;121:15–20.

Фармацевтическая разработка препарата «Моксифлоксацин» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (стадия преформуляции)

С. В. Емшанова^{1*}

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Емшанова С. В. E-mail: svetlana.emshanowa@yandex.ru

Pharmaceutical Development of Moxifloxacin Film-coated Tablets, 400 mg (Preformulation Stage)

Svetlana V. Emshanova^{1*}

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Svetlana V. Emshanova. E-mail: svetlana.emshanowa@yandex.ru

Современная парадигма фармацевтической разработки основана на документах международной конференции по гармонизации, главным образом, ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», Q9 «Управление рисками по качеству», Q10 «Фармацевтическая система качества». В соответствии с положениями данных документов фармацевтическая разработка представляет собой большой комплекс исследований, сочетающих изучение качества исходного сырья, научного обоснования состава и технологии лекарственного препарата, выбора параметров технологического процесса со структурированным последовательным анализом рисков на всех стадиях разработки. Руководствуясь международной методологией, нами проведены исследования важнейших характеристик субстанции моксифлоксацина гидрохлорида и ряда вспомогательных веществ на стадии преформуляции фармацевтической разработки препарата-дженерика «Моксифлоксацин» таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

Моксифлоксацин является антибиотиком из группы фторхинолонов с антибактериальной активностью в отношении широкого спектра грамположительных так и грамотрицательных бактерий. Он применяется при обострении хронического бронхита, внебольничных пневмониях и бактериальных синуситах.

Цель исследования – изучение химических, физико-химических, микробиологических, фармацевтических и технологических свойств действующего вещества и вспомогательных компонентов (стадия преформуляции), необходимых для проведения научного анализа рисков и обоснования состава и технологии лекарственного препарата «Моксифлоксацин» таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали субстанцию моксифлоксацина гидрохлорид компании MSN Pharmachem PVT, Ltd., препарат сравнения Авелокс (BAYER, Германия), таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг, вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу, натрия кроскармеллозу, кремния диоксид коллоидный, магния и кальция стеараты, лактозы моногидрат, гипромелозу.

Изучали следующие физико-химические, фармацевтические и технологические характеристики действующего вещества: полиморфизм, форму и размер частиц, распределение частиц по фракциям двумя методами: ситовым и методом лазерной дифракции; сыпучесть, насыпную массу, прессуемость, растворимость в буферных растворах с различным значением pH – 4,5; 6,8; 7,5 и 0,1 М растворе HCL. Исследование совместимости активного вещества с каждым из вспомогательных ингредиентов определяли в укупоренных и открытых флаконах при 50 °C и влажности 75 %.

Базируясь на целевом профиле конечного продукта «Моксифлоксацин», таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг, выделяли его критические параметры качества, такие, как количественное определение, однородность дозирования, растворение, профиль примесей, стабильность. Оценивали критичность влияния изученных характеристик субстанции и вспомогательных компонентов на качество готового продукта. Показатели с высокой степенью влияния подвергались экспериментальным исследованиям.

На основе накопленных экспериментальных данных, полученных на стадии преформуляции, опреде-

лен круг вспомогательных компонентов для формулирования состава и выбрана технология влажной грануляции для получения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка адекватного плана преформуляционных исследований, четкость и правильность их проведения в значительной мере способствовали сокращению общего времени фармацевтической разработки с обеспечением гарантированного качества готового продукта, включая его стабильность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладышева Ж. И., Беляев В. В., Береговых В. В., Бркич Г. Э., Грейбо С. В., Демина Н. Б. и др. Промышленная фармация. Путь создания продукта. М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук». 2019. 394 с.
2. Быковского С. Н. и др., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации: научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Изд-во Перо. 2015. 471 с.

3. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2009. 24 p.
4. Емшанова С. В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): Автореф. докт. дисс. докт. фарм. наук. 2007. 47 с.

REFERENCES

1. Aladysheva Zh. I., Belyaev V. V., Beregovyh V. V., Brkich G. E., Grejbo S. V., Demina N. B. Industrial pharmacy. Product creation path. Moscow: *Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie «Rossijskaya akademiya nauk» = Russian Academy of Sciences*. 2019. 394 p. (In Russ.).
2. Bykovskij S. N. et al., editors. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations: a scientific and practical guide for the pharmaceutical industry. Moscow: *Publishing house Pero*. 2015. 471 p. (In Russ.).
3. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2009. 24 p.
4. Emshanova S. V. Quality assurance of domestic medicines (optimization of technology and improvement of standardization of tablet dosage forms) [dissertation]. 2007. 47 p. (In Russ.).

Опыт организации работы лаборатории по фармазработке лекарственных средств

Д. В. Демченко^{1*}, И. Н. Ампилогова¹, М. Н. Макарова¹, В. Г. Макаров¹

1 – ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, корп. 245

*Контактное лицо: Демченко Дмитрий Валентинович. E-mail: demchenko.dv@doclinika.ru

Work Organization and the Experience of Work in Pharmaceutical Development Laboratory

Dmitry V. Demchenko^{1*}, Irina N. Ampilogova¹, Marina N. Makarova¹, Valerij G. Makarov¹

1 – Saint-Petersburg Institute of Pharmacy, 3/245, Zavodskaya str., Kuzmolovsky, Vsevolozhsk district, Leningrad region, 188663, Russia

*Corresponding author: Dmitry V. Demchenko. E-mail: demchenko.dv@doclinika.ru

Важнейшей составляющей государственной политики в сфере здравоохранения является обеспечение гарантий безопасности, эффективности и качества лекарственных средств для жизни и здоровья людей.

Гарантии подобного рода невозможны без создания системы обеспечения качества лекарственных средств, отвечающей современным международным требованиям, внедрения надлежащей практики разработки, исследований, производства, хранения и продажи лекарственных препаратов, приведения законодательства в области обращения и регистрации лекарственных средств в соответствие с международной регуляторной практикой, гармонизации отечественных стандартов качества лекарственных средств с международными стандартами [1].

Работники фармацевтической отрасли, задействованные на всех этапах жизненного пути препарата, от разработки до уничтожения, призваны соблюдать правила и другие нормативные документы, которые составляют нормативно-правовую базу.

«Надлежащая лабораторная практика (правила лабораторной практики)» (Good Laboratory Practice, GLP) – система требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований веществ (лекарственных средств), оформлению результатов и контролю качества указанных исследований [2]. Соблюдение правил GLP позволяет обеспечивать достоверность результатов исследований и их воспроизводимость.

Правила GLP включают в себя: требования к организации испытаний, к личному составу исследователей, к помещениям, в которых проводятся испытания, к лабораторному оборудованию и к его калибровке, к испытываемому и контрольному веществу, к составлению и проведению подробной стандартной методики экспериментальных работ (SOP – standard operating

procedure) и к порядку проведения испытаний (протокол), к регистрации данных и оформлению отчета, к службе контроля за качеством испытаний, стандартные методики экспериментальных работ.

Согласно требованиям ГОСТа ISO/IEC 17025-2019 лаборатория должна располагать персоналом, помещениями, оборудованием, системами и вспомогательными службами, необходимыми для управления лабораторной деятельностью и для ее осуществления [3].

Лаборатория должна располагать оборудованием всех видов для правильного проведения испытаний и / калибровки, включая отбор проб, подготовку объектов испытаний или калибровки, обработку и анализ данных испытаний или калибровки:

1. Аналитическое оборудование (системы пробоподготовки, термостатирующее оборудование, весовая техника, электрохимические анализаторы, спектрофотометрическое оборудование, хроматографическое оборудование, другие контрольно-измерительные приборы и другое вспомогательное оборудование);
2. Специализированное оборудование и приборы (прибор для определения истираемости таблеток и капсул; прибор для определения растворения таблеток и капсул; тестер прочности таблеток; прибор для определения насыпного объема и др.).

Следует отметить, что валидации/верификации методики должна предшествовать валидация используемого для тестирования по этой методике лабораторного оборудования. Все критическое оборудование лаборатории должно соответствовать валидационным требованиям, а именно: пройти установочную квалификацию (IQ), операционную квалификацию (OQ) и эксплуатационную квалификацию (PQ).

Калибровка и поверка средств измерения контрольной лаборатории – критические параметры, поскольку их целями являются определение и подтверждение соответствия средств измерений, подлежащих поверке, установленным техническим требованиям, а также определение и подтверждение действительных метрологических характеристик и (или) пригодности к применению средств измерений, не подлежащих государственному метрологическому контролю и надзору.

Лаборатория должна проводить валидацию нестандартных методов, методов, разработанных лабораторией, и стандартных методов, используемых за пределами их области применения или каким-либо иным образом модифицированных. Валидация должна быть настолько полной, насколько это необходимо, чтобы отвечать потребностям данного применения или области применения.

Для многих фармакопейных методов критерии и процедура проведения верификации не разработаны. До внедрения методов в работу лаборатория должна подтвердить, что она может надлежащим образом применять выбранные методы, обеспечивая требуемое исполнение.

С этой целью в лабораторных условиях ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» были разработаны стандартные методики, подтверждающие корректность воспроизводства фармакопейных методов с применением конкретного аналитического и оборудования, существующих реактивов, в данных условиях окружающей среды, при выполнении анализа специалистами данной лаборатории и т.п.

Для твердых (таблетки, порошки, капсулы), мягких (суппозитории, мази, кремы) и жидких лекарственных форм (растворы для парентерального применения) в лабораториях ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» адаптированы к имеющемуся технологическому оборудованию и оформлены в качестве стандартных методик способы оценки технологических параметров указанных ГЛФ, позволяющих оценивать качество разрабатываемых лекарственных форм и впоследствии гарантировать его поддержание при переносе технологии на производственные мощности.

Также на базе ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» разработаны и успешно применяются методы оценки мукоадгезии на слизистых оболочках кишечника и влагища, методы оценки клеточной проницаемости на модели Caco-2, а также методы на основе тестов ADME, применяемые для оценки фармакокинетических параметров *in vitro*, включающих оценку связывания с белками плазмы крови методом диализа, стабильность с микросомами печени человека.

На все лабораторное оборудование в ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» разработаны инструкции по его использованию на основе ру-

ководств по эксплуатации оборудования, составленных производителями. Для обеспечения корректной эксплуатации имеющегося оборудования проводится своевременное обучение персонала свежим версиям разработанных инструкций.

Таким образом, разработка и тестирование лекарственных средств в лабораторных условиях ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» осуществляется с помощью прошедших валидацию/верификацию стандартных методик с использованием лабораторного оборудования, прошедшего квалификацию, калибровку и поверку, что соответствует осуществлению работ согласно требованиям GLP и ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

ЛИТЕРАТУРА

1. Картавцова Т. В. Разработка методических подходов к внесению изменений в регистрационную документацию в сфере обращения лекарственных средств: Дисс. ...кан. фармацевт. наук. Москва; 2016. 130 с.
2. Решение Совета ЕЭК № 81 от 03.11.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81.
3. Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/gost-isoiec-17025-2019-mezhgosudarstvennyi-standart-obshchie-trebovaniya-k-kompetentnosti/>

REFERENCES

1. Kartavtsova T. V. Development of methodological approaches to amending registration documentation in the sphere of circulation of drugs. [dissertation]. Moscow; 2016. 130 p. (In Russ.).
2. The decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, No 81 «On approval of rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the sphere of circulation of drugs». Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81. (In Russ.).
3. ISO/IEC 17025-2019 «General requirements for the competence of testing and calibration laboratories». Available at: <https://legalacts.ru/doc/gost-isoiec-17025-2019-mezhgosudarstvennyi-standart-obshchie-trebovaniya-k-kompetentnosti/> (In Russ.).

Место и роль фармации в группе естественных наук

К. С. Гузев^{1*}, И. И. Краснюк²

1 – АО «Ретиноиды», 143989, Россия, Московская обл., мкр. Керамик, г. Балашиха, ул. Свободы, д. 1А, оф. 404

2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Гузев Константин Сергеевич. E-mail: guzev3@yandex.ru

Place and Role of Pharmacy in the Group of Natural Sciences

Konstantin S. Guzev^{1*}, Ivan I. Krasnyuk²

1 – JSC «Retinoids», off. 404, 1A, Svobody str., Balashikha, Ceramic microdistrict, Moscow Region, 143983, Russia

2 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Konstantin S. Guzev. E-mail: guzev3@yandex.ru

В начале XX в. в Москве состоялся III Всероссийский съезд фармацевтов. На его открытии магистр фармации Л. Я. Вольпян зачитал речь, которая называлась «Фармация в цикле естественных наук». Эта речь была посвящена раскрытию места фармацевтической науки в ряде смежных, бурно развивающихся специальностей современности. В ней была высказана точка зрения на роль и место фармацевтической науки в развитии специальностей, занимающихся исследованием природы, сформировавшаяся среди отечественных фармацевтов того времени.

Для нас, живущих в первой четверти XXI века, представляется интересным узнать точку зрения одного из выдающихся фармацевтов прошлого на роль фармации в общем развитии естествознания.

Для понимания особой роли фармации в развитии целого спектра естественных наук, автор представил некоторую ретроспективу её развития. Он утверждает, что фармация, с момента её возникновения отражала могучее движение естествознания и, изучая её, можно увидеть ход развития целого спектра наук о природе. «Её роль, проходящая красной нитью по всей многовековой жизни, это служить связующим звеном между медициной, центром которой является человек ..., и различными областями естествознания, которые трактуют о жизни организованной и неорганизованной материи». Более того, по утверждению Л. Я. Вольпяна, связка медицины и фармации может считаться праматерью большей части естественных наук.

Большинство авторов, изучающих историю медицины и фармации, убеждены, что первые наблюдения человека над окружающей его природой были сделаны под влиянием двух причин: смерти и болезни. С этим трудно не согласиться. Под влиянием первой причины родилась религия с её главными постулатами: бессмертия души и наличия загробной жизни, а под влиянием второй – медицина и фармация как факторы для устранения болезни и продления жизни на земле. Именно в борьбе с различными болезнет-

ворными причинами человек начал изучать окружающую его природу и начал подмечать в ней средства для облегчения своих физических страданий. С этого момента начинается внимательное изучение растительного, животного и минерального царств. «Религия и не́мощь человека – это двигатели, которые всегда тесно связаны между собой». Вероятно, поэтому первые представления о медицине и фармации находились в руках священников и концентрировались в храмах, где человек находил духовное и телесное излечение.

Местом рождения научной медицины считается Древний Египет. Благодаря найденному папирусу, названному по имени его открывателя – папирус Эберса – удалось узнать весь строй египетской медицины. Этот документ свидетельствует, о том, что главным источником медицины Египта служила фармакотерапия. То есть, на заре развития человечества, более 3 тысяч лет назад, медицина уже пользовалась плодами фармации, главная идея которой состояла в поиске в окружающей природе лекарственных веществ и придания им формы, пригодной для употребления. Благодаря развитию археологии мы знаем, что в Древнем Египте существовали зачатки хирургии, но всё же основное лечение болезней осуществлялось веществами, полученными из растительного, животного и минерального царств. Египетский врач-фармацевт был одновременно натуралистом и энциклопедистом. В силу своей профессии он должен был вникать в строение и свойства веществ, которые использовал для лечения больного. Поэтому в окружении древней медицины и фармации стала формироваться группа вспомогательных наук, которые раскрывали положительные свойства выбранных субстанций и доказывали правильность применённых методов лечения.

Через ассирийцев, финикийцев и древних евреев знания о медицине и фармации дошли до греков и римлян. И тут «впервые встречаются попытки философского обобщения фактов, построение различных теорий и гипотез о сущности и строении материи и рационального объяснения действия лекарственных

веществ на организм человека». Древнегреческие философы (Фалес, Анаксимен, Гераклит, Эмпедокл, Демокрит, Пифагор, Платон, Аристотель и др.) старались проникнуть в строение материи, высказывали различные гипотезы происхождения и разнообразия её.

У древних греков и римлян медицина и фармация ещё связаны тесными узами и функции врача и фармацевта совмещались в одном и том же лице. Л. Я. Вольпян высказал предположение, что слабая попытка разделения фармации от медицины была принята Галеном (II в.). Уникальность римского врача-фармацевта заключается в том, что он обладал огромными знаниями не только в области медицины, но и в области лекарствоведения. Более того, он сам готовил лекарства для своих больных и разрабатывал схемы их применения. Учение и опыт Галена на протяжении шести веков служил основой для обучения молодых врачей.

Само слово фармацевт, по мнению Л. Я. Вольпяна, впервые встречается в III в. и под ним подразумевались врачи, которые наряду с врачеванием, умели готовить лекарства.

Следующий значительный расцвет медицины и фармации произошёл на Востоке. В течение 6 веков арабы были единственными научными авторитетами в медицине и фармации. Они очень бережно с большой заботой и любовью относились к этим наукам. В различных халифатах были организованы научные школы, из которых выходили великие для того времени врачи и фармацевты (Аль-Рази, Ибн-Сина, Беруни). Арабский период развития естествознания, частности врачевания, характерен стремлением найти универсальное средство против всех болезней (философский камень, жизненный эликсир, панацея) и идеей превращения неблагородных металлов в благородные. Благодаря исследованиям арабская медицина и фармация обогатилась целым арсеналом новых терапевтических средств, а врачи и фармацевты освоили сухую перегонку, кристаллизацию, прокаливание, дистилляцию, фильтрование, возгонку, осаждения и другие операции. Из химических веществ, получаемых арабскими фармацевтами, нужно отметить способы получения железного и медного купороса, квасцов, селитры, этилового спирта, хлористого аммония, поташа, щёлочи, азотнокислого серебра, киновари. Им был знаком механизм действия серы на металлы и образование сернокислых соединений. Они могли получать серную и азотную кислоты, и были знакомы с их действием на металлы. Они впервые ввели в свою практику нежнодействующие средства (сиропы, ароматические воды, многие корректирующие вещества). Арабам принадлежит первенство в создании фармакопеи, которую в дальнейшем многократно переводили на другие языки. Таким образом, можно сказать, что благодаря знаниям арабских врачей стала развиваться алхимия, предвестница современной химии.

С II по XI вв. каких-либо значительных изменений в отношении медицины и фармации не происходило. Но, начиная с XII столетия, фармация как бы начи-

нает вести самостоятельную жизнь. В южной Европе стали появляться первые аптеки, в которых работают фармацевты, специализирующиеся только на производстве лекарств. Хотя основанная масса врачей ещё долгое время совмещали в одном лице эти две специальности.

В XVI столетии основные исследования, изменившие науки о природе, перебрались в Европу. В медицине и фармации появляется Парацельс, скрепивший медицину и фармацию новой наукой – химией. Он провозгласил принцип действия химических веществ на организм человека и доказал, что «яды при умном их употреблении, представляют могущественные лекарственные факторы». С этого момента медицина и фармация, представляющие раньше один живой и неразрывный организм, как бы раздваиваются и начинают приобретать самостоятельные очертания. Врачи стали отказываться в медицине от эмпиризма и глубже вникать в строение человеческого организма, в его жизненные процессы и патологические изменения при различных заболеваниях. А фармацевты – от ошибочных учений об алхимии, ятрохимии и подчиняют химию целям фармации.

В XVII в. появляются учёные, посвятившие себя исключительно фармации. Эти учёные, руководившие университетами, химическими факультетами или специальными лабораториями оказали огромное влияние на развитие не только химии, но и других наук о природе.

В ряд этих учёных Л. Я. Вольпян относит также и некоторых техников, которые изготавливали оборудование для аптек и химических лабораторий. Из наиболее выдающихся естествоиспытателей-фармацевтов автор отмечает Кункеля, открывшего способ получения стекла и его окраски в различные цвета, Лефевра, выдающегося аптекаря и химика, издававшего первый по времени курс химии на французском языке, Лемери, профессора химии в Монпелье, Морти, профессора химии в Лейдене и др. «Толчок, данный Парацельсом, оказал своё могучее действие: медицина, химия и фармация заключили между собой братский союз ... и начали готовить новый период, который позднее вылился в гениальных трудах Лавуазье».

Следующим огромным шагом вперёд в химии стала эра открытия первых химических элементов. Аптекарь К. В. Шееле открывает кислород и хлор (1769–1771 гг.), создаёт, по сути, новую эру не только в химии, но в естествознании. Оценивая заслуги этого фармацевта, Л. Я. Вольпян заявил, что «гений Шееле создал в фармации и химии нерукотворный памятник, который останется вечным и незбылемым и будет существовать пока существует наука и истина». Попытки Пьера Бойена (1774 г.) по восстановлению окиси ртути при нагревании открыл «процесс восстановления» металлов. Фармацевту Руэлю принадлежит заслуга в развитии понятия о кислых, средних и основных солях. Следующим великим химиком был Антуан Лоран Лавуазье, и хотя он не был фармацевтом, он внёс неоценимый вклад в развитие химии и в частности поло-

жил начало её аналитическому ответвлению. Период количественных изысканий развёртывает блестящую плеяду имён представителей фармации: Вокелен совместно с Лавуалье, Фуркруа и Монжемом работают над синтезом воды, самостоятельно он открывает хром, изучает соединения бериллия, устанавливает химическое строение кристаллических форм арагонита и известняка, послужившего впоследствии появлению нового ответвления химии, изучающего полиморфизм. В дальнейшем немец Мартин Генрих Клапрот, профессор химии в Берлине, первооткрыватель трёх химических элементов: циркония, урана и титана возводит количественный анализ в химии на небывалую до него высоту, по праву носит звание отца аналитической химии. Берцеллиус воспользовался результатами исследований Клапрота при установлении атомных весов многих элементов. Ж. Л. Пруст доказал наличие закона постоянных отношений, в соответствии с которыми элементы соединяются между собой. Этот закон послужил остоном для здания современной химии. Он же был очень близок к открытию закона кратных отношений, который впоследствии был сформулирован Дальтоном. Последователями сформулированных законов в химии работали в аптеках и лабораториях Германии, Англии, Франции.

Далее Л. Я. Вольпьян отмечает, что за XVII–XVIII вв. в самой фармации происходит рост самосознания, она нравственно крепнет, намечает и решает ряд сложных задач, которые разрабатываются такими гигантами этой науки как Тромсдорф, Бухгольц, Брандес, Деберейнер, Перетье, Дерозне, Сертурнер, Кавенту, Фонтанель, Мейснер и многими другими. Особое внимание в своём сообщении он уделил профессиональной печати, которая всегда служила могущественным орудием пропаганды великих научных открытий. Причём, с одной стороны печать распространяла новые знания среди самих ученых, а с другой стороны несла их в массы, способствуя росту культуры и образования населения. В конце XVII в. во Франции и Германии фармацевтами следующие профессиональные журналы: Грееном – *Journal der Physik, Chemie und Physik* переименованный впоследствии Погендорфом в *Poggendorf's Annalen der Chemie und Physik*; Христианом Генле – *Magazin der Pharmacie*, переименованный Либихом в *Annalen der Chemie und Pharmacie*; Тромсдорфом – *Journal der Pharmacie*; Фонтанелем *Journal de Chimie* и др. Кроме того, автор доклада отмечает вклад фармацевтов в переводы и издание трудов выдающихся химиков и фармацевтов.

Ещё одной наукой, выделившаяся из недр фармации, была ботаника. Многие фармацевты как на Востоке, так и на Западе описывали растения, обладающие лечебными свойствами. Но в 1803 г. в Германии было положено преобразование ботаники в новую обширную область фармации – растительной химии (фитохимии). Аптекарь Сетурнер открыл действующее начало опия, названное по своему снотворному эффекту морфином. По примеру Сетурнера в химию веществ

из растительного царства устремляются Пелетье, Кавенту, Мейснер. Они открывают стрихнин, бруцин, хинин, вератрин и многое другое. Успехи первооткрывателей делают переворот в терапии тяжелейших болезней и открывают огромное поле деятельности на столетие вперёд. Установление природы сильнодействующих веществ, содержащихся в растениях, порождает появление новой науки о ядах (токсикологии) и, как следствие, судебной химии, занимающейся качественным и количественным определением растительных ядов.

XIX в. характерен тем, что научные открытия, предшествующего столетия, находят своё воплощение на практике. Из среды фармацевтов выделяется группа выдающихся учёных, работающих во всех областях аналитики и разрабатывающих новые методы анализа. Достаточно назвать следующие имена: Либих, Розе, Фрезениус, Драгендорф, Шмидт, Суберан, Гагер, Моор, Винклер, Клаус, Бойле, Дюма, Вюрц и другие. Л. Я. Вольпьян убеждён, что аналитика начала XX в. базируется на прочном фундаменте, установленном ими.

Быстрое развитие растительной химии, химии металлов и металлоидов значительно увеличили количество терапевтических средств, что в свою очередь подняло спрос на эти соединения и потребовало перейти от лабораторного получения активных субстанций к их промышленному производству. Осознав это, сначала в Германии, а затем и в других европейских странах выдающиеся фармацевты-практики организуют фармацевтические заводы, получившие в дальнейшем мировую известность. Среди них нужно назвать компании Шеринга, Мерка, Дитриха, Иобста, Тромсдорфа. Благодаря их начинаниям во многих странах стала появляться фармацевтическая промышленность.

В заключение своей речи Л. Я. Вольпьян подводит итог, который мы приведём в виде цитаты полностью. «Оглядывая длинный многовековой путь, пройденный фармацией, мы видим, что в общем цикле естественных наук она всегда занимала выдающееся место и с честью выполняла высокое гуманитарное назначение. В конечной цели фармации – облегчить страдания, выпадающие на долю человека, – она сыграла великую роль. Выйдя из недр страданий человека, она зародилась в тот момент, когда он нашёл в окружающей природе первое лекарственное вещество, и окажется не нужной тогда, когда человечество либо исчезнет, либо станет бессмертным. С этой точки зрения фармация вечна».

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольпьян Л. Я. Фармация в цикле естественных наук. *Фармацевтический вестник*. 1900;7:129–133. 1900;8:147–150. 1900;9:165–168.

REFERENCES

1. Volpyan L. Ya. Pharmacy in the cycle of natural sciences. *Pharmaceuticheskij vestnik*. 1900;7:129–133. 1900;8:147–150. 1900;9:165–168. (In Russ.).

Перспективы выхода российских препаратов персонализированных бактериофагов на ведущие рынки: анализ с учётом процессов гармонизации регистрационных практик

Н. Н. Ландышев^{1,2*}, Я. Г. Воронько^{2,3}, П. В. Евсеев²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН» (ИБХ РАН), 117997, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

3 – ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логина ДЗМ, 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

*Контактное лицо: Ландышев Николай Н. E-mail: Nikolay.landyshev@gmail.com

Prospects for the Entry of Russian Drugs of Personalized Bacteriophages into the Leading Markets: Analysis in the Light of the Processes of Harmonization of Registration Practices

Nikolay N. Landyshev^{1,2*}, Yana G. Voronko^{2,3}, Peter V. Evseev²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS (IBCh RAS),

3 – The Loginov Moscow Clinical Scientific Center MHD, 86, shosse Enthusiasts, Moscow, 111123, Russia

*Corresponding author: Nikolay N. Landyshev. E-mail: Nikolay.landyshev@gmail.com

Устойчивость к антибиотикам является одной из ключевых проблем медицины XXI столетия. Согласно последнему прогнозу, к 2050 году количество смертей, вызванных резистентными бактериями, превысит количество смертей от рака [1]. Наиболее перспективным альтернативным подходом к контролю антибиотикорезистентности являются специфические вирусы бактерий – бактериофаги.

Вследствие исторических причин разработка терапевтических бактериофагов велась только на территории СССР и Польши, вследствие чего регуляторные органы большинства государств не располагают механизмами регистрации фагопрепаратов. Данное обстоятельство осложняется тем, что современные подходы к фаготерапии бактериальных инфекций предполагают использование персонализированных коктейлей, составленных из индивидуальных фагов с учётом особенностей возбудителя и пациента [2]. Биологические препараты с высоко вариабельным составом являются затруднительным объектом регистрации для регуляторов рынка. В настоящей работе нами были проанализированы перспективы выхода российских препаратов персонализированных бактериофагов на ведущие рынки с учётом процессов гармонизации регистрационных практик.

США. Несмотря на то, что ключевой закон – Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA) – требует указания полного состава препарата в регистрационном досье, в стране развита практика так называемая «сострадательного использования» препаратов, не прошедших регистрацию, если такое использование жизненно необходимо конкретному пациенту. Накоп-

ленный опыт является причиной возрастающего интереса FDA к фаговым препаратам, и представители Агентства заинтересованы в проведении дискуссий между игроками рынка с целью внедрения фаготерапии в национальную клиническую практику. Таким образом, самый крупный фармацевтический рынок мира заинтересован в препаратах бактериофагов, и российские представители индустрии могут повлиять на гармонизацию регуляторных парадигм США и России с целью выхода бактериофагов на рынок.

Китай. Главным регуляторным документом фармацевтического рынка является Drug Administration Law, требующий при подаче регистрационного досье указывать полный состав и физико-химические свойства препарата, в то время как бактериофаги не признаются национальной фармакопеей. Таким образом, несмотря на статус второго по объёму фармацевтического рынка мира, вход на него российских фаговых препаратов с вариабельным составом невозможен.

Япония. PMD Act, утверждающий правила обращения лекарственных средств на национальном рынке, требует использования международной принятой формы M4: The common technical document. Данная форма подразумевает указание полного состава препарата в заявлении на регистрацию. В то же время закон разрешает министру здравоохранения выдавать маркетинговое разрешение, если препарат допущен к обращению в стране с эквивалентной системой регистрации. Несмотря на то, что список таких стран периодически пересматривается кабинетом министров, в нём неизменно присутствуют США

и страны ЕС, что позволяет российским игрокам выйти на японский рынок после регистрации в других государствах.

Страны-участники ЕС. Интересной особенностью европейского рынка является одновременная унификация основополагающих норм и диверсификация частных практик. Так, например, производство препаратов с переменным составом запрещено директивой Directive 2001/83/EC, устанавливающей форму М4 в качестве обязательной. Однако управление здравоохранения Бельгии внедрило в стране систему изготовления персонализированных фагопрепаратов с использованием концепции магистральной формулы. При этом регистрация препаратов производится в сертифицированных национальных лабораториях. В настоящее время бельгийский опыт широко обсуждается в европейской научной периодике как шаблон для развития фаготерапии в соседних государствах с перспективой автоматического взаимного признания сертифицированных фаговых ЛС. Таким образом, Бельгия является привлекательной площадкой для российских игроков для поэтапного выхода на рынки стран ЕС, в частности, Германии, Великобритании, Франции и Италии.

Индия. Регуляторное законодательство данного государства – Rules and regulations of drug and cosmetics act – признаёт бактериофаги в качестве терапевтического агента. Однако в текущей версии законодательства раздел, включающий требования к качеству фаговых препаратов, утратил силу. В то же время в стране развивается НКО «Vitalis phage therapy», продвигающая использование фагов в рамках концепции сострадательного использования. Накопленный положительный опыт терапии вместе с признанием бактериофагов национальным законодательством создают многообещающий фундамент для внедрения российского опыта в сфере контроля качества персонализированных препаратов бактериофагов и выхода препаратов на данный, безусловно, интересный рынок.

Бразилия. В настоящее время затраты на медицинское обеспечение бедных слоёв населения составляют существенную долю затрат на национальное здравоохранение. Как следствие, все участники рынка могут быть заинтересованы в выходе российских препаратов бактериофагов на рынок страны, однако директива RDC 55/2010 требует указания полного состава препарата и физико-химических свойств всех компонентов в регистрационном досье, что делает проникновение персонализированных фагопрепаратов на национальный рынок невозможным.

Канада. Положительным моментом фармацевтического законодательства государства является признание бактериофагов как возможных терапевтических агентов. Однако нормативная база состоит из определения фагов и условий хранения, требования же к контролю качества в действующую версию за-

кона Food and Drug Regulations не включены. В то же время, в свете тенденций по гармонизации регистрационных процедур, в стране внедрена форма the Common technical document, что затрудняет выход готовых персонализированных препаратов на рынок. Следует отметить, что в стране существует процедура признания ФС, зарегистрированных в других странах, дающая возможность для проникновения российских препаратов на рынок через изготовление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированные препараты бактериофагов являются наиболее перспективной альтернативой антибиотикам для лечения резистентных инфекций. Тенденция к гармонизации регистрационного досье и внедрение формы М4 существенно затрудняет возможности для выхода российских препаратов персонализированных бактериофагов на ведущие рынки. Однако ряд стран признаёт фаги как терапевтические агенты, что даёт возможность дополнить требования к составу и качеству таких препаратов на основании российского опыта. Процедуры взаимного признания регистрации ЛП за рубежом также открывают новые возможности для косвенного выхода российских разработок на иностранные рынки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: HM Government and Wellcome Trust; 2015.
2. Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. Viruses [Internet]. Available at: www.mdpi.com/journal/viruses. 2018;10(7):351. Accessed 06.05.2020.

Remote Inspection of Drug Manufacturers for Compliance with GMP Requirements

Vladimir A. Smirnov^{1*}

¹ – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

*Corresponding author: Vladimir A. Smirnov. E-mail: smirnov@gilsinp.ru

Удаленная проверка производителей наркотиков на соответствие требованиям GMP

В. А. Смирнов^{1*}

¹ – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Минпромторга России, 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

*Контактное лицо: Смирнов Владимир А. E-mail: smirnov@gilsinp.ru

The COVID-19 pandemic, which the whole world faced in 2019, forced most organizations to significantly reconsider their approach to business processes. For many organizations that carry out conformity assessment (audits, inspections, inspections), this task turned out to be difficult due to the appearance of restrictions on visits to the site of inspected objects.

To solve this problem, FSI "State Institute of Drugs and Good Practices" has developed a unique approach to remote inspection of drug manufacturers for compliance with the requirements of good manufacturing practice (GMP) using video-audio communication. This approach can be used during the period of objective

restrictions, for example, a pandemic, man-made disasters, and other force majeure circumstances that do not allow a visual inspection of pharmaceutical enterprises for GMP compliance. The approach includes regulated technical requirements for means of remote audio and video interaction, a detailed description of the remote video inspection process, requirements for video broadcasting conditions, and rules for analyzing the data obtained.

This method ensures the most objective inspection process and obtaining high-quality results that allow the inspected objects to improve the quality of processes and products.

Logistics as a Part of the System Aimed at Preserving the Quality of the Preparation During its Movement from the Manufacturer to the Consumer

Vyacheslav V. Goryachkin^{1*}

¹ – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

*Corresponding author: Vyacheslav V. Goryachkin. E-mail: goryachkin@gilsinp.ru

Логистика как часть системы, направленной на сохранение качества подготовки при ее движении от производителя к потребителю

В. В. Горячкин^{1*}

¹ – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Минпромторга России, 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

*Контактное лицо: Горячкин Вячеслав В. E-mail: goryachkin@gilsinp.ru

The quality of medicines is ensured by compliance with the basic requirements at each stage of the life cycle. So, at the stage of pharmaceutical development and research to ensure quality and safety, it is necessary to comply with the standards GOST ISO/IEC 17025-2019 "General requirements for the competence of testing and calibration laboratories" and the rules of good laboratory practice (GLP), at the stage of clinical trials, it is necessary to comply with the requirements clinical practice (GCP). The production stage requires strict adherence to the requirements of the rules of good manufacturing practice (GMP). In order for medicinal products manufactured in accordance with the above-mentioned standards to maintain their quality to the end user (patient), the requirements of Good Distribution Practice (GDP) must be observed. These requirements are implemented in most countries of the world with a highly developed pharmaceutical industry and a system of

government regulation. On the territory of the EAEU, the GDP requirements are described in the EEC Decision No. 80 "On Approval of the Rules of Good Distribution Practice within the Eurasian Economic Union" and are mandatory.

As with other stages of the life cycle of medicines, compliance control is an essential element of the effective functioning of the system. Conducting a GDP inspection of drug distributors ensures control over compliance with standards that guarantee the quality of drugs at the stage of transportation, storage and distribution. FSI "State Institute of Drugs and Good Practices" inspects distributors for compliance with GDP requirements in accordance with the developed methodology. Inspection experience according to this methodology allows assessing the external benefits of the implementation of the GDP standard.

Развитие теоретических основ процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья

Н. Н. Бойко^{1*}, О. О. Новиков¹, А. В. Никулин¹, О. Г. Потанина¹, Р. А. Абрамович¹,
Е. Т. Жиликова², В. И. Радюкова², В. М. Д. Аль-Рубайе², М. А. А. Азиз Альхамза²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

*Контактное лицо: Бойко Николай Н. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Development of Theoretical Fundamentals of Extraction Process of Biologically Active Substances from the Plant Raw Material

Nikolay N. Boyko^{1*}, Oleg O. Novikov¹, Alexander V. Nikulin¹, Olga G. Potanina¹,
Rimma A. Abramovich¹, Elena T. Zhilyakova², Valentina I. Radjukova², Wisam M. D. Al-Rubaye²,
Muhi A. A. Aziz Alhamza²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Belgorod National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, 308015, Russia

*Corresponding author: Nikolay N. Boyko. E-mail: boykoniknik@gmail.com

Цель работы – развитие теоретических положений процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья в условиях наступления состояния равновесия.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- ✓ Провести анализ научной литературы и патентный поиск для определения нерешенных проблем в теории и практике процесса экстракции БАВ из ЛРС и предложить возможные пути их решения.
- ✓ Сформулировать рабочие гипотезы, которые объясняют причинно-следственную связь между равновесной концентрацией БАВ в извлечении, температурой, объемом и диэлектрической постоянной растворителя. На основе рабочих гипотез разработать математические модели, количественно описывающие поведение полярных и неполярных БАВ в экстракционной системе.
- ✓ Экспериментально изучить влияние объема, температуры и диэлектрической постоянной растворителя на равновесную концентрацию полярных БАВ в извлечении. С помощью регрессионного анализа экспериментальных данных, по значению коэффициента детерминации проверить адекватность разработанных математических моделей и дать вероятностную оценку выдвигаемых рабочих гипотез.

Рабочая гипотеза 1 – зависимость равновесной концентрации БАВ в извлечении от объема и температуры растворителя, объясняется и описывается классическим распределением Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантовым распределением Ферми-Дирака).

Рабочая гипотеза 2 – зависимость равновесной концентрации БАВ в извлечении от диэлектрической постоянной растворителя, объясняется и количественно описывается с помощью классического

распределения Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантового распределением Ферми-Дирака) и энергии межмолекулярных сил, в которые входит диэлектрическая постоянная растворителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспериментальных исследований представлены на рисунках 1 и 2.

Как видно из рисунков 1 и 2, экспериментальные данные – хорошо аппроксимируются регрессионными линиями, которые построены в координатах предсказанных теорией. При этом коэффициент детерминации для регрессионных моделей на рисунка 1, равен $Re^2 \geq 0,99$, что при вероятности $P = 99\%$, числе переменных $x = 1$ и количестве точек $n = 4$, больше теоретически предсказанного значения $Rt^2 = 0,980$. Коэффициент детерминации для регрессионной модели на рисунке 2, равен $Re^2 = 0,9596 \div 0,9881$, что при вероятности $P = 95 \div 99\%$, числе переменных $x = 1$ и количестве точек $n = 5 \div 6$, больше теоретически предсказанного значения $Rt^2 = 0,919$. Аналогичные результаты были получены на других видах БАВ и ЛРС [1–4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны теоретические положения, позволяющие объяснить и количественно описать некоторые экспериментально найденные закономерности. В основе разработанных теоретических положений лежат постулаты молекулярно-кинетической теории, а также законы статистической физики, термодинамики, физической и коллоидной химии.

Проведенные теоретические и экспериментальные исследования в области изучения равновесного состояния полярных и неполярных БАВ в экстракционной системе позволили сформулировать рабочие

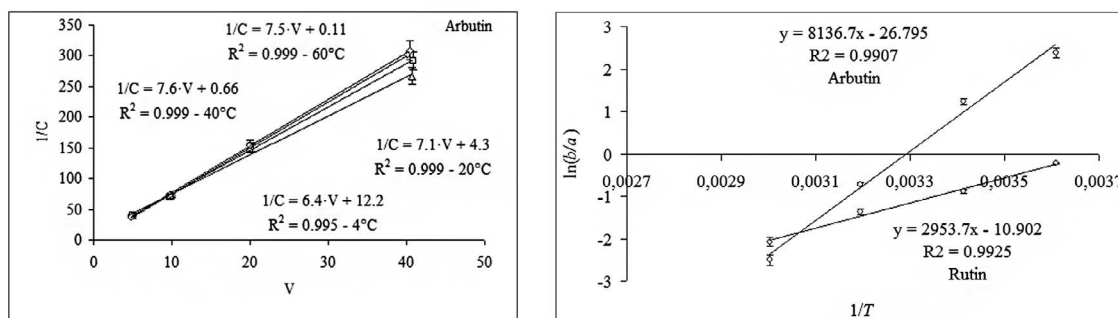


Рисунок 1. Регрессионные уравнения зависимости концентрации арбутина и изосалипурпозидов в экстракте от объема растворителя в координатах $1/C = f(V)$ и $\ln(b/a) = f(1/T)$

Figure 1. Regression equations of dependency of arbutin and isosalipurposide concentration in extract from the extractant's volume in coordinates $1/C = f(V)$ and $\ln(b/a) = f(1/T)$

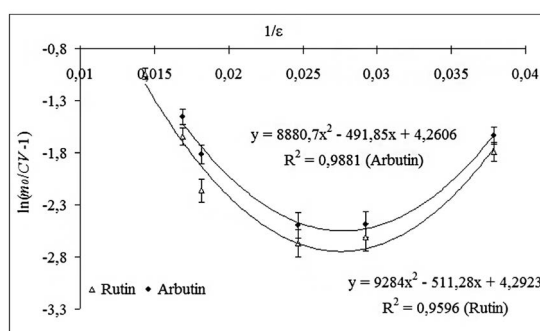


Рисунок 2. Регрессионные уравнения зависимости концентрации БАВ в экстрактах от диэлектрической постоянной растворителя в координатах $\ln(m_0/CV - 1) = f(1/\epsilon)$

Figure 2. Regression equations of dependency of BAS concentration in extracts from the extractant's dielectric constant in coordinates $\ln(m_0/CV - 1) = f(1/\epsilon)$

гипотезы, которые впервые: I) объясняют зависимость равновесной концентрации БАВ в извлечении от температуры и объема растворителя; II) объясняют зависимость равновесной концентрации БАВ в извлечении от диэлектрической постоянной растворителя.

На основе рабочих гипотез, разработаны математические модели, адекватность которых подтверждена с помощью регрессионного анализа экспериментальных данных в предсказанных теорией координатах.

Разработанные модели количественно описывают взаимосвязь основных параметров экстракционной системы и позволяют теоретически прогнозировать равновесную концентрацию БАВ в извлечении, рассчитать оптимальные значения объема, температуры, диэлектрической постоянной растворителя для достижения заданной степени истощения ЛРС, а также предсказывать оптимальное значение относительной доли атомов фтора в молекуле фторорганического растворителя для селективного выделения малополярных БАВ из ЛРС с минимальными затратами сил, средств и времени на стадии разработки.

Полученные результаты показывают, что выдвигаемые рабочие гипотезы 1 и 2, не противоречат экспе-

риментальным данным (не отклоняются) и могут быть приняты в качестве теоретических положений с доверительной вероятностью $P = 95-99\%$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Н. Н., Жилиякова Е. Т., Малютин А. Ю., Наплеков Д. К., Шестопалова Н. Н., Марцева Д. С., Новиков О. О., Писарев Д. И., Мизина П. Г. Изучение распределения биологически активных веществ из цветков бессмертника песчаного между фазами экстракционной системы. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):271-278. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-271-278.
2. Бойко Н. Н., Писарев Д. И., Жилиякова Е. Т., Новиков О. О. Изучение и моделирование влияния растворителя на экстракцию изосалипурпозидов из *Helichrysi arenarii flores*. *Фармация и фармакология*. 2018;6(4):340-350. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-340-350.
3. Boyko N., Zhilyakova E., Malyutina A., Novikov O., Pisarev D., Abramovich R., Potanina O., Lazar S., Mizina P., Sahaidak-Nikitiuk R. Studying and modeling of the extraction properties of the natural deep eutectic solvent and sorbitol-based solvents in regard to biologically active substances from *Glycyrrhizae* roots. *Molecules*. 2020;25(7):1482. DOI: 10.3390/molecules25071482.
4. Boyko N., Pisarev D., Zhilyakova E., Pravlotskaya A., Novikov O., Makarevich N., Kuznietsova V., Sushchuk N. Study and modeling of the distribution process of some phenolic compounds between the solid and liquid phases. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2019;10(2):56-62. DOI: 10.4103/japtr.JAPTR_392_18.

REFERENCES

1. Boyko N. N., Zhilyakova E. T., Malyutina A. Yu., Naplekov D. K., Shestopalova N. N., Martceva D. S., Novikov O. O., Pisarev D. I., Mizina P. G. Study of distribution of biologically active substances from flowers of *Helichrysum arenarium* between phases of the extraction system. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5):271-278. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-271-278.
2. Boyko N. N., Pisarev D. I., Zhilyakova E. T., Novikov O. O. Study and modeling of solvent influence on isosalipurposide extraction from *Helichrysi arenarii flores*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2018;6(4):340-350. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-340-350.
3. Boyko N., Zhilyakova E., Malyutina A., Novikov O., Pisarev D., Abramovich R., Potanina O., Lazar S., Mizina P., Sahaidak-Nikitiuk R. Studying and modeling of the extraction properties of the natural deep eutectic solvent and sorbitol-based solvents in regard to biologically active substances from *Glycyrrhizae* roots. *Molecules*. 2020;25(7):1482. DOI: 10.3390/molecules25071482.
4. Boyko N., Pisarev D., Zhilyakova E., Pravlotskaya A., Novikov O., Makarevich N., Kuznietsova V., Sushchuk N. Study and modeling of the distribution process of some phenolic compounds between the solid and liquid phases. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2019;10(2):56-62. DOI: 10.4103/japtr.JAPTR_392_18.

Фенольные соединения листьев *Cornus alba* и *Cornus sanguinea*Т. А. Кроль^{1*}, Д. Н. Балеев¹, В. И. Осипов¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Кроль Татьяна Анатольевна. E-mail: tatianakroll1@gmail.com

Phenolic Compounds of *Cornus alba* and *Cornus sanguinea* LeavesTatyana A. Krol^{1*}, Dmitry N. Baleev¹, Vladimir I. Ossipov¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Tatyana A. Krol. E-mail: tatianakroll1@gmail.com

Род *Cornus* относится к семейству *Cornaceae*, состоящему из 65 видов и широко распространённому в северном полушарии [1]. Фитохимический состав исследовали, в основном, у двух видов: *Cornus mas* и *Cornus officinalis*, съедобные плоды которых содержат различные биологически активные соединения (флавоноиды, иридоиды, тритерпеноиды, полисахариды, гидролизуемые танины и органические кислоты) [2]. В настоящее время изучаются и другие представители данного рода. Например, в экстракте из листьев и стеблей *Cornus alba*, используемого в странах Восточной Азии в качестве противовоспалительного, кровоостанавливающего и диуретического средства, были идентифицированы эллаготаннины корнузиин Н, корнузиин А и камптотин В. Показано, что эти эллаготаннины являются перспективными соединениями при лечении рака предстательной железы [3]. Другой распространённый вид *Cornus sanguinea* также характеризуется высоким содержанием фенольных соединений в плодах [4, 5]. В связи с этим, целью наших исследований было изучение состава фенольных соединений *C. sanguinea* и *C. alba*.

Объектом исследований были листья *C. sanguinea* и *C. alba*, собранные в период цветения в Ботаническом саду ФГБНУ ВИЛАР. Для анализа фенольных соединений использовали ультра-эффективную жидкостную хроматографическую систему (УЭЖХ, Acquity UPLC® 2.9.0, Waters Corporation, Милфорд, США), которая включала фотодиодный детектор (190–500 нм) и тройной квадрупольный масс-спектрометр Xevo TQ (Waters Corporation, Милфорд, США). Использовали регистрацию отрицательных ионов.

На основании УФ-спектра и масс-спектрических данных, в экстрактах *C. alba* и *C. sanguinea* обнаружены, соответственно, 29 и 31 фенольных соединений. При этом, у обоих видов фенольный сегмент метаболома был представлен, главным образом, гидролизуемыми танинами: моно-, ди-, три-, тетра- и пентагаллоилглюкозами, а также различными галло-

и эллаготаннинами. Идентифицированы такие эллаготаннины как гемин D, теллимаграндин I и II, а также корнузиин А, энофеин В, ругозин Е. У обоих видов обнаружены гликозиды кемпферола и кверцетина. В экстракте *C. sanguinea* присутствовал миритетин-3-О-пентазид, а также глюкозид салициловой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Forman V., Bukovský M., Grančai D. Immunomodulatory activity of leaf infusions of selected Cornaceae species on human leukocytes. *Natural product communications*. 2016;11(5):685–687. DOI: 10.1177/1934578X1601100534.
2. Czerwińska M. E., Melzig M. F. *Cornus mas* and *Cornus officinalis* – analogies and differences of two medicinal plants traditionally used. *Frontiers in pharmacology*. 2018;96:894. DOI: 10.3389/fphar.2018.00894.
3. Park K. H., Yin J., Yoon K. H., Hwang Y. J., Lee M. W. Antiproliferative effects of new dimeric ellagitannin from *Cornus alba* in prostate cancer cells including apoptosis-related s-phase arrest. *Molecules*. 2016;21(2):137. DOI: 10.3390/molecules21020137.
4. Popovic Z., Matic R., Bajić-Ljubičić J., Tešević V., Bojović S. Geographic variability of selected phenolic compounds in fresh berries of two *Cornus* species. *Trees*. 2017;32:203–214. DOI: 10.1007/s00468-017-1624-5.
5. Truba J., Stanisławska I., Walasek M., Wiczorkowska W., Woliński K., Buchholz T., Melzig M. F., Czerwińska M. E. Inhibition of digestive enzymes and antioxidant activity of extracts from fruits of *Cornus alba*, *Cornus sanguinea* subsp. *Hungarica* and *Cornus florida* – A Comparative Study. *Plants*. 2020;9(1). DOI: 10.3390/plants9010122.

Состояние рынка традиционных противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения

М. П. Китаева^{1*}

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Китаева Мария П. E-mail: kimape@mail.ru

State of the Traditional Anticancer Herbal Medicines Market

Maria P. Kitaeva^{1*}

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Maria P. Kitaeva. E-mail: kimape@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Росстата за последние несколько лет второй причиной смертности россиян после сердечно-сосудистых заболеваний являются опухолевые заболевания [1–3].

Препараты для лечения опухолевых заболеваний подразделяются на пять основных групп: алкилирующие соединения, антиметаболиты, препараты растительного происхождения, антибиотики и прочие антинеопластические препараты [4].

Традиционно основными противоопухолевыми препаратами растительного происхождения являются [по международному непатентованному наименованию (МНН)]:

- 1) винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин (из катарантуса розового *Catharantus roseus* L.);
- 2) иринотекан, топотекан (из камптотеки остроколючной *Camptoteca acuminata*);
- 3) колхамин, колхицин (из безвременника великолепного *Colchicum speciosum* Stev.);
- 4) подофиллин, подофиллотоксин, этопозид, тенипозид (из подофилла щитовидного *Podophyllum peltatum* L.);
- 5) паклитаксел, доцетаксел (из тиса коротколистного *Taxus brevifolia*) [1, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цель исследования – изучение рынка традиционных противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения.

Метод исследования определение представленности традиционных противоопухолевых лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 14 противоопухолевых препаратов с долгой историей применения в настоящий момент в России 6 (по МНН) исключены из обращения: виндезин, колхамин, колхицин, подофиллин, подофиллотоксин, тенипозид. Оставшимся 8 (по МНН): винбластин, винкристин, винорелбин, иринотекан, топотекан, этопозид, паклитаксел, доцетаксел – соответствуют 20 фармацевтических субстанций и 41 лекарственный препарат по торговому наименованию (ТН) [5].

Основными странами-производителями традиционных растительных противоопухолевых лекарственных препаратов, представленных на российском рынке, являются: Россия (7 компаний), Индия (3 компании), Германия, Швейцария (по 2 компании), Аргентина, Беларусь, Израиль, Исландия, Казахстан, Словения, США, Хорватия, Швеция, Япония (по 1 компании). Основными странами-производителями традиционных растительных противоопухолевых фармацевтических субстанций, представленных, являются на российском рынке: Китай (7 компаний), Россия и Украина (по 1 компании) [5].

Представленность традиционных противоопухолевых лекарственных растительных препаратов на российском рынке (по ТН): паклитаксел и иринотекан (по 10 ТН), доцетаксел (9 ТН), этопозид (8 ТН), винкристин (3 ТН), винбластин (1 ТН) [5].

Представленность традиционных противоопухолевых фармацевтических субстанций на российском рынке (по ТН): паклитаксел (5 ТН), доцетаксел (4 ТН), иринотекан (3 ТН), винбластин, винкристин, винорелбин (по 2 ТН), топотекан, этопозид (по 1 ТН) [5].

Единственная компания-производитель, которая выпускает на российский рынок и противоопухолевые лекарственные препараты, и противоопухолевые фармацевтические субстанции из представленного списка, – это российская компания «Биокад».

Можно заключить, что российский рынок противоопухолевых лекарственных препаратов и фарм-субстанций растительного происхождения достаточно динамичен. Лидером по количеству фармкомпаний, производящих эти лекарственные средства, представленные на российском рынке, является Россия. Но по количеству фармкомпаний, производящих фармацевтические субстанции, первое место занимает Китай, с большим отрывом от России и Украины. Паклитаксел является лидером по количеству ТН и среди лекарственных препаратов, и среди фарм-субстанций.

Изучение растительного сырья с потенциалом применения в противоопухолевой терапии продолжается. Разрабатываются новые источники противоопухолевых биологически активных веществ, в том числе, биотехнологические. Получение растительных культур-продуцентов соединений с противоопухолевой активностью позволит заполнить нишу отечественных противоопухолевых субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; 2019. 250 с.
2. Официальная статистика: население. Доступно по: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr2-1.xls/> Ссылка активна на 02.09.2020.
3. Официальная статистика: население. Доступно по: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr2-2.xls/> Ссылка активна на 02.09.2020.
4. Орлова О. Л., Николаева Л. Л., Король Л. А., Дмитриева М. В., Полозкова А. П., Ланцова А. В., Гулякин И. Д., Оборотова Н. А. Современные онкопрепараты для внутреннего применения. *Фармация и фармакология*. 2018;6(5):440–461.
5. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 02.09.2020.

REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P. A. Gercena; 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Official statistics: population. Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr2-1.xls/> Accessed: 02.09.2020. (In Russ.).
3. Official statistics: population. Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr2-2.xls/> Accessed: 02.09.2020. (In Russ.).
4. Orlova O. L., Nikolaeva L. L., Korol L. A., Dmitrieva M. V., Polozkova A. P., Lancova A. V., Guliakin I. D., Oborotova N. A. Modern onco drug for internal use. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology* 2018;6(5):440–461. (In Russ.).
5. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Accessed: 02.09.2020. (In Russ.).

Современная химическая классификация фармакопейных растений как методологическая основа стандартизации и технологии получения лекарственных растительных препаратов

В. А. Куркин^{1*}

1 – ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (СамГМУ), 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

*Контактное лицо: Куркин Владимир А. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Modern Chemical Classification of Pharmacopoeial Plants as Methodological Basis for Standardization and Technology for Obtaining of Medicinal Plant Preparations

Vladimir A. Kurkin^{1*}

1 – Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

*Corresponding author: Vladimir A. Kurkin. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

В настоящее время особую значимость приобретают лекарственных растительных препаратов (ЛРП), применяемые для профилактики и лечения различных заболеваний. Фармакопейные растения являются ценным источником адаптогенных, тонизирующих, ноотропных, антидепрессантных, анксиолитических, седативных, иммуномодулирующих, гепатопротекторных, желчегонных, антиоксидантных, противовирусных, антимикробных и противовоспалительных ЛРП [1–3]. В этом отношении особый интерес представляют такие группы биологически активных соединений (БАС), как фенилпропаноиды, флавоноиды, антраценпроизводные и другие фенольные соединения, а также терпеноиды, витамины, полисахариды. Именно в силу большого структурного разнообразия вышеперечисленных БАС лекарственные растительные препараты обладают широким спектром биологической активности [3, 4].

На основе изучения физико-химических, спектральных и фармакологических свойств растительных метаболитов нами была разработана современная химическая классификация лекарственного сырья фармакопейных растений [2], что нашло отражение в учебнике «Фармакогнозия» [3].

В работе использованы тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектрофотометрия, ¹H-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, различные химические превращения. ¹H-ЯМР-спектры получали на приборах «Bruker AM 300» (300 МГц), масс-спектры снимали на масс-спектрометре «Kratos MS-30», регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena AG, Германия). Контроль за разделением веществ с использованием колоноч-

ной хроматографии осуществляли с помощью ТСХ-анализа на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в различных системах растворителей.

В настоящее время одной из нерешенных в полной мере проблем является стандартизация лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитопрепаратов, в том числе в плане гармонизации методических и методологических подходов к анализу, причем эта проблема особенно актуальна для ЛРС, содержащего флавоноиды. За последние 15–20 лет число фармакопейных видов сырья, отнесенных к флавоноидам, увеличилось с 11 до 30 наименований [4]. Кроме того, флавоноиды имеют статус второй группы БАС в 35 видах лекарственных растений, включая эфиромасличное сырье (цветки пижмы обыкновенной, цветки ромашки аптечной, листья мяты перечной, листья шалфея лекарственного, содержащие терпеноиды), а также виды, содержащие фенилпропаноиды, в частности, гидроксикоричные кислоты (цветки бессмертника песчаного и др.), в случае которых подходы к химической стандартизации иногда противоречивы. В этой связи актуальным является совершенствование стандартизации ЛРС, а также научное обоснование на этой основе технологии получения лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций растительного происхождения, причем с учетом физико-химических и спектральных характеристик БАС.

Важным является то обстоятельство, что на примере 107 видов ЛРС, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания [1], прослеживается тенденция к использованию методологического подхода, заключающегося в оценке качества ЛРС и ЛРП, как правило, не по одной, а по нескольким группам БАС. Особенно ярко это проявля-

ется в случае ЛРС, содержащего в качестве БАС эфирные масла и флавоноиды, причем с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ), газо-жидкостной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и спектрофотометрии.

На основе изучения химического состава целого ряда видов ЛРС сформулированы подходы к стандартизации сырья и фитопрепаратов, заключающиеся в использовании в методиках анализа стандартных образцов розавина (родиола розовая – *Rhodiola rosea* L.), триандрин (ива корзиночная – *Salix viminalis* L., биомасса родиолы розовой), сиригин (элеутерококк колючий – *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., сирень обыкновенная – *Syringa vulgaris* L.), силибина (расторопша пятнистая – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.), розмариновой кислоты (мелисса лекарственная – *Melissa officinalis* L.), цикориевой кислоты (эхинацея пурпурная – *Echinacea purpurea* (L.) Moench.), гамма-схизандрин (лимонник китайский – *Schizandra chinensis* Baill.), гинкгетин (гинкго двулопастный – *Ginkgo biloba* L.), 3,8'-бисапигенин (зверобой продырявленный – *Hypericum perforatum* L.), тилианин (пижма обыкновенная – *Tanacetum vulgare* L.), цинарозид (пижма обыкновенная), гиперозид (береза бородавчатая – *Betula verrucosa* Ehrh.), зверобой пятнистый – *Hypericum maculatum* Grantz.), никотифлорин (гинкго двулопастный), нарциссин (календула лекарственная – *Calendula officinalis* L.), изосалипурпозид (бессмертник песчаный – *Helichrysum arenarium* (L.) Moench.), ликуразид и глицирама (солодка голая – *Glycyrrhiza glabra* L.), пиностробин (тополь черный – *Populus nigra* L.), цианидин-3-О-глюкозид (черника обыкновенная – *Vaccinium myrtillus* L., арония черноплодная – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), франгулин А (крушина ольховидная – *Frangula alnus* Mill., жостер слабительный – *Rhamnus cathartica* L.), сеннозид В (кассия остролистная – *Cassia acutifolia* Del.), 1,7-дигидрокси-3-карбоксиантрахинон, или неореин (кассия остролистная), 8-О-β-D-глюкопиранозид эмодина (щавель конский – *Rumex confertus* Willd.), арбутина (толокнянка обыкновенная – *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. и брусника обыкновенная – *Vaccinium vitis-idaea* L.), гинзенозид Rg₁ (женьшень настоящий – *Panax ginseng* C.A. Mey.). Кроме того, для вышеперечисленных лекарственных растений обоснована технология получения фитопрепаратов с учетом физико-химических и спектральных характеристик БАС.

Таким образом, в результате проведенных исследований на основе современной химической классификации сырья фармакопейных растений обоснованы новые методологические подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды, флавоноиды, антраценпроизводные, простые фенолы и терпеноиды, с использованием ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии и соответствующих стандартных образцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. 2018;4:1832. Доступно по: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html. Ссылка активна на 26.04.2020.
2. Куркин В. А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений. *Фармация*. 2002;50(2):8–16.
3. Куркин В. А. Фармакогнозия: Учебник для фармацевтических вузов (факультетов). 4-е изд. Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2019. 1278 с.
4. Куркина А. В. Флавоноиды фармакопейных растений. Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2012. 290 с.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. 2018;4:1832. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html. Accessed: 26.04.2020. (In Russ.).
2. Kurkin V. A. Modern aspects of chemical classification of biologically active compounds of medicinal plants. *Farmaciya = Pharmacy*. 2002;50(2):8–16. (In Russ.).
3. Pharmacognosy: Textbook for pharmaceutical universities (faculties). 4th ed. Samara: ООО «Ofort»; FGBOU VO SamGMU Minzdrava Rossii; 2019. 1278 p. (In Russ.).
4. Kurkina A. V. Flavonoids of pharmacopoeial plants. Samara: ООО «Ofort»; FGBOU VO SamGMU Minzdrava Rossii; 2012. 290 p. (In Russ.).

Hepatoprotective Action of the Medicine Based on a *Bupleurum Aureum Fisch. seu Longifolium L.*

Aleksandra N. Babenko^{1*}, Lyubov V. Krepkova¹, Marina A. Dzhavahyan¹

¹ – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Aleksandra N. Babenko. E-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

Гепатопротекторное действие препарата на основе на *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.*

А. Н. Бабенко^{1*}, Л. В. Крепкова¹, М. А. Джавахян¹

¹ – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Бабенко Александра Н. E-mail: alexandra.mogileva@gmail.com

High incidence of liver diseases of different genesis, particular severity of their course, hepatotoxic effects of a number of chemicals and medicines, insufficient nomenclature of domestic hepatotropic medicines used in medical practice making the search for and development of new medicines more relevant that have a hepatoprotective effect. Currently, most medicines for the treatment and prevention of liver diseases are plant-based preparations containing flavonoids with a wide range of pharmacological effects and high therapeutic efficiency [1, 2].

A promising source of biologically active substances is plants of the genus *Bupleurum*, which have a wide range of growth on the territory of Russia, which provides a stable raw material base [3].

The VILAR has developed a dry extract from the herb of *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.* The main biologically active substances of dry extract of *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.* are flavonoids-aglycones of luteoline, quercetin, kempetrol, isoramnetin [4].

The aim of the present study was to study the hepatoprotective effect of dry extract of *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.* on an experimental model of acute intoxication of corrosive sublimate in rats.

The experimental study of the hepatoprotective action of the dry extract of *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.* has been carried out on sexually Wistar rats (males) in accordance with the "Guidelines for pre-clinical medicine research". The animals were divided into 4 groups of 15 rats each. Group I – intact control used to assess the toxic effect of corrosive sublimate. Animals of group II (model) were once subcutaneously injected with corrosive sublimate at a dose of 3 mg/kg; animals of groups III and IV were introduced dry extract at doses of 10 and 100 mg/kg, respectively, one hour before the introduction of corrosive sublimate and in the

following five days. Experimental animals were observed for 10 days.

The animals, that were injected corrosive sublimate subcutaneously developed toxic liver damage. The hepatotoxic action of the corrosive sublimate was accompanied by a disturbance of the general condition of the animals (reduction of feed and water consumption, body mass dynamics by 39–51 %, limp, hypodynamy, softening of feces), death of 26.6 % of rats, and also of leukocytosis. Intoxication of corrosive sublimate led to statistically reliable increases in rat serum of total protein, glucose, total cholesterol and triglycerides, aspartate- and alanine-aminotransferases, lactate-dehydrogenase, and alkaline phosphatase activities. In animals of this group, a decrease in the mass coefficient of the liver and immunocompetent organs – the spleen and thymus- was noted. The histological profile of the liver showed the presence of hyalio-droplet and vacuum dystrophy of hepatocytes.

The introduction of dry extract of *Bupleurum aureum Fisch. seu longifolium L.* at doses of 10 and 100 mg/kg improved the overall condition of the animals and prevented a sharp decline in body mass and motor activity. On the fifth day of experience, the reduction in body mass of the rats exposed to the extract at both tested doses was no more than 12–15 % compared to the model of pathology, and on the tenth day, the mass of the animals of these groups corresponded to intact control.

In the group of animals that received a dry extract at a dose of 10 mg/kg, 13 % of the animals died, which was statistically unreliable compared to the group of animals with the pathology model (Fisher method $p=0.317$), there are not animal deaths have been reported at a dose of 100 mg/kg. The rats of these groups had a neat appearance, shaped feces, and willingly ate the feed. The introduction of dry extract of *Bupleurum aureum Fisch.*

seu longifolium L. in already a dose of 10 mg/kg on the 5th day of observation contributed to the preservation of the relative mass of the liver of 3.68 0.21 g/100 g, the spleen of 0.35 0.03 g/100 g and the thymus of 0.112 0.010 g/100 g at the level of intact control – 3.82 0.32g/100 g; 0.37 0.02 g/100g; 0.118 0.010 g/100 g, respectively.

Under the influence of dry extract of *Bupleurum aureum* Fisch. *seu longifolium* L. at the specified doses, both periods of observation indicated the normalization of haematological and biochemical serum levels: absence of leukocytosis (on 5th day I group – $14,2 \cdot 10^9/l$, II group – $19,0 \cdot 1,2^* \cdot 10^9/l$, III group – $16,6 \cdot 1,5 \cdot 10^9/l$, IV group – $16,9 \cdot 1,3 \cdot 10^9/l$), decrease of the general protein, total cholesterol, triglycerides and glucose. The introduction of the extract prevented a sharp increase in the activity of a number of blood serum enzymes characterizing the functional state of the liver and contributed to their more rapid normalization, with slightly more pronounced changes in animals with a maximum dose of 100 mg/kg. However, there is not direct correlation between the level of hepatoprotective action of extract and the rate of biochemical parameters and the activity of serum enzymes normalization from the tested doses. The medicine exhibits pronounced hepatoprotective properties at a dose of 10 mg/kg, and thereafter there was only a slight increase in this effect when the extract dose increased by a factor of 10. This

was confirmed by the results of pathohistological studies of the liver of experimental animals. The introduction of dry extract at a dose of 10 mg/kg against the background of intoxication of corrosive sublimate showed no dystrophic changes in hepatocytes, and in the group of animals receiving the drug at a dose of 100 mg/kg, in addition, the processes of hepatocyte regeneration and the absence of signs of growth of intra-lobular connective tissue were observed.

The results obtained made it possible to recommend the development of a systemic medicine (pill) based on the on dry extract of *Bupleurum aureum* Fisch. *seu longifolium* L. for the treatment and prevention of liver diseases of various etiology.

REFERENCES

1. Kanunnikova U. S., Dzhavahyan M. A. Manufacturing techniques working out bupleuriaurei an extract dry. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2014;7:65–66. (In Russ.).
2. Vergilio C. S. et al. Mercury-induced dysfunctions in multiple organelles leading to cell death. *Toxicology in Vitro*. 2014;29(1):63–71.
3. Konyaeva E. A., Alentyeva O. G. Thoroughwax gold grass – new raw materials for producing drugs. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2017;3(17):4–8. (In Russ.).
4. Sagaradze V. A., Dzhavahyan M. A., Saybel O. L. Total flavonoids assay of bupleurum aureum herb: technique development and validation. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2016;2(12):35–39 (In Russ.).

Иммуотоксические и аллергизирующие свойства лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) экстракта сухого

М. В. Боровкова^{1*}, Л. В. Крепкова¹, В. В. Бортникова¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Боровкова Марина В. E-mail: borovkova_65@mail.ru

Of Immunotoxicity and Allergenic Properties of Dry Extract of *Potentilla Alba* L.

Marina V. Borovkova^{1*}, Lyubov V. Krepkova¹, Valentina V. Bortnikova¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Marina V. Borovkova. E-mail: borovkova_65@mail.ru

В ФГБНУ ВИЛАР из высушенных корневищ и корней культивируемого растения лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) получен стандартизованный, по сумме фенольных соединений в пересчете на (+)-катехин (48 %), сухой экстракт [1], который показал высокую эффективность при экспериментальном гипотиреозе у крыс [2]. Дальнейшее изучение привело к созданию на его основе готовых лекарственных форм – капсул и таблеток для приема внутрь.

В программу доклинических токсикологических исследований потенциальных фармакологических веществ наряду с изучением общетоксического действия входит оценка их иммуотоксических и аллергизирующих свойств.

Целью данного исследования являлось изучение иммуотоксичности и аллергенности лапчатки белой экстракта сухого.

Эксперименты были выполнены на морских свинках альбиносах (самцы, масса тела 350–400 г), мышах линии CBA и BALB/c (самцы, масса тела 18–20 г) в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [3].

Исследуемый экстракт вводили в дозах 3 и 30 мг/кг (соответственно суточная и 10-кратная суточная терапевтическая) в виде 0,03 % и 0,3 % водных растворов, приготовленных *ex tempore*. Контрольные животные получали эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl.

Изучение аллергенности лапчатки белой экстракта сухого проведено в тестах: реакции общей системной, активной кожной анафилаксии и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Для воспроизведения реакции общей системной и активной кожной анафилаксии животных контрольных и опытных групп сенсибилизировали согласно

схеме: 1-ая инъекция – подкожно, 2-я и 3-я – внутримышечно, через день в область бедра. В реакции общей системной анафилаксии на 21-й день после начала сенсибилизации морским свинкам внутривенно вводили разрешающую дозу экстракта, равную суммарной сенсибилизирующей, а контрольным – 0,9 % раствор NaCl, после чего регистрировали развитие анафилактической реакции. Учет интенсивности проявления анафилактического шока проводили в индексах по Weigle. В тесте активной кожной анафилаксии на 21 день от начала сенсибилизации внутривенно вводили 0,5 мл 1 % раствора красителя синего Эванса. Через 20 минут после этого в предварительно выстриженный участок кожи вводили внутрикожно исследуемый экстракт в двукратном разведении. Для контроля реакции тому же животному на другой выстриженный участок кожи вводили 0,9 % NaCl. Через 30 минут на внутренней стороне кожи, в месте введения экстракта и 0,9 % NaCl, определяли размер синих пятен.

Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали на 20 мышах линии BALB/c: I группа – контроль (ПАФ с раствором Хенкса в соотношении 1:1); II группа – лапчатки белой экстракт сухой, доза эквивалентная 10 мМ раствору в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1:1. Через 24 часа после разрешающей инъекции исследуемого экстракта измеряли величину отека «контрольной» и «опытной» лап с последующим расчетом индекса реакции.

Влияние экстракта на гуморальный иммунитет оценивали в тесте генерации антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титру гемагглютининов в сыворотке крови мышей, иммунизированных внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (ЭБ) в оптимальной иммуногенной дозе (5×10^7) клеток на

мышь. На 5-е сутки после иммунизации животных декапитировали и в суспензии клеток селезенки определяли число АОК методом локального гемолиза в модификации Cunningham, а в сыворотке крови – титр гемагглютининов в реакции гемагглютинации, поставленной в микротитраторе Такачи.

Оценку влияния лапчатки белой экстракта сухого на состояние клеточного иммунитета проводили в тесте индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на 50-ти мышах линии СВА. Мышей разделили на 5 групп по 10 животных в каждой и иммунизировали подкожным введением в межлопаточную область ЭБ в дозе (2×10^8) клеток на мышь. Мышам II и III групп за сутки до иммунизации ЭБ (день «-1») внутрибрюшинно вводили лапчатки белой экстракт сухой в дозах 3 и 30 мг/кг. Мышам IV и V групп исследуемый экстракт в тех же дозах вводил через 24 часа после инъекции антигена (ЭБ, день «+1»). Контрольные мыши (I группа) получали внутрибрюшинно соответствующее количество 0,9% раствора NaCl по схеме (ЭБ, день «+1»). На 5-е сутки после иммунизации всех животных субплантарно в левую заднюю лапу инъецировали разрешающей дозой ЭБ (7×10^8 клеток на мышь) – (опытная лапа). В подушечку контрольной лапы вводили 0,9 % раствора NaCl. Через 24 часа после разрешающей инъекции оценивали реакцию ГЗТ путем измерения величины отека «контрольной» и «опытной» лап с последующим расчетом индекса реакции.

Полученные результаты статистически обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при $P < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что введение лапчатки белой экстракта сухого морским свинкам альбиносам в дозах 3 и 30 мг/кг не вызывало реакции общей системной и активной кожной анафилаксии. Индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей, сенсибилизированных исследуемым экстрактом, не имел статистически достоверных различий по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

Лапчатки белой экстракт сухой в 1,6 и 1,3 раза повышал показатели гуморального иммунного ответа у мышей при введении в дозах 3 и 30 мг/кг, но не потенцировал индекс реакции ГЗТ при однократном введении в исследуемых дозах при различных схемах введения.

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что лапчатки белой экстракт сухой не индуцировал аллергические реакции и, следовательно, не является потенциальным аллергеном. Лапчатки белой экстракт сухой стимулировал гуморальный иммунитет в дозе мг/кг, но не влиял на клеточный иммунитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурова А. Е., Сайбель О. Л., Мешков А. И. Разработка методик анализа фенольных соединений корневищ с корнями лапчатки белой (*Potentilla alba* L.). *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2016;13(3):9–14.
2. Архипова Э. В., Водопьянова А. М., Колхир В. К. Влияние экстракта сухого лапчатки белой на течение экспериментального гипотиреоза. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011;1(77):116–118.
3. Миронова А. Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: *Гриф и К*; 2013. 944 с.

REFERENCES

1. Burova A. E., Saybel O. L., Meshkov A. I. Development of methods analysis phenolic compounds rhizomes and roots of *Potentilla alba* L. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2016;13(3):9–14. (In Russ.).
2. Arkhipova E. V., Vodopyanova A. M., Kolkhir V. K. The influence of dry extract of cinquefoil white on current experimental hypothyroidism. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2011;1(77):116–118. (In Russ.).
3. Mironova A. N., editor. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. M.: *Grif i K*; 2013. 944 p. (In Russ.).

Antibacterial Effect of Aloe Vera Gel (AVG) Against *Pseudomonas Aeruginosa* Isolated from Burns and Wounds

Nagham Shahin^{1*}

¹ – Faculty of Pharmacy, Al-Hawash Private University (HPU), Homs, Syria

*Corresponding author: Nagham Shahin. E-mail: naghamsha169@gmail.com

Антибактериальный эффект геля алоэ вера (в среднем) против синегнойной палочки, выделенной из ожогов и ран

Н. Шахин^{1*}

¹ – Фармацевтический факультет, частный университет Аль-Хаваш (HPU), Хомс, Сирия

*Контактное лицо: Шахин Нагам. E-mail: naghamsha169@gmail.com

Since ancient times people have used natural plants and its extract as a therapy for many diseases including systemic and cutaneous ones. Aloe Vera plant was one of the most common medical plant to use, and until now Aloe Vera considers as one of the most important herbal medicines and uses worldwide in many medical cases.

Aloe Vera (*A. barbadensis* Miller L.) belongs to the family Alliaceae and it is the most biologically active among 400 species, it is a succulent plant of 80–100 cm in height which matures in 4–6 years and survives for nearly 50 years under favorable conditions.

As a lot of Aloe Vera properties it has shown promising anti-microbial affect and fewer side effects compared to synthetic anti-microbial therapy.

The aim of our study was to determine the anti-microbial and inhibitory activities of various concentration of Aloe Vera Gel (AVG) against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burns and wounds.

MATERIALS AND METHODS

We collected 40 samples during September 2020. and The isolated colonies were identified by Gram staining methods and biochemical tests and were cultured separately in Muller-Hinton agar and incubated at 37 °C for 24 hours. Anti-microbial activity of the AVG was tested by the disc diffusion method and minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by broth micro-dilution method. the diluted concentration was from 10 % to 100 %, and the standard antibiotic was Gentamicin.

RESULTS AND CONCLUSION

For all the samples AVG has shown antibacterial effect with an inhibition zone ranged between 6.5 mm to 8 mm and for 37 samples (92.5 %) AVG at concentration

higher than 30 % showed anti-bacterial effect, and for the rest 3 (7.5 %) samples the affective concentration was higher than 50 %.

Based on this results AVG at mild concentrations can be used as a promising adjunct for cutaneous products as antibacterial agent in order to prevent wound and burns infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

Изучение острой токсичности цикория обыкновенного травы экстракта сухого из дикорастущего сырья

О. С. Кузина^{1*}

¹ – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Кузина Ольга С. E-mail: oskt@list.ru

Study of the Acute Toxicity of Vegetable Chicory Herb Extract Dry from Wild Raw Materials

Olga S. Kuzina^{1*}

¹ – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Olga S. Kuzina. E-mail: oskt@list.ru

В ФГБНУ ВИЛАР из высушенной травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) получен экстракт сухой с содержанием суммы фенольных соединений $9,20 \pm 0,43$ % [1], токсичность которого, определена при одно- и двукратном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении лабораторным животным.

Эксперименты проведены на половозрелых мышах линии BALB/c (самцы и самки) с исходной массой тела 18–20 г и на крысах Wistar (самцы и самки) с массой тела 200–220 г, полученных из питомника ФГБНУ ВИЛАР. Из животных были сформированы группы по 5–6 особей в каждой. Наблюдения за животными осуществляли в течение 14 дней с оценкой клинической картины острого отравления. Для определения параметров токсичности цикория обыкновенного травы экстракта сухого использовали метод пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона [2].

При одно- и двукратном введении исследуемого экстракта в желудок мышам и крысам в широком диапазоне доз, до 9000 мг/кг, наблюдали схожие признаки интоксикации: гиподинамию, диспноэ в течение первых 30–40 минут. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено гибели животных. Таким образом, при одно- и двукратном внутрижелудочном введении цикория обыкновенного дикорастущего (*Cichorium intybus* L.) травы экстракта сухого показатели ЛД₅₀ для мышей и крыс составили более 9000 мг/кг.

При однократном внутрибрюшинном введении цикория обыкновенного травы экстракта сухого мышам и крысам обоего пола в дозах 2500–4000 мг/кг у всех животных наступало снижение двигательной активности, диспноэ, затем адинамия и птоз. Первая гибель мышей зарегистрирована через 4 часа после введения экстракта в дозе 3000 мг/кг. Гибель крыс отмечена к концу первых суток при введении исследуемого экстракта в дозе 2500 мг/кг. Дальнейшая

гибель мышей и крыс наблюдалась в течение последующих трех-пяти суток. Установлены следующие показатели ЛД₅₀ для мышей: 3415 ± 171 мг/кг (самцы) и 3622 ± 241 мг/кг (самки). Среднесмертельная доза для крыс самцов составила 2493 ± 442 ; для самок – 2719 ± 404 мг/кг.

В результате проведенных исследований показано, что при одно- и двукратном внутрижелудочном и внутрибрюшинном способах введения цикория обыкновенного травы экстракта сухого мышам и крысам не установлено статистически достоверных различий по показателям ЛД₅₀ в зависимости от вида и пола экспериментальных животных. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) травы экстракт сухой относится к малотоксичным веществам [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайбель О. Л., Даргаева Т. Д., Пупыкина К. А. Изучение фенольных соединений травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.). Башкирский химический журнал. 2016;23(1):53–58.
2. Миронова А. Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013. 944 с.
3. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):32–34.

REFERENCES

1. Saybel O. L., Dargaeva T. D., Pupykina K. A. The study of phenolic compounds of the herba *Cichorium intybus* L. Bashkirskij himicheskij zhurnal = Bashkir Chemical Journal. 2016;23(1):53–58. (In Russ.).
2. Mironova A. N., editor. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. M.: Grif i K; 2013. 944 p. (In Russ.).
3. Berezovskaya I. V. Classification of substances with respect to acute toxicity for parenteral administration. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2003;37(3):32–34. (In Russ.).

Быстрый скрининг содержания флавоноидов в растительном сырье, их препаратах и комплексах методом спектроскопии ЯМР ^1H

Г. А. Калабин^{1*}, В. Г. Васильев¹, В. А. Ивлев¹, В. А. Бабкин²

1 – ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» (ИрИХ СО РАН), 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1.

*Контактное лицо: Калабин Геннадий А. E-mail: kalabinga@mail.ru

Rapid Screening of Flavonoid Content in Plant Raw Materials, Their Preparations and Complexes by ^1H NMR Spectroscopy

Gennady A. Kalabin^{1*}, Vasilii G. Vasil'ev¹, Vasilii A. Ivlev¹, Vasilii A. Babkin²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 1, Favorsky str., Irkutsk, 664033, Russia

*Corresponding author: Gennady A. Kalabin. E-mail: kalabinga@mail.ru

Деревья и высшие растения – важные возобновляемые ресурсы биосферы России, методы переработки которых должны быть безотходными и продуцировать не только целлюлозу, строительные и композитные материалы. Научно-обоснованное их использование предполагает получение широкого спектра продукции пищевого, медицинского и технического назначения. Оценка содержания БАВ в биомассе должна основываться на экологически дружественных количественных аналитических методиках свободных от сложной пробоподготовки, дериватизации, необходимости в стандартных образцах. С учетом поликомпонентности экстрактов метаболитов этим требованиям соответствует количественная спектроскопия ЯМР благодаря достаточной чувствительности, автоматизации измерений, доступности новой низкочастотной настольной аппаратуры.

Спектроскопия ЯМР ^1H нами использована для разработки универсальной методики оценки содержания флавоноидов с высокой антиоксидантной активностью в существенно разных объектах: таксифолина **1** в древесине лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), флавонолигнанов **2-8** в семенах расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), группы флавоногликозидов (ФГ) **9** в листьях гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*).

Таксифолин. Интерес к этому соединению продиктован в России важными экономическими и экологическими обстоятельствами, поскольку наши хвойные леса содержат около половины мировых запасов древесины, а самую большую площадь в них (≈ 260 млн га) занимает лиственница ($\approx 37\%$) [1], которую ЮНЕСКО определил символом России. Уникальным феноменом лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) является высокое содержание **1** в ее древесине (до 4%), что на порядок превосходит его содержание в любых других видах растительного сырья. Благодаря способности ингибировать перекисное окисление ли-

пидов **1** признан более сильным природным антиоксидантом, чем известные лекарственные препараты – рутин, β -каротин, кверцетин.

Флавонолигнаны. *Silybum marianum* растение семейства сложноцветных, которое растет и культивируется по всему миру. В средиземноморской медицине оно веками использовалось для лечения заболеваний почек, селезенки, печени и желчного пузыря. Его основными БАВ являются флавонолигнаны **2-8** (рисунок 1) – небольшой подкласс соединений, в которых **1** сочетается с лигнаном. Согласно международной норме содержание суммы **2-8** в сырье должно быть не менее 2% [2].

Флавоногликозиды (ФГ). Экстракт листьев *Ginkgo biloba* – один из самых популярных ноотропов в мире, лечебные свойства которого известны более 2000 лет, используемый для лечения заболеваний, связанных с нарушениями мозгового кровообращения, деменции и болезни Альцгеймера. Экстракт листьев *Ginkgo biloba* содержит широкий спектр ФГ. Более 70 из них идентифицированы, более 30 выделены. ФГ гинкго содержат до трех углеводных остатков и их ацилированные производные, агликонами которых являются кверцетин, кемпферол и изорамнетин, содержание которых в экстракте незначительно. Содержание ФГ в стандартизированном экстракте гинкго билоба должно быть более 24%.

При разном происхождении для всех флавоноидов **1-9** характерно наличие гидроксильной группы в положении 5 (5-OH) в кольце А, протон которой образуют прочную внутримолекулярную водородную связь с кислородом соседней карбонильной группы. Поэтому их сигналы в спектре ЯМР ^1H экстрактов из растительного сырья в высокоосновном растворителе ДМСО находятся в узких диапазонах, определяемых наличием двойной связи в положении 2-3 и природы заместителей. Его границы для флавонов – 12,80–1,50 м.д., флавонолов – 12,40–12,65 м.д., флавононов –

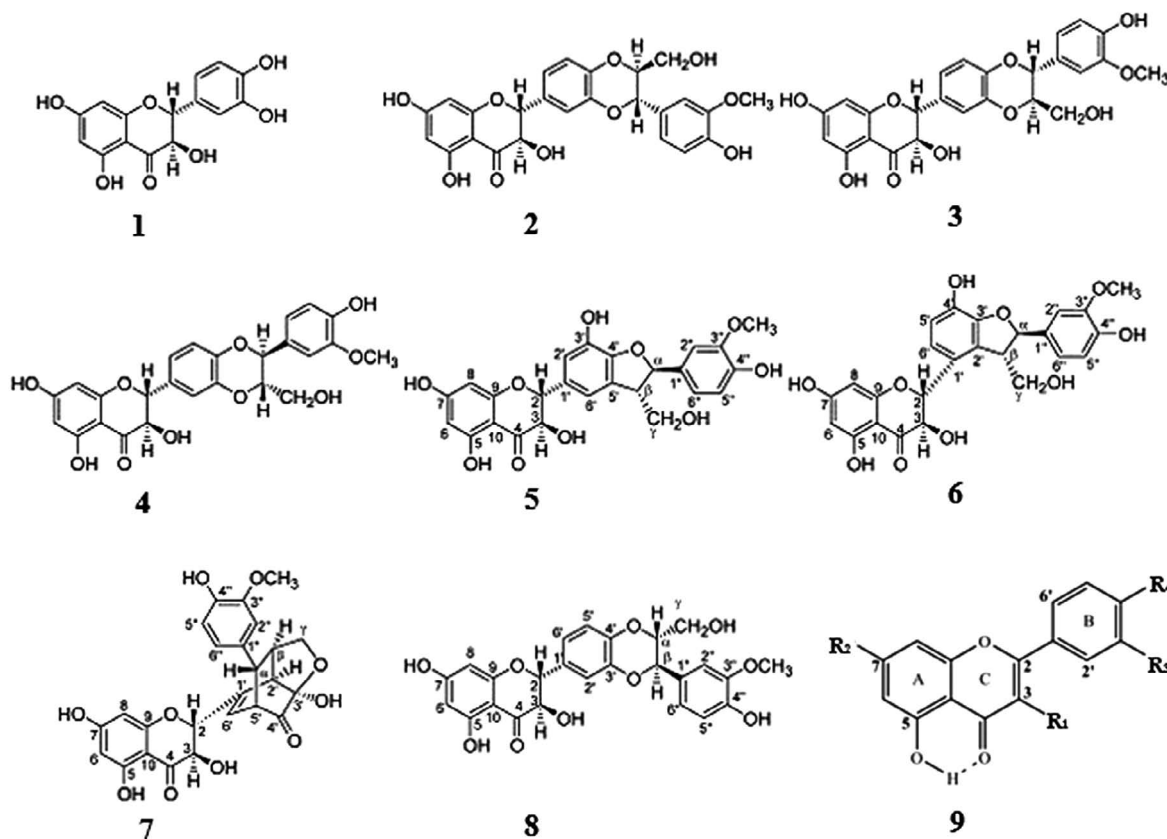


Рисунок 1. Структурные формулы основных БАВ рассматриваемых экстрактов: 1. Таксифолин; 2. Силибин А; 3. Силибин В; 4. Изосилибин А; 5. Изосилибин В; 6. Силикристин; 7. Изосиликристин; 8. Силидианин; 9. ФГ *Ginkgo biloba*

Figure 1. Structural formulas of the main biologically active substances of the considered extracts: 1. Taxifolin; 2. Silybin A; 3. Silybin B; 4. Isosilybin A; 5. Isosilybin B; 6. Silicristine; 7. Isosilicristine; 8. Silidianin; 9. Flavonol glycosides of *Ginkgo biloba*

12,0–12,20 м.д., флавоноидов – 11,80–11,96 м.д. [3]. Эти сигналы использованы нами для идентификации БАВ и определения их содержания. Для этого реализован исключительно простой алгоритм измерения методом ЯМР ^1H содержания в растительной биомассе целевых соединений **1**, **2–8** или **9**. Он состоит в извлечении из мелкоизмельченной и сухой биомассы растений растворителем ДМСО экстрактивных веществ, регистрации их количественных спектров ЯМР ^1H , измерении интегральных интенсивностей сигналов 5-OH групп относительно сигнала введенного внутреннего стандарта, вычислении содержания БАВ.

Достоинства разработанной методики следующие: А – использование высокоэффективного «зеленого» экстрагента ДМСО; Б – методика не требует многоступенчатой пробоподготовки, использования реактивов и стандартных образцов, как в случае ВЭЖХ или спектрофотометрии; В – для оценки ресурсной пригодности биомассы процедура регистрации спектров занимает менее 10 минут. Корректность используемого подхода доказана соответствием его результатов таковым для валидированных методов.

Путем нахождения в спектрах ЯМР ^1H индикаторных сигналов целевых флавоноидов в других растительных экстрактах использованный подход перспек-

тивен как для экспресс-скрининга их содержания в сырье, так и для изучения влияния на него различных геохимических и сезонных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабкин В. А., Остроухова Л. А., Трофимова Н. Н. Биомасса леспецины: от химического состава до инновационных продуктов. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2011. 236 с.
2. Куркин В. А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(4):27–41.
3. Vasil'ev V. G., Prokop'ev A. S., Kalabin G. A. Identification of Terpene Lactones and Flavonol Glycosides in Preparations Based on *Ginkgo Biloba* Extract and a New Way of Semi-Quantitative Determination of Flavonol Glycosides by ^1H NMR Spectroscopy. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2017;43(7):86–92.

REFERENCES

1. Babkin V. A., Ostrouhova L. A., Trofimova N. N. Larch biomass: from chemical composition to innovative products. Novosibirsk: Publishing house SO RAN; 2011. 236 p. (In Russ.).
2. Kurkin V. A. Medicinal plants: saint-mary thistle – a source of medicinals. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;37(4):27–41. (In Russ.).
3. Vasil'ev V. G., Prokop'ev A. S., Kalabin G. A. Identification of Terpene Lactones and Flavonol Glycosides in Preparations Based on *Ginkgo Biloba* Extract and a New Way of Semi-Quantitative Determination of Flavonol Glycosides by ^1H NMR Spectroscopy. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2017;43(7):86–92.

Exploitation of Onion Waste for Obtaining High Value Products Using Spray Drying

Simona Višnjić¹, Jelena Vladić^{1*}, Danilo Šarčević¹, Andrijana Dragodan¹, Senka Vidović¹

¹ – Faculty of Technology, University of Novi Sad, Novi Sad, Boulevard cara Lazara 1, 21102 Novi Sad, Serbia

*Corresponding author: Vladić Jelena. E-mail: vladicjelena@gmail.com

Использование луковых отходов для получения ценных продуктов с использованием распылительной сушки

С. Вишнич¹, Е. Владич^{1*}, Д. Шарчевич¹, А. Драгодан¹, С. Видович¹

¹ – Технологический факультет Нови-Садского университета, Нови-Сад, Булевар цара Лазара 1, 21102 Нови Сад, Сербия

*Контактное лицо: Владич Елена. E-mail: vladicjelena@gmail.com

Onion (*Allium cepa* L.) is a species which is a well-known and widely used in gastronomy and medicine. For ages, onions have been used to treat coughs, inflammation throats, bronchitis and asthma. In addition, its anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, and antifungal effects are confirmed as well as its positive effects on the cardiovascular system. During harvesting and agricultural processing of onions, a great deal of waste is generated and it potentially contains bioactive components.

Having in mind the wide application of this vegetable species and the amount of waste generated, the aim of this study was to investigate the possibility of valorization of onion waste. Therefore, with the goal to extract bioactive components, green alternative technique subcritical water extraction was applied. Furthermore, to provide stable form of extract, spray drying was used for converting liquid extracts into powder. In order to obtain a stable and high quality powder, drying was conducted without a carrier and with the addition of maltodextrin in concentrations 30 and 50 %. The physico-chemical properties of the obtained extracts were determined including moisture content, hygroscopicity, bulk volume, water solubility (WSI) and water absorption (WAI) index, total phenol content, total flavonoids content, and antioxidant activity.

Drying with a carrier proved to be more effective since the efficiency of the drying process without applying MD was lower than 50 %, whereas with 30% MD it was 57.75 %. The highest efficiency was achieved by applying 50 % MD of and amounted to 68.06 %. Moreover, the moisture content of the powder with 50 % MD was 5.9 %, while without MD it was 8.4 % which implies inadequate stability of the produced without a drying agent. The hygroscopicity was examined after 48 h and 7 days and it was found that the extract obtained without MD had a higher hygroscopicity value than those obtained with MD. Furthermore, it was noticed that there was a decreasing trend of hygroscopicity with increasing

MD concentration (30 % MD: 17.86 and 32.69 % and 50 % MD: 15.79 and 29.79 %, respectively). The same trend was observed in the case of WSI and WAI with WSI values (higher than 85 %) indicating that the powders obtained with MD can be successfully used by rehydration in water. Additionally, WAI of powders with MD was lower than 1 %. In addition, the reduction of total phenols and total flavonoids content and antioxidant activity of powders was noticed with the addition of MD. Also, with higher MD concentration, lower polyphenols and antioxidant capacity were determined, which can be due to the dilution effect of maltodextrin.

The highest content of polyphenols and antioxidant activity was measured in a dry carrier-free extract. However, drying without a carrier was not appropriate for obtaining stable and high-quality powders. The determined quality parameters of powders indicate that using maltodextrin as an encapsulation agent is adequate for valorization of onion. Furthermore, the application of a maltodextrin carrier at a concentration of 50 % was proved to be a suitable amount, as it provides a stable extract containing adequate physico-chemical characteristics with high efficiency of the drying process.

Pulsed Electric Field as a Pretreatment for Intensification of Subcritical Water Extraction of Polyphenolic Components of *Curcuma Longa*

Jelena Vladić^{1*}, Siniša Simić¹, Thomas Fauster², Hoang Le Tan², Tina Gerhart², Henry Jaeger²

¹ – Faculty of Technology, University of Novi Sad, Novi Sad, Boulevard cara Lazara 1, 21102 Novi Sad, Serbia

² – Department of Food Science and Technology, University of Natural Resources and Life Sciences (BOKU), Vienna Gregor-Mendel-Straße 33, 1180 Vienna, Austria

*Corresponding author: Vladić Jelena. E-mail: vladicjelena@gmail.com

Импульсное электрическое поле как предварительная обработка для усиления субкритической водной экстракции полифенольных компонентов куркумы длинной

Е. Владич^{1*}, С. Симич¹, Т. Фаустер², Х. Ле Тан², Т. Герхарт², Г. Йегер²

¹ – Технологический факультет Нови-Садского университета, Нови-Сад, Булевар цара Лазара 1, 21102 Нови Сад, Сербия

² – Департамент пищевых наук и технологий, Университет природных ресурсов и наук о жизни (BOKU), Вена Gregor-Mendel-Straße 33, 1180 Вена, Австрия

*Контактное лицо: Владич Елена. E-mail: vladicjelena@gmail.com

Curcuma longa L. is a herbal species recognised in traditional and modern medicine. The high interest in turmeric directly correlates with its pharmacological activities that include antioxidative, anticancer, anti-inflammatory, antifungal, neuroprotective, cardioprotective, radioprotective, antiarthritic, hepatoprotective, anticholinesterase, and antidiabetic activities. Additionally, turmeric is a natural material extensively used in different industries such as food, cosmetics, chemical, and pharmaceutical industries. Considering the growing demand for natural products and the still insufficiently investigated potential of turmeric, there is a need for constant improvement and development of new production processes that can provide a product of high quality and safety while protecting the environment.

This study investigated the application of water in subcritical state (100-220 °C temperature) and in liquid state (80°C temperature) for the extraction of polyphenolic components of turmeric. To achieve more efficient exploitation of the material and improve extraction efficiency, a pretreatment with pulsed electric field (PEF) was applied with specific energy input 14 kJ/kg and field strength 2 kV/cm. For determining the efficiency of the PEF pretreatment, control extraction of the samples that were not PEF-treated was conducted. The obtained extracts were chemically characterised with regard to total phenols and flavonoids by applying the spectrophotometric methods of analysis and their antioxidant activity was determined.

The total phenol content in the turmeric extracts was in the range from 0.518 to 3.638 mg GAE/mL, while the total flavonoids content was between 0.242 and 0.764 mg CAT/mL. The trend of increasing extraction efficiency of polyphenols was recorded with the tem-

perature rise, hence their highest content was measured in extracts obtained at the highest extraction temperature (220 °C). Whereas at 80 °C temperature, where water has the properties of a polar solvent, the lowest yields were achieved. The application of PEF pretreatment positively impacted the content of flavonoids at temperatures between 130 and 220 °C. In the case of phenols, this favourable impact was recorded only at 100, 160, and 190 °C temperatures where their content was higher in extracts obtained from the sample that was not pretreated.

It was determined that the antioxidant activity increases with the rise in temperature, therefore the highest activity (0.68 µL/mL) was measured at 220 °C extraction temperature. A positive correlation with total phenols and flavonoids contents was observed. At high subcritical water temperatures, the formation of new antioxidants can occur which is in alignment with the results. However, their degradation can take place as well as the formation of contaminants that can affect the overall antioxidant activity of the extracts. In addition, as the extracts obtained at the highest temperature had a significantly darker colour and different smell than the other extracts, there was potentially an occurrence of the Maillard reaction. This non-enzymatic browning reaction can have the formation of contaminants such as 5-hydroxy-2-methylfurfural (HMF) as a consequence. Therefore, to secure the safe application of extracts, it is necessary to determine the content of contaminants and establish the extraction conditions that provide attainment of extracts of rich in antioxidants and with minimal presence of HMF.

Acknowledgements: This work was conducted with the support of the Austrian Academy of Sciences.

ВЭЖХ-УФ-МС анализ фенольных соединений у 100 видов растений

Л. В. Зиннатшина^{1*}, Д. Н. Балеев¹, Ю. П. Салминен², В. И. Осипов¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

2 – Университет Турку, FI-20014, Финляндия, г. Турку, ул. Ватселанкату, д. 2

*Контактное лицо: Зиннатшина Лидия В. E-mail: l.zinnatshina@mail.ru

HPLC-UV-MS Analysis of Phenolic Compounds in 100 Plant Species

Lydia V. Zinnatshina^{1*}, Dmitry N. Baleev¹, Juha P. Salminen², Vladimir I. Ossipov¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

2 – University of Turku, 2, Vatselankatu str., Turku, FI-20014, Finland

*Corresponding author: Lydia V. Zinnatshina. E-mail: l.zinnatshina@mail.ru

Растения синтезируют большое число разнообразных вторичных метаболитов, которые обладают высокой биологической активностью. Известно около 390 тысяч видов растений, но только 18 тысяч используются в медицине [1]. Более широкое применение растений ограничено отсутствием глубоких знаний о их химическом составе. Для характеристики лекарственных растений традиционно использовали анализ соединений-маркеров, которые, как предполагалось, определяют его фармакологические свойства. Однако состав вторичных метаболитов растений очень сложен и определить какие из них являются соединениями-маркерами иногда не представляется возможным. В настоящее время, активное развитие аналитических методов привело к появлению метаболомики – технологии, которая позволяет определять состав и содержание практически всех соединений растения, а также идентифицировать метаболиты, которые еще не были изучены. Целью наших исследований было изучение состава и содержания полярных фенольных соединений у 100 видов растений, произрастающих в Ботаническом саду ВИЛАР, и поиск новых, эффективных продуцентов этих биологически активных соединений.

Анализ полярных метаболитов растений и количественное определение основных классов фенольных соединений: (1) эллагитанинов, (2) галлотанинов, (3) процианидинов и проделфинидинов, (4) фенольных производных хинной кислоты и (5) производных кемпферола, кверцетина и мирицетина проводили с использованием УЭЖХ-УФ-МС-метода, разработанного в Университете Турку, Финляндия [2]. Содержание основных классов фенольных соединений определяли по методу мониторинга множественных реакций (MRM). Для идентификации метаболитов использовали УФ и масс-спектрометрические данные. Математический анализ и визуализацию полученных данных проводили в среде языка программирования R версии 3.6.0.

В результате установлено, что исследованные 100 видов растений формируют четыре основных группы, отличающиеся как по составу, так и по содержанию различных классов фенольных соединений. Основными соединениями, определяющими разделение растений на группы, были гидролизуемые танины (галло- и эллагитанины) и проантоцианидины (проделфинидины и процианидины). Определены перспективные виды растений с максимальным содержанием в листьях гидролизуемых танинов (*Swida sanguine* (L.) Opiz – 46,05 мг/г), проантоцианидинов (*Astilbe chinensis* (Maxim.) Franch. & Sav. – 58,47 мг/г, *Reynoutria sachalinensis* (F. Schmidt) Nakai – 49,24 мг/г и *Apocynum cannabinum* L. – 26,55 мг/г), а также с высоким содержанием как проантоцианидинов, так и гидролизуемых танинов (*Agrimonia asiatica* Juz. – 57,77 и 29,84 мг/г и *A. pilosa* Ledeb. – 38,52 и 20,25 мг/г соответственно).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Willis K.J. State of the World's Plants. London: Royal Botanic Gardens. Kew; 2017. 100 p.
2. Engström M.T., Päljälä M., Salminen J.-P. Rapid fingerprint analysis of plant extracts for ellagitannins, gallic acid and quinic acid derivatives, and quercetin-, kaempferol- and myricetin-based flavonol glycosides by UPLC-QqQ-MS/MS. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2015;63(16):4068–4079. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b00595.

The Influence of Dry Extract of *Lycopus Europaeus* L. on the Generative Function of Rats

Svetlana V. Lemyaseva^{1*}, Alexandra N. Babenko¹, Marina V. Borovkova¹, Olga S. Kuzina¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Svetlana V. Lemyaseva. E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

Влияние сухого экстракта *Лycopus europaeus* L. на генеративную функцию крыс

С. В. Лемясева^{1*}, А. Н. Бабенко¹, М. В. Боровкова¹, О. С. Кузина¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Лемясева С. В. E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

In recent years, there has been a significant increase in the frequency of thyroid diseases associated with environmental degradation, insufficient iodine intake, and negative changes in the population's diet. Endocrine pathology is more common among women of reproductive age than among men. Any changes in thyroid function, especially in pregnant women who carry an increased risk of developmental disorders of the nervous and other systems of the fetus [1, 2]. For the treatment of thyroid pathology, a number of medicines are used that are quite effective, but can cause side effects with prolonged use. In this regard, recently there has been a great interest in the use of herbal medicines that can affect the functional activity and structure of the thyroid gland. Such plants include *Lycopus europaeus* L., from the herb of which a dry extract was obtained in the VILAR, which has a pronounced thyrostatic effect [3].

To study the effect of dry extract of *Lycopus europaeus* L. on the generative function of rats.

The study of the generative function of male and female rats under the influence of dry extract of *Lycopus europaeus* L. was conducted in accordance with the "Guidelines for preclinical medicine research". Dry extract of *Lycopus europaeus* L. was introduced into the stomach of Wistar rats (females – 15 days, males – 60 days before mating with intact males and females) at doses of 50, 250 and 750 mg/kg (maximum – 125-fold therapeutic). Intact animals served as controls. Fertility and pregnancy indices were calculated. The condition of the born offspring was evaluated within 30 days.

The introduction of dry extract of *Lycopus europaeus* L. into the stomach of male rats for 60 days and females for 15 days before mating with intact animals in all tested doses did not reduce the ability of males to fertilize and females to conceive compared to the control. The dry extract at doses of 50, 250 and 750 mg/kg did not increase the indicators of pre- and post-implantation death in comparison with the control group and did not cause external abnormalities in 20-day-old embryos.

All the pregnant females left for offspring gave birth to healthy young rats. The survival rate and dynamics of the body weight of rats during the first days of life (21 days) in all experimental groups did not significantly differ from the control indicator. The physical develop-

ment of young rats (covering with hair, opening the eyes and the auricles, etc.) in all experimental groups was the same and corresponded to the physiological norm. The rate of maturation of sensory-motor reflexes: flipping on a plane (day 2), avoiding a cliff (day 6), emotional-motor behavior and the ability to fine – coordinate movements – flipping in free fall (day 20), "open field" (day 30), during the feeding period of rats received from experimental male and female rats, did not differ statistically significantly from the corresponding indicators in the control.

The results of a morphological study of the reproductive organs (ovaries and testes) and the thyroid gland of male and female rats that received dry extract of *Lycopus europaeus* L. before mating with intact animals did not reveal the gonadotoxic effect of the extract, but established its depressing effect on the thyroid gland, characterized by a large number of small follicles than medium and large; flattened epithelium, dense colloid.

60-day-old offspring born from experimental females who received the test extract at a dose of 750 mg/kg before mating with intact males also showed a decrease in thyroid function, while offspring obtained from crossing intact females with experimental males who received the extract at the same dose did not show a similar effect.

Thus, dry extract of *Lycopus europaeus* L. did not have a toxic effect on the generative function of male and female rats, but caused them to hypotrophy of the thyroid gland. In offspring born from female rats that received the test extract before pregnancy, thyroid depression was also observed, and therefore, the administration of the test extract to women of reproductive age should be carried out taking into account the results obtained.

REFERENCES

1. Fadeev V., Perminova S., Nazarenko T., Ibragimova M., Topalyan S. Pathology of the thyroid gland and pregnancy. *Doctor*. 2008;5:11–16.
2. Pereverzev A. P., Mironov A. N., Bunyatyan N. D., Lepakhin V. K., Romanov B. K. The use of drugs in the first trimester of pregnancy from the point of view of safety for the fetus: analysis of drug prescriptions. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2014;3(4):31–37.
3. Ferubko E. V., Baginskaya A. I., Leskova T. E., Trumpe T. E., Aivazova A. S., Kolkhir V. K., Sokolskaya T. A. *Zyuznik European* (brief review). *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2012;1:185–188.

Предварительные результаты сравнительного изучения перегородок плодов ореха грецкого (*Juglans regia* L.) и ореха черного (*Juglans nigra* L.)

С. К. Чуб^{1*}

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, д. 11

*Контактное лицо: Чуб Светлана К. E-mail: svetlanachub07@gmail.com

Preliminary Results of the Comparative Analysis of the Septums of Walnut (*Juglans Regia* L.) and Black Walnut (*Juglans Nigra* L.)

Svetlana K. Chub^{1*}

1 – Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11, Kalinin avenue, Pyatigorsk-32, 357532, Russia

*Corresponding author: Svetlana K. Chub. E-mail: svetlanachub07@gmail.com

С каждым годом всё более остро становится проблема переработки отходов. С одной стороны, увеличение полигонов для их захоронения ухудшает экологическую обстановку, а с другой – природные побочные продукты, образующиеся в пищевой и сельскохозяйственной перерабатывающей промышленности, могут быть использованы как недорогие и доступные в больших количествах источники биологически активных веществ (БАВ). Примером могут являться представители рода орех (*Juglans*) семейства ореховых (*Juglandaceae*), ядра которых широко используются как ценный пищевой продукт. При технологической обработке грецких орехов (*Juglans regia* L.) отходами являются скорлупа, околоплодник и перегородки, которые рассматриваются как потенциально ценное лекарственное растительное сырьё. Другие представители рода, например, орех чёрный (*Juglans nigra* L.), не так популярны в пищевом аспекте, но используются в качестве зелёных насаждений в населённых пунктах. В этом случае плоды полностью утилизируются сотрудниками коммунальных служб как ФККО 73130002205 «Растительные отходы при уходе за древесно-кустарниковыми посадками» [3].

Целью данного исследования явилось проведение сравнительного фармакогностического изучения перегородок плодов ореха грецкого и ореха чёрного.

По литературным данным, в составе перегородок плодов ореха грецкого обнаружено большое содержание стеролов, фенолкарбоновых кислот, ароматических соединений, жирных кислот, нафтохинонов, терпенов и сахаров [4]. Также в составе перегородок ореха грецкого были обнаружены токоферолы [7]. Помимо этого, в перегородках плодов ореха грец-

кого были найдены фенольные соединения: галловая, пирокатехиновая, дигидроксibenзойная, хлорогеновая, феруловая и другие органические кислоты, а также кверцетин, изокверцетин и гиперозид, лютеолин и апигенин [7]. По сравнению с ядром и околоплодником, в перегородках уровень полифенолов выше (всего было обнаружено 75 соединений) [6]. О химическом составе перегородок плодов ореха черного известно мало, однако мы предполагаем его схожесть с химическим составом плодов.

Перегородки плодов ореха грецкого и ореха черного применяются лишь в народной медицине в качестве настоев, отваров и примочек. Перегородки ореха грецкого применяются в народной медицине при кожных заболеваниях, заболеваниях желудка, кишечника, при малокровии, глистных инвазиях, заболеваниях суставов, сахарном диабете, гипертонической болезни и атеросклерозе. Перегородки ореха черного в народной медицине применяется как противогельминтное, противопаразитарное, противомикробное, противоопухолевое и противовирусное средство [2]. В эксперименте китайскими учеными была доказана противоопухолевая активность перегородок ореха грецкого. Результаты данного исследования показали, что перегородки обладают еще и иммуномодулирующей активностью [8]. Индийскими учеными был доказан противогрибковый эффект перегородок ореха черного, сходный активностью с эффектом клотримазола [5].

В ходе морфолого-анатомического диагностического исследования были получены данные о внешних и основных микроскопических признаках перегородок ореха грецкого и ореха черного. К ним относятся форма перегородок, размер, коричневый цвет, свое-

образный запах и горьковатый вкус отвара. К микроскопическим признакам относятся паренхимные клетки, однако, клетки ореха грецкого имеют более тонкие стенки по сравнению с орехом черным. При окрашивании флороглюцином и серной кислотой обнаружили наличие одревесневших элементов в обоих образцах, однако в перегородках плодов ореха черного их было больше.

Для сравнительного фитохимического анализа прибегли к методу фракционирования. Перегородки ореха грецкого и ореха черного помещали в конические колбы с притертой крышкой, прибавляли хлороформ, перемешивали час, отфильтровывали. Полученную хлороформную фракцию подвергали анализу. Шрот высушивали в вытяжном шкафу при комнатной температуре. Аналогичным способом получали фракции с использованием этанола 95 %, 70 %, 40 % и воды очищенной. Каждую выделенную фракцию анализировали с помощью цветных и осадительных реакций и тонкослойной хроматографии на присутствие таких групп биологически активных веществ, как алкалоиды, дубильные вещества, кумарины, нафтохиноны и сапонины.

Определение содержания дубильных веществ проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV ОФС.1.5.3.0008.18 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [1] перманганатометрическим титрованием. В результате проведенного эксперимента установлено содержание суммы дубильных веществ в перегородках ореха грецкого – $14,69 \pm 0,14$ %.

Выделенные фракции разными растворителями из перегородок ореха грецкого и ореха черного анализировали спектрофотометрическим методом. Изучая спектры, наблюдали максимум поглощения: фракции, выделенные этанолом 95 % – в обоих образцах при длине волны 277 нм; этанолом 70 % – в обоих образцах при 270 нм; этанолом 40 %: ореха грецкого – 279 нм, ореха черного – 240 и 270 нм. Таким образом, необходимо провести сравнение химического состава фракций, выделенных этанолом 40 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При анализе литературных данных выявлена недостаточная изученность химического состава, фармакологического действия перегородок плодов ореха грецкого и ореха черного.
2. Установлены морфолого-анатомические диагностические признаки перегородок плодов ореха грецкого и ореха черного.
3. В ходе фитохимического исследования выявлено различие в составе фракций, выделенных этанолом 40 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV издания. Том II. Доступно по: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
2. Сельское хозяйство. Fermer blog. Доступно по: <https://fermer.blog/bok/sad/orehi/greckiy-oreh/polza-i-vred-greckogo-oreha/primeneniye-greckogo-oreha/peregorodki-greckogo-oreha/13790-otvar-iz-peregorodok-greckogo-oreha.html>.
3. Федеральный классификационный каталог отходов утвержден Приказом Росприроднадзора от 22.05.2017 № 242 (в ред. Приказов Росприроднадзора от 20.07.2017 № 359, от 28.11.2017 № 566, от 02.11.2018 № 451).
4. Чебышев Н. В., Мартымянова Л. О., Стреляева А. В., Лежава Д. И., Кузнецов П. М. Изучение внешних признаков, микроскопии и химического состава перегородок грецкого ореха. *Сеченовский вестник*. 2018;4(34):60–69. DOI: 10.26442/22187332.2018.4.60-69.
5. Abedi P., Yaralizadeh M., Fatahinia M., Namjoyan F., Nezamivand-Chegini S., Yaralizadeh M. Comparison of the Effects of Juglans Nigra Green Husk and Clotrimazole on Candida Albicans in Rats. *Jundishapur Journal of Microbiology In Press*: Published online. 2017; November 30: e58151. DOI: 10.5812/jjm.58151.
6. Li L., Song L., Sun X., Yan S., Huang W., Liu P. Characterisation of phenolics in fruit septum of Juglans regia Linn. By ultra performance liquid chromatography coupled with Orbitrap mass spectrometer [published correction appears in Food Chem. 2019 Aug 15;289:693]. *Food Chem.* 2019;286:669–677. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.02.054.
7. Rusu M. E., Fizesan I., Pop A., Mocan A., Gheldiu A.-M., Babotă M., Vodnar D., Jurj A., Berindan-Neagoe I., Vlase L., Popa D.-S. Walnut (*Juglans regia* L.) Septum: Assessment of Bioactive Molecules and In Vitro Biological Effects. *Molecules*. 2020;25:2187. DOI: 10.3390/molecules25092187.
8. Ruijun W, Shi W, Yijun X, Mengwuliji T, Lijuan Z, Yumin W. Antitumor effects and immune regulation activities of a purified polysaccharide extracted from Juglan regia. *Int J Biol Macromol*. 2015;72:771–775. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.026.

REFERENCE

1. State Pharmacopoeia RF XIV. Volume II. Available at: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.).
2. Agricultural industry. Fermer blog. Available at: <https://fermer.blog/bok/sad/orehi/greckiy-oreh/polza-i-vred-greckogo-oreha/primeneniye-greckogo-oreha/peregorodki-greckogo-oreha/13790-otvar-iz-peregorodok-greckogo-oreha.html>. (In Russ.).
3. Federal classification catalog of waste approved by Order of Rosprirodnadzor 22.05.2017 № 242 (revision from 20.07.2017 № 359, from 28.11.2017 № 566, from 02.11.2018 № 451). (In Russ.).
4. Chebyshev N. V., Martemyanova L. O., Streliaeva A. V., Lezhava D. I., Kuznetsov R. M. Research of external signs, microscopy and chemical composition of *Juglans regia* L. partitions. *Sechenovskij vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2018;4(34):60–69. DOI: 10.26442/22187332.2018.4.60-69. (In Russ.).
5. Abedi P., Yaralizadeh M., Fatahinia M., Namjoyan F., Nezamivand-Chegini S., Yaralizadeh M. Comparison of the Effects of Juglans Nigra Green Husk and Clotrimazole on Candida Albicans in Rats. *Jundishapur Journal of Microbiology In Press*: Published online. 2017; November 30: e58151. DOI: 10.5812/jjm.58151.
6. Li L., Song L., Sun X., Yan S., Huang W., Liu P. Characterisation of phenolics in fruit septum of Juglans regia Linn. By ultra performance liquid chromatography coupled with Orbitrap mass spectrometer [published correction appears in Food Chem. 2019 Aug 15;289:693]. *Food Chem.* 2019;286:669–677. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.02.054.
7. Rusu M. E., Fizesan I., Pop A., Mocan A., Gheldiu A.-M., Babotă M., Vodnar D., Jurj A., Berindan-Neagoe I., Vlase L., Popa D.-S. Walnut (*Juglans regia* L.) Septum: Assessment of Bioactive Molecules and In Vitro Biological Effects. *Molecules*. 2020;25:2187. DOI: 10.3390/molecules25092187.
8. Ruijun W, Shi W, Yijun X, Mengwuliji T, Lijuan Z, Yumin W. Antitumor effects and immune regulation activities of a purified polysaccharide extracted from Juglan regia. *Int J Biol Macromol*. 2015;72:771–775. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.09.026.

Перспективы фармакогностического изучения травы вероники колосистой (*Veronica spicata* L.) на основе скрининга вероятной фармакологической активности

Ю. А. Григорьева^{1*}, Ж. В. Дайронас¹, А. А. Круглая¹

¹ – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, д. 11

*Контактное лицо: Григорьева Юлия А. E-mail: julhenmoran@gmail.com

Prospects of Pharmacognostic Study of the Herb *Veronica Spicata* L. Based on Screening of Probable Pharmacological Activity

Julia A. Grigorieva^{1*}, Janna V. Daironas¹, Anna A. Kruglaya¹

¹ – Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11, Kalinin avenue, Pyatigorsk-32, 357532, Russia

*Corresponding author: Julia A. Grigorieva. E-mail: julhenmoran@gmail.com

Доказательный подход к изучению биологически активных веществ лекарственного растительного сырья основан на зависимости «структура-активность» и принципе сквозной стандартизации в ряду «лекарственное растительное сырьё – лекарственный препарат». Это позволяет внедрять в медицинскую практику новые, ранее не использовавшиеся лекарственные растения, тем самым расширяя ассортимент эффективных и доступных лекарственных средств [1].

Род вероника (*Veronica*) семейства подорожниковые (*Plantaginaceae* – по классификации APG IV, *Scrophulariaceae* – по International Plant Names Index) – широко распространён во флоре России, но его представители не используются в отечественной официальной медицине из-за недостаточной изученности химического состава и фармакологического действия.

Объектом данного исследования являлась трава вероники колосистой (*Veronica spicata* L.) семейства подорожниковые (*Plantaginaceae*).

Цель работы – провести скрининг *in silico* вероятной ($P_a > 0,7$) фармакологической активности, а так же вероятных ($P_a > 0,7$) побочных эффектов и токсического действия метаболитов травы вероники колосистой.

Для выполнения экспериментальной части работы использовали методы компьютерного прогнозирования *in silico* с использованием отечественного онлайн-сервиса PASS Online [2].

В ходе изучения и анализа современных данных научных публикаций, посвященных химическому составу и фармакологическим свойствам извлечений из травы вероники колосистой, установлено, что ее основные фармакологические свойства связываются с содержанием флавоноидов, иридоидов, сапонинов, танидов, кумаринов [3, 4].

Вероника колосистая применяется в народной медицине России, стран СНГ и Западной Европы при за-

болеваниях желудочно-кишечного тракта и болезнях простудного характера. В народной медицине Кавказа водное извлечение вероники колосистой в виде примочек и ванночек используется как детоксикационное средство при укусах гадюк [5].

Прогноз фармакологической активности некоторых основных метаболитов травы вероники колосистой составлен с использованием PASS Online. При вводе данных использовали структурные формулы соединений, которые алгоритм, основанный на Байесовских оценках, описывает в виде дескрипторов множественных атомных окрестностей (MNA, Multilevel Neighborhoods of Atoms).

В результате был проведён скрининг *in silico* вероятной ($P_a > 0,7$) фармакологической активности, а так же вероятных ($P_a > 0,7$) побочных эффектов и возможного токсического действия.

Компьютерный прогноз фармакологической активности основных биологически активных веществ травы вероники колосистой позволяет предположить их участие в липидном, углеводном и белковом обменах, а также наличие следующих фармакотерапевтических эффектов: за счёт иридоидов (аукубин, каталпол, метилкаталпол) – гепатопротекторного, противовоспалительного, антиаллергического; некоторых компонентов эфирного масла (фитол, гаптакзан, пентакозан, пиперитон, п-винилгваякол) – антидепрессантного, бактерицидного, гормоноподобного; флавоноидов и фенилпропаноидов (хризин, рутин, кверцетин, кверцитрин, цикориевая, феруловая, протокатеховая, розмариновая, сириговая, дубильная кислоты) – ангиопротекторного, противовоспалительного и антигипоксического.

Компьютерный прогноз побочных эффектов основных биологически активных веществ травы вероники колосистой позволяет предположить, что основной негативный эффект оказывается на желудочно-кишечный тракт и может проявляться в виде:

кровавой рвоты, язвенной болезни желудка, диареи и тошноты.

Таким образом, в результате проведенного контент-анализа по известному химическому составу и скрининга возможной фармакологической активности *in silico* с целью определения перспектив дальнейшего фармакогностического изучения травы вероники колосистой, как источника лекарственных средств:

1. Перспективными направлениями являются изучение антимикробного, противовоспалительного и антидепрессантного действия извлечений из травы вероники колосистой.
2. В результате проведенного компьютерного прогноза фармакологической активности основных биологически активных веществ травы вероники колосистой можно предположить, что трава вероники колосистой обладает широким спектром терапевтического действия, реализуемого за счёт содержания в её составе: иридоидов, эфирного масла, фенольных соединений.
3. Компьютерный прогноз побочных эффектов показал, что основное негативное действие может быть оказано на желудочно-кишечный тракт.

Полученные результаты имеют значение для выбора анализируемой группы биологически активных веществ при дальнейшем углубленном фитохимическом изучении и разработке проекта нормативного документа, регламентирующего нормы качества травы вероники колосистой, подбора оп-

тимальной лекарственной формы и пути введения, обеспечения соблюдения принципа сквозной стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>.
2. Way2Drug.com 2011-2020 Version 2.0 Available at: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>
3. Куркин В. А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений. *Фармация*. 2002;50(2):8–16.
4. Гусев Н. Ф., Немерешина О. Н. К вопросу о содержании биогенных элементов в растениях рода *Veronica* L. Предуралья. *Вестник Оренбурга*. 2004;4(29):30–32.
5. ООО Фитоцентр «Евдокия». Доступно по: <https://lektravs.ru/travy/veronika-kolosistaya-veronika-koloskovaya-andreev-krest-andreeva-trava---v-spicata>.

REFERENCE

1. World Health Organization global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>.
2. Way2Drug.com 2011-2020 Version 2.0 Available at: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>
3. Kurkin V.A. Modern aspects of the chemical classification of biologically active compounds of medicinal plants. *Farmaciya = Pharmacy*. 2002;50(2):8–16. (In Russ.).
4. Gusev N.F., Nemereshina O.N. On the issue of the content of biogenic elements in plants of the genus *Veronica* L. Urals. *Vestnik OreI GAU*. 2004;429:30–32. (In Russ.).
5. Phytocenter Evdokia LLC. Available at: <https://lektravs.ru/travy/veronika-kolosistaya-veronika-koloskovaya-andreev-krest-andreeva-trava---v-spicata>. (In Russ.).

Определение тяжёлых металлов в трехкомпонентном седативном лекарственном растительном препарате

Ф. Хажжар¹, С. В. Горяинов¹, О. Г. Потанина^{1*}, Р. А. Абрамович¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Потанина Ольга Г. E-mail: microly@mail.ru

Determination of Heavy Metals in a Three-component Sedative Herbal Medicine

Fadi Hajjar¹, Sergey V. Goriainov¹, Olga G. Potanina^{1*}, Rimma A. Abramovich¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Olga G. Potanina. E-mail: microly@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [5]. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний возникает из-за постоянного стрессового напряжения, которые обычно нейтрализуют седативными лекарственными средствами. Лекарственные растительные средства чаще всего используют в комплексной терапии заболеваний и для их профилактики [2]. По оценкам ВОЗ почти 70–80 % населения мира по-прежнему в основном полагается на использование лекарственных растительных средств [3, 4].

На основе густых экстрактов фармакопейных видов лекарственного растительного сырья травы пустырника (*Leonurus*), плодов боярышника (*Crataegus*) и синюхи голубой (*Polemonium caeruleum* L.) было разработано седативное лекарственное средство. В соответствии с современными требованиями лекарственные растительные средства следует изучать на содержание тяжелых металлов [1].

Целью данного исследования было подбор условий и определение содержания кадмия, свинца, ртути и мышьяка в седативном растительном лекарственном средстве методом AAS.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализируемым объектом являлось седативное растительное лекарственное средство на основе густых экстрактов травы пустырника, плодов боярышника и травы синюхи голубой, полученных с использованием ресурсосберегающей технологии, отвечающее требованиям ГФ XIV [1].

Образцы разлагали азотной кислотой концентрированной квалификации Trace Metal Grade (Fisher Chemical) и концентрированным раствором водорода перекиси квалификации A.C.S (Sigma-Aldrich).

Для разложения использовалась микроволновая система (МВ-печь/система) с контролем температуры (Milestone Ethos).

Анализ проводили с использованием атомно-абсорбционного спектрометра с электротермической атомизацией (Varian AA 240, GTA 120). Результаты представлены в таблице 1.

Данные проведенного исследования показали, что исследуемое лекарственное средство содержит тяжелые металлы в допустимых пределах в соответствии с требованиями ГФ XIV [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. ГФ РФ XIV. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том 2. 2018.
2. Fabricant D. S., Farnsworth N. R. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109:69–75.
3. Sahoo N., Manchikanti P., Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. 2010;81:462–471.
4. WorldHealth Organization (WHO). Traditional Medicine Strategy (2002–2005). World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2002.
5. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Сердечно-сосудистые заболевания. Доступно по: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

REFERENCE

1. GF RF XIV. Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 2. 2018. (In Russ.).
2. Fabricant D. S., Farnsworth N. R. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109:69–75.
3. Sahoo N., Manchikanti P., Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. 2010;81:462–471.
4. WorldHealth Organization (WHO). Traditional Medicine Strategy (2002–2005). World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2002.
5. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

Таблица 1. Результаты анализа тяжелых металлов в седативном лекарственном средстве

Table 1. Results of analysis of heavy metals in a sedative drug

Элемент Element	a, мг a, mg	A1	A2	A3	Acp	C мкг/мл C µg/ml	PPM	PPM ср	STD	STD, %
Cd	211	1.287	1.456	1.361	1.368	0.113	0.027	0.024	0.003	12.93
	213.4	0.742	0.668	0.695	0.702	0.089	0.021			
	213.9	1.383	1.327	1.278	1.329	0.110	0.026			
Pb	211	0.981	0.903	0.967	0.950	1.773	0.420	0.381	0.04	11.65
	213.4	0.789	0.671	0.691	0.717	1.418	0.333			
	213.9	0.880	0.855	0.927	0.887	1.666	0.391			
As	211	0.305	0.285	0.253	0.281	1.767	0.419	0.411	0.02	6.62
	213.4	0.109	0.092	0.097	0.099	1.843	0.433			
	213.9	0.354	0.339	0.296	0.329	1.619	0.380			
Hg	211	0.072	0.082	0.862	0.339	2.180	0.517	0.488	0.02	5.19
	213.4	0.144	0.135	0.146	0.142	2.027	0.476			
	213.9	0.147	0.136	0.148	0.143	2.003	0.470			

Предварительные исследования по разработке сбора для профилактики онкологических заболеваний

Д. В. Крылова^{1*}

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, д. 11

*Контактное лицо: Крылова Дарья В. E-mail: seryakova2016@list.ru

Preliminary Research on the Development of a Plant Mixture Tea for Cancer Prevention

Daria V. Krylova^{1*}

1 – Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11, Kalinin avenue, Pyatigorsk-32, 357532, Russia

*Corresponding author: Daria V. Krylova. E-mail: seryakova2016@list.ru

По меньшей мере, одна треть всех случаев заболевания раком предотвратима. Лекарственное растительное сырье издавна используется как в народной, так и в официальной медицине, в том числе для профилактики и последующей реабилитации. Применяют лекарственные растительные препараты, обладающие действием детоксикационным, иммуностропным, адаптогенным, цитостатическим, антимикробным, противовоспалительным, кровоостанавливающим, репаративным: алоэ, болиголов, зверобой, лопух, молочай, омела, подорожник большой, полынь обыкновенная, чага, чистотел, элеутерококк. Перспективными на наш взгляд, из данного списка, являются чага (березовый гриб) и элеутерококк колючий.

Целью работы является разработка состава сбора для профилактики онкологических заболеваний.

Первым компонентом предлагаемого сбора является чага (березовый гриб) – *Innonotus obliquus* семейства гименохетовые – *Hymenochaetaceae*.

Химический состав чаги представлен водорастворимыми пигментами, образующими хромогенный полифенолкарбоновый комплекс, оказывающий противоопухолевую активность, меланином, стероидными веществами, птеринами, оказывающими цитостатическое действие, полисахаридами и другими группами биологически активных веществ. [1]

Чага, в народной медицине, издавна известна как средство для лечения и профилактики желудочно-кишечных расстройств и внутренних опухолей. Препараты на основе чаги: «Бефунгин» – полугустой экстракт чаги с добавлением солей кобальта, настои (при лечении кожных заболеваний и расстройств желудочно-кишечного тракта), порошок чаги для приготовления настоя. Также производится огромное количество биологически активных добавок к пище в качестве общеукрепляющих средств в виде таблеток и капсул, фитоэликсир «Чаговит», драже «Экстрабесунгин», бальзам «Березка», таблетки «Литовит Ч», сухой экстракт; кремы и лосьоны «Чага» для наружного применения. Таким образом, чага применяется разносторонне, но основным направлением

изучения и применения является ее применение в онкологии. [2, 3]

Вторым компонентом сбора являются элеутерококк колючего корневища и корни – *Eleutherococcus senticosus*, семейства аралиевых – *Araliaceae*.

В корневищах и корнях элеутерококка содержатся особые гликозиды – элеутерозиды, которые в свою очередь относятся к различным классам химических соединений: фенилпропаноидам – элеутерозиды В и D, лигнанам – элеутерозид В₁, В₄, С, Е. Кроме того, элеутерококк в своем химическом составе содержит сапонины и стеролы, эфирные масла, кумарины, флавоноиды, смолы и другие соединения.

В народной и официальной медицине элеутерококк колючий применяют в качестве адаптогена, проявляющего общеукрепляющие, анаболизующие, ранозаживляющие, противодиабетические, противовоспалительные и гипотензивные свойства. В отечественной онкологии и экспериментальной диагностике экстракт элеутерококка при комплексном лечении препятствовал проявлению токсического действия, вызываемого химиотерапией при лечении больных раком молочной железы. Кроме того защищал от побочных действий противоопухолевых препаратов, снижал токсическое воздействие лучевой терапии.

Из элеутерококка колючего корневищ и корней производят лекарственные препараты: жидкий экстракт для приема внутрь, таблетки покрытые оболочкой (сухой экстракт), корневища с корнями (лекарственное растительное сырье), сборы – Арфазетин, Арфазетин Э, Арфазетин ЭК, урологический, Фитонифрол, а также эликсиры – Гербатон, Эвалар, Кедровит, Клиофит, а также биологически активные добавки к пище.

Третьим компонентом сбора являются корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), семейства бобовые – *Fabaceae*.

Химический состав лекарственного растительного сырья солодки голой представлен тритерпеновым сапонином – глицирризином, производными флавонона и халкона (ликвиритин, изоликвиритин и др.); по-

лисахаридами (крахмал, пектиновые вещества). Кроме того, найдены птерокарпаны, куместаны, стильбены, неолигнаны, глициты, циклитолы, гетероциклические соединения группы фурана и пирана.

Солодка упоминается в рецептах Восточной медицины чаще, чем какое-либо другое растение: она оставила позади даже женьшень.

В официальной медицине ЛРС солодки голой применяют как: антимикробное, противовирусное, противоопухолевое, противовоспалительное, антиоксидантное, гепатопротекторное, антиаллергическое, отхаркивающее средства [4].

В Государственном реестре лекарственных средств указаны препараты на основе солодки голой: «Солодки корни», «Солодки сироп», «Солодки корня сироп», «Грудной сбор № 2», «Грудной сбор № 3» и др. [5].

На первом этапе создания сбора необходимо проанализировать исходное лекарственное растительное сырьё на соответствие их подлинности и качества требованиям действующих частных фармакопейных статей. Определяли как внешние, так и микроскопические диагностические признаки цельного сырья. Однако для микроскопии сырьё также измельчали и получали порошок, чтобы затем находить эти элементы при анализе сбора. Поэтому микроскопическому анализу уделили больше внимания. По результатам определения подлинности, содержания влаги, золы и действующих веществ установлено соответствие требованиям фармакопейных статей.

Сложности возникли с интерпретацией результатов анализа микробиологической чистоты. Изучение микробиологической чистоты чаги в заводской упаковке проводили по стандартным методикам, описанным в ГФ XIV (ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»). Выросшие колонии окрашивали стандартными сложными и простыми методами.

Микроскопирование выросших колоний показало наличие тонких, изогнутых нитей, образующих хорошо развитый мицелий, сопровождающийся утолщениями в виде глобул. Но существует проблема, установления происхождения этого мицелия. Так как условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие актиномикозы – актиномицеты имеют схожее строение с грибами, существует вероятность ошибочного определения переплетения гиф чаги. Действующая фармакопейная статья не содержит по этому факту никаких комментариев.

Для определения оптимального соотношения чаги и корневищ с корнями элеутерококка в составе предлагаемого сбора изучали рекомендуемые дозы на один приём и суточные для лекарственных препаратов, включённых в государственный реестр лекарственных средств РФ. Соотношение частей порошков чаги и элеутерококка составило три к двум.

Для внедрения нового лекарственного средства в медицинскую практику необходимо составить и утвердить нормативный документ, регламентирующий его подлинность и качество. На первом этапе составляется проект ФС, на втором – экспериментально подтверждается каждый пункт, при необходимости вносятся коррективы.

По внешним признакам порошок полученного сбора представляет собой смесь неоднородных частиц от желто-коричневого до светло-коричневого и коричневого цвета, со светло-желтыми, коричневатыми вкраплениями, проходящие сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Запах слабый, характерный. Вкус водного извлечения горьковато-жгучий.

На микропрепаратах порошка сбора были идентифицированы элементы принадлежащие обоим объектам исследования: фрагменты чаги – переплетение гиф, розовые элементы-сосуды, а также друзы оксалата кальция принадлежат элеутерококку.

На основании полученных данных и по результатам анализа частных фармакопейных статей на исходное сырьё составлены предполагаемые нормы качества сбора, которые после экспериментального подтверждения могут войти в проект ФС на данный сбор. Для установления подлинности кроме внешних и микроскопических диагностических признаков предложены качественные реакции на хромогенный комплекс чаги, глицирризиновую кислоту солодки и полифенольные соединения элеутерококка. Количественный анализ на наш взгляд должен предусматривать определение содержания хромогенного комплекса, суммы элеутерозидов в пересчете на элеутерозид В, глицирризиновой кислоты, а также экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Особое внимание необходимо уделить составлению раздела «Микробиологическая чистота», в котором необходимо предусмотреть дифференцирование гиф чаги от актиномицетов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шашкина М. Я., Шашкин П. Н., Сергеев А. В. Химические и медико-биологические свойства чаги. *Химико-фармацевтический журнал*. 2006;40(10):37–44.
2. Шиврина А. Н., Ловягина Е. В., Платонова Е. Г. Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. Л.: *Медгиз*; 1959. 55–61 с.
3. Шашкина М. Я., Шашкин П. Н., Сергеев А. В., Горьяинова Л. К. Чага, Чаговит, Чагалюкс в лечебной и профилактической практике. М.: *ГУРОНЦ, ОАО «Холдинг «ЭДАС»*; 2009. 66.
4. Pleskanovskaya S. A., Mamedova M. A., Ashiraliyeva M. A., Altay V., Ozturk M. Glycyrrhiza glabra (Licorice) in Turkmenistan: Medicinal and Biological Aspects. *Plant and Human Health*. 2019;3:23–36. DOI: 10.1007/978-3-030-04408-4_2.
5. Регистр лекарственных средств России РЛС. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/> Ссылка активна на 18.06.2020.

REFERENCE

1. Shashkina M. Ja., Shashkin P. N., Sergeev A. V. Chemical and medicobiological properties of chaga (*Inonotus obliquus*). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2006;40(10):37–44. (In Russ.).
2. Shivrina A. N., Lovyagina E. V., Platonova E. G. Chaga and its therapeutic use in stage IV cancer. Leningrad: *Medgiz*; 1959. 55–61 p. (In Russ.).
3. Shashkina M. Ya., Shashkin P. N., Sergeev A. B., Goryainova L. K. Chaga, Chagovit, Chagalyux in medical and preventive practice. Moscow: *GU RONC, OAO «Holding «EDAS»*; 2009. 66 p. (In Russ.).
4. Pleskanovskaya S. A., Mamedova M. A., Ashiraliyeva M. A., Altay V., Ozturk M. Glycyrrhiza glabra (Licorice) in Turkmenistan: Medicinal and Biological Aspects. *Plant and Human Health*. 2019;3:23–36. DOI: 10.1007/978-3-030-04408-4_2.
5. Register of medicinal products of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> Accessed 18.06.2020. (In Russ.).

Влияние условий экстракции на качественный состав извлечений из травы тимьяна Маршалла

А. С. Шереметьева^{1*}, А. В. Фролкина¹, Н. А. Дурнова¹

1 – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации ((СГМУ им. В. И. Разумовского), 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

*Контактное лицо: Шереметьева Анна С. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Effect of Extraction Conditions on the Qualitative Composition of Herb Extracts *Thymus Marshallianus*

Anna S. Sheremetyeva^{1*}, Anastasia V. Frolkova¹, Natalia A. Durnova¹

1 – Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

*Corresponding author: Anna S. Sheremetyeva. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Изучение новых лекарственных растений является одной из задач фармакогнозии. При этом особое значение имеют дикорастущие лекарственные растения, изучение которых позволит использовать их как в виде лекарственного растительного сырья, так и для получения лекарственных препаратов.

С этой точки зрения перспективным является нефармакопейный вид тимьян Маршалла (*Thymus marshallianus* Willd.), т. к. он обладает сопоставимой биологической активностью с официальным видом – тимьяном ползучим (*Thymus serpyllum* L.) [1], но в отличие от него имеет ресурсное значение в регионе [2]. Известно, что технология экстракции, в т. ч. химическая природа экстрагента, влияют на качественный состав извлечений из растительного сырья [3]. Ранее спиртовой экстракт тимьяна Маршалла показал антимикробную активность [4], но его качественный состав изучен не был.

Цель исследования – определение качественного состава спиртового экстракта тимьяна Маршалла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – трава тимьяна Маршалла, которую собирали вручную в г. Саратов на Лысой горе в фазе цветения. Определение вида проводилось по ключу В.Н. Гладковой и Ю.Л. Меницкого во «Флоре европейской части СССР» [5]. Сырьё высушивали и измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм.

Экстракт готовили по запатентованной [6] и используемой ранее методике [4]. Наличие флавоноидов, сердечных гликозидов, дубильных веществ, кумаринов, полисахаридов, витамина С, сапонинов и алкалоидов устанавливали с помощью групповых качественных реакций [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В ходе проведенного фитохимического анализа спиртового экстракта тимьяна Маршалла качественными групповыми реакциями, нами обнаружены:

- дубильные вещества (с 5%-ым дихроматом аммония наблюдали потемнение раствора, а со свинцом основным уксуснокислым – выпадение осадка);
- флавоноиды (с 1%-ым раствором железа (III) хлорида наблюдали чёрно-синее окрашивание);
- следы полисахаридов (с 10%-ым раствором натрия гидроксида смесь приобрела лимонно-жёлтую окраску в верхнем слое, а с концентрированной хлористоводородной кислотой наблюдали выпадение нестойкого осадка);
- тритерпеновые сапонины (при встряхивании двух пробирок с хлористоводородной кислотой (0,1 моль/л) и натрия гидроксидом (0,1 моль/л), наблюдали образование пены).

В исследуемом экстракте с помощью качественных групповых реакций не выявлены кумарины (отрицательная лактонная проба), сердечные гликозиды (отрицательная реакция Розенгейма), витамин С (отрицательная реакция с раствором йода) и алкалоиды (отрицательные реакции с 1%-ым раствором пикриновой кислоты, с 1%-ым раствором фосфомолибденовой кислоты, 1%-ым раствором кремневольфрамовой кислоты).

Результаты наших исследований спиртового экстракта тимьяна Маршалла согласуются с ранее полученными данными по изучению качественного состава биологически активных соединений в траве тимьяна Маршалла [1], которые также показали наличие в них дубильных веществ, флавоноидов, полисахаридов, тритерпеновых сапонинов и отсутствие кумаринов. Это свидетельствует о том, что применяемые условия экстракции позволяют извлечь данный комплекс биологически активных соединений. Тем не менее, остается необходимость установления количественного содержания выявленных групп биологически активных веществ для определения полноты их экстракции.

Таким образом, впервые в спиртовом экстракте, приготовленном по запатентованной методике, с помощью групповых качественных реакций обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, следы полисахаридов, тритерпеновые сапонины и не выявлены кумарины, сердечные гликозиды, витамин С, алкалоиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старчак Ю. А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: Дис. ... д. фарм. н. 2016. 470 с.
2. Шереметьева А. С., Дурнова Н. А., Березуцкий М. А. Содержание эфирных масел в траве разных видов рода тимьян (*Thymus* L.). *Бюллетень ботанического сада Саратовского государственного университета*. 2017;15(2):15–19. DOI: 10.18500/1682-1637-2017-15-2-15-19.
3. Ушанова В. М., Ченцова Л. И., Горчаковский В. К. Влияние вида экстрагента на количественный и качественный состав экстрактов, получаемых из коры хвойных. *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. 2006;49(6):82–87.
4. Шереметьева А. С., Дурнова Н. А., Райкова С. В. Исследование антимикробной активности водно-спиртового экстракта тимьяна Маршалла. *Сборник трудов седьмой научной конференции «Современные тенденции развития технологий здоровья сбережения»*. 2019. 509–514 с.
5. Федоров А. А., Меницкий Ю. Л. Флора европейской части СССР. Л.: Наука; 1978. 259 с.
6. Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Дурнова Н. А., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б. Средство, обладающее противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. Патент РФ № 2519769. Заявл. 21.03.2013. Опубл. 20.06.2014. Бюл. № 17.
7. Коренская И. М., Ивановская Н. П., Колосова О. А., Мальцева А. А. Фитохимический анализ и стандартизация лекарственного растительного сырья. Учебно-методическое пособие. Воронеж: Издательский дом ВГУ; 2017. 78 с.

REFERENCE

1. Starchak Y. A. Pharmacognostic study of plants of the genus thymus (*Thymus* L.) as a promising source of phytopreparations. The dissertation [dissertation]. 2016. 470 p. (In Russ.).
2. Sheremetyeva A. S., Durnova N. A., Berезutsky M. A. Essential oils level in herbs of different species of thyme (*Thymus* L.). *Byulleten' botanicheskogo sada Saratovskogo gosudarstvennogo universiteta*. = *Bulletin of Botanic Garden of Saratov State University*. 2017;15(2):15–19. (In Russ.). DOI: 10.18500/1682-1637-2017-15-2-15-19.
3. Ushanova V. M., Chentsova L. I., Gorchakovskiy V. K. The influence of the type of extractant on the quantitative and qualitative composition of extracts obtained from the bark of conifers. *Proceedings of higher educational institutions. Himiya i himicheskaya tekhnologiya* = *Chemistry and chemical technology*. 2006;49(6):82–87. (In Russ.).
4. Sheremetyeva A. S., Durnova N. A., Raikova S. V. Research of antimicrobial activity water-alcohol extract *thymus Marchallianus*. *Sbornik trudov sed'moj nauchnoj konferencii «sovremennye tendencii razvitiya tekhnologii zdorov'e sberezheniya»*. 2019. 509–514 p. (In Russ.).
5. Fedorov A. A., Menitsky Yu. L. Flora of the European part of the USSR. Leningrad: Nauka; 1978. 259 p. (In Russ.).
6. Polukonova N. V., Navolokin N. A., Durnova N. A., Maslyakova G. N., Bucharskaya A. B. An agent with antitumor and immunomodulatory effects. Patent RUS № 2519769. Appl. 21.03.2013. Publ. 20.06.2014. Bul. No. 17. (In Russ.).
7. Korenskaya I. M., Ivanovskaya N. P., Kolosova O. A., Maltseva A. A. Phytochemical analysis and standardization of medicinal plant materials. Study guide. Voronezh: Izdatel'skij dom VGU; 2017. 78 p. (In Russ.).

Определение суммы флавоноидов в надземной части астрагала шерстистоцветкового, произрастающего в Саратовской области

У. А. Матвиенко^{1*}, Ю. А. Фомина¹, Н. А. Дурнова¹, Н. Б. Шестопалова¹, М. А. Березуцкий¹

¹ – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации ((СГМУ им. В. И. Разумовского), 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

*Контактное лицо: Матвиенко У. А. E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

Determination of the Total of Flavonoids in the Aboveground Part of the Woolly-flowered Astragalus Growing in the Saratov Region

Uliana A. Matvienko^{1*}, Yuliya A. Fomina¹, Natalya A. Durnova¹, Nataliya B. Shestopalova¹, Mikhail A. Berezutsky¹

¹ – Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

*Corresponding author: Uliana A. Matvienko. E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

В настоящее время актуальной задачей является изучение сырьевой базы перспективных дикорастущих лекарственных растений отдельных регионов, в том числе Саратовской области с целью производства фитопрепаратов на их основе [5]. Особый интерес представляет один из видов крупного рода многолетних растений Астрагал (*Astragalus*) семейства Бобовых (Fabaceae) – Астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall.).

Надземная часть растения содержит флавоноиды (кемферол, кверцетин, нарциссин, изорамнетин, астрагалазид), тритерпены, сапонины, кумарины, дубильные вещества, полисахариды, органические кислоты, эфирные масла, витамины С, Е [2,6].

Водные и водно-спиртовые извлечения из травы астрагала обладают успокаивающим и мочегонным действием, используется при артериальной гипертензии, стенокардии, застойной сердечной недостаточности и при заболеваниях сосудистой системы почек [4]. Применяется наружно при стоматитах, гингивитах, пародонтозе [3].

Целью исследования явилось определение суммарного содержания флавоноидов в надземной части растения астрагала шерстистоцветкового, произрастающего в Саратовской области.

В качестве объекта исследования использовали воздушно-сухое сырье – трава астрагала шерстистоцветкового (*Herba Astragali dasyanthi*), заготовленное в июле 2020 года в Татищевском районе Саратовской области (станция Курдюм). Приведение сырья в стандартное состояние проведено в соответствии с ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» Государственной фармакопеи XIV издания [1].

Извлечение флавоноидов из травы астрагала, измельченной до размера частиц 1 мм, проводили путем однократной экстракции 60 % этиловым спиртом при нагревании на кипящей водяной бане в течение 60 минут с обратным холодильником (исследуемый раствор). Содержание суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции с 2%-ым спиртовым раствором алюминия хлорида при длине волны 405 нм, в пересчете на рутин. Оптическую плотность полученных растворов определяли через 40 минут на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 (Япония) в кварцевых кюветах ($l = 1$ см). В качестве раствора сравнения применяли исследуемый раствор без добавления $AlCl_3$.

Содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 25 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора СО рутина; m – масса сырья, г; m_0 – масса СО рутина, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

Влажность лекарственного растительного сырья определяли предварительно с помощью влагомера термометрического инфракрасного Sartorius MA-35 (Германия). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007.

По результатам фитохимического исследования установлено, что суммарное содержание флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового составило $0,95 \pm 0,03 \%$ ($n = 3$).

Таким образом, надземная часть Астрагала шерстистоцветкового, произрастающего в Саратовской области, является перспективным источником биологически активных веществ и может использоваться в качестве сырья при получении лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018;4:7019. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
2. Krasteva I., Benbassat N., Nikolov S. Flavonoids from genus *Astragalus* L. *Pharmacia*. 2000;47(3):20–25.
3. Лавренова Г. В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений. М.: АСТ; 2007. 796 с.
4. Махлаюк В. П. Лекарственные растения в народной медицине. М.: Нива России; 1992. 478 с.

5. Сергалиева М. У., Мажитова М. В., Самотруева М. А. Растения рода Астрагал: перспективы применения в фармации. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;2:17–31.
6. Хоронько А. Т., Глызин В. И. Флавоноиды *Astragalus dasyanthus*. *Химия природных соединений*. 1973;3:431.

REFERENCE

1. Russian Federation State Pharmacopoeia XIV ed. M.: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2018;4:7019. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.).
2. Krasteva I., Benbassat N., Nikolov S. Flavonoids from genus *Astragalus* L. *Pharmacia*. 2000;47(3):20–25.
3. Lavrenova G. V. *Complete encyclopedia of essential medicinal plants*. Moscow: AST; 2007. 796 p. (In Russ.).
4. Makhlayuk V. P. *Medicinal plants in folk medicine*. Moscow: Niva Rossii; 1992. 478 p. (In Russ.).
5. Sergaliyeva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Plants of the genus *Astragalus*: prospects of application in pharmacy. *Astrahanskij medicinskij zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2015;2:17–31. (In Russ.).
6. Khoronko A.T., Glyzin V.I. Flavonoids *Astragalus dasyanthus*. *Himiya prirodnih soedinenij = Chemistry of Natural Compounds*. 1973;3:431. (In Uzbekistan).

Determination of Heavy Metals in Herbs *Portulaca Oleracea* L. by Atomic Absorption Spectrometry

Raudas Abdulhakim Nasser^{1*}, Alexander V. Nikulin¹, Evgeniy A. Platonov¹, Olga G. Potanina¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Raudas Abdulhakim Nasser. E-mail: sldraore@yahoo.com

Определение тяжелых металлов в травах *Portulaca Oleracea* L. методом атомно-абсорбционной спектроскопии

Р. А. Насер^{1*}, А. В. Никулин¹, Е. А. Платонов¹, О. Г. Потанина¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Насер Раудас Абдулхахим. E-mail: sldraore@yahoo.com

Medical plants cannot be value by only their content of organic substances whose have biological activity but also by their inorganic constituents like metals which in turn can be both useful and poisonous.

Heavy metals considered poisonous even in small concentrations so it needed to be determined. The concentration of heavy metals in medicinal plants are determined by a complex of various factors.

Various modern physicochemical methods are used to determine the heavy metals in herbal medicinal raw materials. However, the most widespread methods are those included in developed countries pharmacopoeias, including the XIV edition of The Russian State Pharmacopoeia. These include inductively flame and electrothermal atomization atomic absorption spectrometry (ETAAS). ETAAS method fully satisfies the needs for heavy metals analysis of medicinal plant raw materials in the range of analyte concentrations from ppb to ppm. [1,5].

The aim of the work was to determine the concentration of heavy metals in medicinal plant materials (herb of *Portulaca Oleracea* L.) by ETAAS after acid decomposition of objects under microwave heating. The results (table

1) show that the concentrations of heavy metals are less than the recommended levels in pharmacopoeia and medicinal plant materials are safe to use.

Table 1. The concentrations of Ag, Cd, Pb, As in medicinal plant materials of *Portulaca Oleracea* L.

The element	Ag	Cd	Pb	As
Concentration, PPM	0.4	0.1	0.4	0.3

The results of the study have shown that *Portulaca Oleracea* L. herb contains heavy metals within acceptable limits.

REFERENCE

1. The Russian State Pharmacopoeia XIV. The Russian Federation Health Ministry. 2018;1:977–980 p. (In Russ.).
2. The Russian State Pharmacopoeia XIV. The Russian Federation Health Ministry. 2018;2:2370–2382 p. (In Russ.).
3. Reddy N., Kulkarni K. Availability of iron from some uncommon edible green leafy vegetables determined by *in vitro* method. *Nutr. Rep. Int.* 1986. 5 p.
4. Bharadwaj K. Screening of weeds for oxalic acid. *Nutr. Res. Ind.* 1988. 3 p.
5. Kenfield D., Hallock Y., Clardy J., Strobel G. Curvulin and O-methylcurvulinic acid: Phytotoxic metabolites of *Drechslera indica* which causes necrosis on purslane and spiny amaranth. *Plant Sci.* 1989. 60 p.

Classification of Mineral Pharmaceutical Raw Materials

Alexander V. Bondarev^{1*}, Elena T. Zhilyakova¹, Konstantin K. Razmakhnin²

1 – Belgorod National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, 308015, Russia

2 – Chita Division of Chinakal Institute of Mining of the Siberian Branch of the RAS, 30, Aleksandro-Zavodskaya str., Chita, 672032, Russia

*Corresponding author: Alexander V. Bondarev. E-mail: bondarev_a@bsu.edu.ru

Классификация минерального фармацевтического сырья

А. В. Бондарев^{1*}, Е. Т. Жиликова¹, К. К. Размахнин²

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

2 – Читинский филиал ФГБУН Института горного дела им. Н.А. Чинакала СО РАН, 672032, Чита, Александрово-Заводская, д. 30

*Контактное лицо: Бондарев Александр В. E-mail: bondarev_a@bsu.edu.ru

The replenishment of the nomenclature of pharmaceutical substances occurs in two ways – by the synthesis of new chemical compounds or through the processing of natural raw materials of animal, vegetable or mineral origin. In the process of purification and enrichment of mineral raw materials, medical clays are obtained, which can be used as active pharmaceutical substances for the production of enterosorbents, as auxiliary substances, as well as for vulnerosorption.

Currently, one pharmaceutical substance is registered in Russia based on mineral pharmaceutical raw materials – “Diocetahedral Smectite” [1]. In addition to the smectite group, the mineral resource base of Russia has effective sorption substances that meet pharmaceutical requirements.

One of the main problems in the use of sorption substances is the lack of classification of potential medicinal mineral raw materials in Russia [2]. Based on the data studied earlier, as well as in accordance with the systematics approved by the International Mineralogical Association, we have proposed a classification of medicinal mineral raw materials. The classification is based on structural-group and chemical mineral characteristics. The data are presented in Table 1.

We have identified four types of mineral pharmaceutical raw materials that can be recommended for use in medicine and pharmacy. The basic mineral and the form of connection of its structural units were taken as a basis. A subclass of Phyllosilicates (Layered/Sheet Silicates) and a subclass of Tectosilicates (Frame Silicates) are distinguished. Phyllosilicates include Layered Silicates with a rigid structural cell (a representative is Kaolinite Clays), Layered Silicates with an expanding structural cell (a representative is Montmorillonite Clay), and Layered Banded Silicates (a representative is Palygorskite Clay). These types of clays have macro- and mesoporosity and ion-exchange capacity.

Phyllosilicates have high specific surface area, have ion-exchange ability, stabilize the mucous barrier of the gastrointestinal tract, bind toxins in all parts of the gastrointestinal tract. The pharmacological action of phyllosilicate-based medical clays is antidiarrheal, adsorptive, enveloping and gastroprotective. Medical clays are mixed-porous formations, in the structure of which there are micro-, meso- and macropores. The atomic structure of medical clays is composed of two units: Octahedra and Tetrahedrons. The Octahedron consists of two lay-

Table 1. Classification of mineral pharmaceutical raw materials

Section	Minerals and Analogues			
Category	Minerals			
Class	Silicates			
Subclass	Phyllosilicates (Layered Silicates)			Tectosilicates (Frame Silicates)
Group	Palygorskite	Smectite	Kaolinite	Clinoptilolite
Mineral	Palygorskite	Smectite	Kaolinite	Clinoptilolite
Name of mineral pharmaceutical raw materials	Palygorskite Clay	Smectite Clay	Kaolinite Clay	Clinoptilolite Clay
Synonymous name	Attapulgit Clay	Smectite Diocetahedral, Smectite Clay, Bentonite clay, Montmorillonite Clay, Fuller's Earth	White Clay	Zeolite

ers of close-packed Oxygen or Hydroxyl groups, in which the Aluminum, Iron, or Magnesium atoms are arranged in octahedral coordination. In each silicon-oxygen Tetrahedron, the silicon atom is equally distant from the four Oxygen or Hydroxyl groups arranged in a tetrahedral-like arrangement with a silicon atom in the center to balance the structure.

Zeolites, which combine the properties of an absorbent and an adsorbent and a "Molecular Sieve" due to their porous structure, are promising mineral raw materials. Zeolites belong to the group of Tectosilicates (Frame Silicates). The use of Clinoptilolite Zeolite is currently being considered as an enterosorbent. Clinoptilolite is a natural Zeolite that combines the properties of a sorbent and is a source of macro- and microelements.

Clinoptilolite has an open frame continuous structure with internal cavities and channels connecting them. Clinoptilolite can be regarded as a spatial inorganic polymer consisting of aluminosilicate Tetrahedra. When replacing tetravalent Silicon in the tetrahedron with trivalent Aluminum, one extra valence appears. To compensate for the negative charge, the tetrahedron forms bonds with alkali metal cations: Potassium, Sodium, Calcium, Magnesium and others. At the next level of structure, the tetrahedra of Zeolites are combined into rings of four, six, eight or more tetrahedra. The pore volume in zeolites exceeds half the volume of the crys-

tal. The effective pore diameter of Zeolites is in the range 0.26–0.8 nm. The pores are filled with Zeolite water molecules. High-silicon zeolites with a high Silicon-to-Aluminum ratio have the maximum absorption effect. With an increase in this ratio, the porosity increases and the diameter of the inlet windows increases. Zeolites are monoporous sorbents. Of the three types of pores, Zeolites have only micropores. The crystalline structure ensures the constancy of the physicochemical structure and pore size and suggests the use of zeolites as adsorbents and molecular sieves. By changing the cationic composition of the zeolite or the composition of adsorbed molecules in the pores, one can modify its physicochemical properties.

Thus, the types of mineralogical raw materials for pharmaceutical technology have been studied and its classification has been presented. It has been established that at present it is necessary to consider four potential Medical Clays: Palygorskite, Montmorillonite, Kaolinite and Clinoptilolite.

REFERENCE

1. The State Register of Medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed 21.09.2020.
2. Bondarev A., Zhilyakova E., Bondareva N., Fadeeva D. Classification and Systematics of Medical Clay. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019;7:44–46.

Разработка лекарственной формы на основе шрота плодов калины

З. А. Кадилаева^{1*}, Э. Ф. Степанова¹

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПМФИ, филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

*Контактное лицо: Кадилаева Заира А. E-mail: zairakadilaeva@yandex.ru

Development of Medicinal Forms on the Basis of Meal of Fruit Viburnum

Zaira A. Kadilaeva^{1*}, Eleonora F. Stepanova¹

1 – Piatigorsk medico-pharmaceutical research institute-branch GBOU HPE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of health of Russia, 11, Kalinina avenue, Pyatigorsk, 357532, Russia

*Corresponding author: Zaira A. Kadilaeva. E-mail: zairakadilaeva@yandex.ru

Поиск новых источников получения эффективных биологически активных веществ (БАВ) природного происхождения остается одной из важнейших проблем отечественного здравоохранения. В целях рационального использования природного сырья основной акцент делается на разработку и внедрение новых конкурентоспособных наукоемких безопасных технологий, а также поиске новых источников получения БАВ из отходов лекарственного растительного сырья. С нашей точки зрения таким «кладом» может быть калина обыкновенная.

Малоотходные технологии, делают обоснованную «ставку» на использовании промежуточных продуктов технологической схемы, и особенно «конечного» – шрота. В этом отношении убедительной моделью является калина обыкновенная. Выбор настоящего объекта объясняется наличием гарантированной сырьевой базы в России и в Дагестане.

В настоящее время отсутствуют какие-либо лекарственные препараты из калины обыкновенной, за исключением сиропа, производимого в «ВИФИТЕХ» (Россия, Москва).

Химический состав плодов калины достаточно хорошо изучен и очень богат. Плоды калины богаты витаминами, особенно – аскорбиновой кислотой (в 100 г – 119 % суточной нормы), витамином К (соответственно – 83 %), бета-каротином (38 %) и витамином Е (13 %); макро- и микроэлементами. Плоды калины отличаются высоким содержанием фитостеролов, глюкозы, дубильных веществ [1].

Сироп плодов калины на производстве «ВИФИТЕХ» получают из сока калины, в свою очередь, получаемого холодным отжимом, следовательно, плоды не подвергаются термической обработке и на выходе из технологического цикла содержат достаточное количество ценных БАВ.

После отжима сока, шрот представляет собой смесь из не измельченных косточек и кожицы, который высушивали, измельчали и получали спирто-водное извлечение методом перколяции (экстракция 70 % этиловым спиртом) [2].

Процесс проводили следующим образом: измельченный материал, предварительно смоченный и пропитанный экстрагентом, помещали в перколятор и вели перколяцию до получения 85 объемных частей вытяжки из каждой 100 весовых частей материала. Затем под перколятор подставляли другой приемник и продолжали извлечение до полного истощения материала. Это второе извлечение выпаривали в вакууме при температуре 50–60 °С до получения густоватой массы (15 объемных частей), которую далее смешивали с первым извлечением, и, наконец, прибавляли столько чистого экстрагента, чтобы получилось 100 объемных частей жидкого экстракта [3].

Полученный жидкий экстракт оставляли отстаиваться в течение нескольких дней при температуре не выше 8 °С (в присутствии адсорбентов), после чего фильтровали (центрифугирование не давало большей степени очистки от балласта). Отстаивание в течение 2 суток (в нашем случае достаточно, так как более длительное время не давало большего по массе осадка) при пониженной температуре и добавление адсорбентов преследуют цель максимальной очистки экстракта от балластных веществ. После такой операции жидкие экстракты становятся более устойчивыми к колебаниям температуры во время хранения и транспортирования и, дальнейшей переработки.

Стандартизацию полученного жидкого экстракта из шрота плодов калины обыкновенной проводили следующим образом:

1. Качественный анализ (подлинность). При разведении препарата водой (1:10) выпадал оранжевый осадок, который отфильтровывают. К одной части фильтрата прибавляют 1 каплю раствора хлорида окисного железа; появлялось зеленое окрашивание; к другой части фильтрата прибавляют 1 каплю раствора аммиака; появлялось красное окрашивание.
2. Количественное определение. 5 мл препарата помещали в мерную колбу емкостью 50 мл и доводили объем раствора 70 % спиртом до метки. 5 мл полученного раствора помещали в колбу

емкостью 1 л, прибавляют пипеткой 10 мл раствора индигокармина и 750 мл воды, перемешивали и титровали 0,1 Н раствором перманганата калия до перехода синего окрашивания раствора через сине-зеленое в золотисто-желтое. Параллельно проводили контрольный опыт. 1 мл 0,1 Н раствора перманганата калия соответствовал 0,004157 г дубильных веществ, которых в препарате должно быть не менее 3 %.

3. Цвет – красно-бурого цвета; запах экстракта – своеобразного запаха, горького вкуса.
4. Опалесценция – отсутствует, следовательно, образования осадка при хранении маловероятно.
5. Спирт этиловый. Для спиртосодержащих экстрактов проводили определение спирта этилового в соответствии с требованиями ОФС «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах». Концентрация этанола 62–63 %.
6. Тяжелые металлы. Жидкий экстракт выдерживал требования по содержанию тяжелых металлов – не более 0,01 %. Определение проводили в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы».
7. Сухой остаток. Проводили определение сухого остатка по следующей методике: 5,0 мл жидкого экстракта помещали во взвешенный бюкс, выпаривали на водяной бане и сушили 3 часа при $(102,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$, затем охлаждали в эксикаторе в течение 30 мин и взвешивали. Сухой остаток не менее 11 %.

Дальнейшая переработка вытяжки сводилась к получению густого экстракта путем избавления от экстрагента до остаточной влажности 25 % (упаривание под вакуумом). Использовали данный метод для снижения температуры процесса выпаривания термически нестойких извлечений (в нашем случае – витаминов).

Сгущение проводили выпариванием в вакуум-аппарате при 50–60 °C и давлении 600–650 мм рт. ст. до надлежащей густоты. Так как сгущалась спиртовая вытяжка, то вначале отгоняли этанол, не включая вакуум, и лишь после отгона его основного количества включали вакуум.

Стандартизацию полученного густого экстракта из шрота плодов калины обыкновенной проводили по тем же показателям, что и жидкий экстракт. Содержание тяжелых металлов не должно быть более 0,01 %, но не в 1 мл, а в 1 г.

Далее, из густого экстракта планируем получение мягких лекарственных форм, а именно, геля для наружного применения противовоспалительного и ранозаживляющего действия и косметический крем, обладающий увлажняющим витаминизирующим действием. Конструирование последних, будет проведено по традиционной схеме, которая начнется с выбора вспомогательных веществ по всем принципам биофармации на основе методов *in vitro*. С нашей точки зрения, разрабатываемые лекарственные формы

расширят ассортимент отечественных гелей и косметических кремов, полученных с использованием малоотходных технологий и, следовательно, доступных для широких слоев населения, при сохранении эффектов комплекса БАВ калины обыкновенной – кладеза витаминов, фитостеролов, дубильных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленовская Л., Лесиовская Е. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 4: Семейства *Caprifoliaceae* – *Lobeliaceae*. СПб.; 2009. 630 с.
2. Сорокопудов В. Н., Алдошкин И. С., Колесников Д. А. Элементный состав плодов и семян некоторых видов и сортов калины в условиях юго-запада Среднерусской возвышенности. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*. 2012;21-1(140):132–134.
3. ГФ-XIV. ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты».

REFERENCE

1. Belenovskaya L., Lesiovskaya E. Plant resources of Russia. Wild-growing flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 4: Families *Caprifoliaceae* – *Lobeliaceae*. SPb.; 2009. 630 p.
2. Sorokopudov V. N., Aldoshkin I. S., Kolesnikov D. A. Elemental composition of fruits and seeds of some types and varieties of viburnum in the South-West of the Central Russian upland. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki* = *Belgorod State University Scientific Bulletin*. 2012;21-1(140):132–134.
3. GF-XIV. OFS.1.4.1.0021.15 "Extracts".

Сравнительный фармакогностический анализ плодов боярышника (*fructus Crataegi*) различных фирм производителей

Е. В. Гришанина¹, А. А. Фролова¹, Н. А. Дурнова^{1*}

1 – ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

*Контактное лицо: Дурнова Н. А. E-mail: ndurnova@mail.ru

Comparative Pharmacognostic Analysis of Hawthorn Fruit (*Fructus Crataegi*) of Various Manufacturers

Elena V. Grishanina¹, Alisa A. Frolova¹, Natal'ya A. Durnova^{1*}

1 – Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, B. Kazachya str., 410012, Russia

*Corresponding author: Natal'ya A. Durnova. E-mail: ndurnova@mail.ru

В плодах боярышника накапливается большое количество биологически активных веществ (флавоноиды, дубильные вещества, каротиноиды, органические кислоты, сапонины, пектины). Благодаря такому богатому составу, плоды боярышника обладают комплексным кардиотоническим, антиаритмическим и гипотензивным действием [1, 5, 6]. Из плодов боярышника готовят настои, настойки, отвары, а также экстракты, на основе которых фармацевтическая промышленность выпускает комбинированные препараты «Кардиовален» и «Кратал» [4]. В аптечном сырье (*fructus Crataegi*) производители используют 12 официальных видов рода Боярышник (*Crataegus*), при этом преимущественно те, которые произрастают в конкретном регионе. Содержание биологически активных веществ в сырье, собранном в различных условиях (в разных регионах, в разные годы), может существенно различаться. В связи с этим актуальным является сравнительный фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья (ЛРС) «Боярышника плоды» производства различных фирм.

Целью исследования является проведение сравнительного фармакогностического анализа образцов аптечного сырья *fructus Crataegi* различных фирм-производителей.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились приобретенные в аптечных организациях образцы лекарственного растительного сырья *fructus Crataegi* трех фирм-производителей: АО «Красногорсклексредства», ПКФ «Фитофарм», ООО «АЛСУ». Макроскопический и микроскопический анализ проводили в соответствии с методикой ОФС.1.5.1.0007.15 «Плоды» Государственной Фармакопеи XIV издания [2, 3]; фитохимический анализ проводили в соответствии с методическим пособием «Химический анализ ле-

карственных средств» и ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды»; определение влажности проводили в соответствии с ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»; анализ упаковки и маркировки проводили в соответствии с ОФС.1.1.0019.15 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ФЗ от 27.12.2018 № 61 «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ 17768-90 «Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение», ГОСТ 6077-80 «Сырье лекарственное растительное. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение», Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 № 299 (ред. от 08.09.2020); количественное содержание флавоноидов проводили в соответствии с ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате макроскопического и микроскопического анализа было установлено наличие характерных диагностических признаков, регламентированных ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды» во всех исследуемых образцах, что позволило сделать вывод, что сырье соответствует требованиям нормативной документации по показателю «Подлинность», так же было выявлено, что производители используют различные виды рода Боярышник, установленные ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды».

В отношении показателя «Доброкачественность» ЛРС было проведено несколько анализов. Анализ содержания примесей показал, что в сырье содержатся только допустимые примеси, регламентированные ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды». В ходе фитохимического анализа было выявлено наличие всех заявленных биологически активных веществ

во всех образцах сырья, за исключением образца ООО «АЛСУ», в котором не было обнаружено сапонинов. При анализе упаковки и маркировки заявленных образцов цельного сырья было выявлено, что образцы АО «Красногорсклексредства» и ПКФ «Фитофарм» соответствуют требованиям ГФ XIV издания. Сырье ООО «АЛСУ» относится к БАД, что заявлено на упаковке. Однако выявлено его несоответствие требованиям по показателю «Маркировка», так как на упаковке отсутствует установленная нормативной документацией надпись: «БАД, не является лекарственным средством». По показателю «Влажность» были получены следующие результаты: АО «Красногорсклексредства» – 6,05 %, ПКФ «Фитофарм» – 6,02 %, ООО «Фирма КИМА» – 5,65 %, т. е. все исследуемые образцы соответствуют установленному ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды» предельно допустимому значению – не более 14 %. По результатам количественного определения флавоноидов с помощью УФ-спектрофотометрии были установлены следующие значения: сырье АО «Красногорсклексредства» – 0,18 % содержание суммы флавоноидов, ООО «АЛСУ» – 0,20 %, ПКФ «Фитофарм» – 0,44 %, что соответствует установленному ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды» показателю – не менее 0,12 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном фармакогностическом анализе аптечного сырья производителей АО «Красногорсклексредства» и ПКФ «ФитоФарм» было установлено, что все исследуемые образцы соответствуют требованиям ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды» по показателям «Подлинность», «Доброкачественность», «Упаковка и маркировка». Плоды фирмы ООО «АЛСУ» не соответствуют нормативной документации по двум показателям: «Доброкачественность» (в них отсутствуют сапонины), «Упаковка и маркировка» (отсутствует надпись: «БАД, не является лекарственным средством»). По результатам количественного содержания суммы флавоноидов было выявлено, что наибольшее их количество содержится в образце ПКФ «Фитофарм», а наименьшее – у производителя АО «Красногорсклексредства», что может быть обусловлено тем, что производители используют различные виды рода Боярышник, применяемые в официальной медицине, а также различными условиями произрастания этих видов, что существенно влияет на накопление действующих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклыкова О. Б., Сизова Ж. М., Ших Е. В. Возможности применения стандартизованного экстракта боярышника в коррекции нарушений сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2009;54(1-2):47–52.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. Москва. 2018. Том 2. 1447 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. Москва, 2018. Том 4. 1831 с.

4. Кароматов И. Д., Давлатова М. С., Амонов М. К. Перспективы применения в кардиологической и общеврачебной практике лекарственного растения боярышник. *Биология и интегративная медицина*. 2017;1:251–276.
5. Корейская И. М., Ивановская Н. П. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие флавоноиды, кумарины, хромоны. Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета; 2007. 81 с.
6. Нечаев А. А. Боярышники Российского Дальнего Востока: видовой состав, распространение, ресурсы. *Плодоводство, семеноводство, интродукция древесных растений*. 2016;XIX(1):61–68.

REFERENCE

1. Baklykova O. B., Sizova Z. M., Shikh E. V. Possible Use of Standardized Crataegus sanguinea Extract in Correction of Cardiac Rhythm Impairment in Patients with Chronic Heart Failure. *Antibiotiki i Himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(1-2):47–52. (In Russ.).
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV. Moscow. 2018. Vol. 2. 1447 p. (In Russ.).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV. Moscow, 2018. Vol. 4. 1831 p. (In Russ.).
4. Karomatov, I. D., Davlatova M. S., Amonov M. K. The prospects of application in cardiological and all-medical practice of the simple the hawthorn (the review of literature). *Biologiya i integrativnaya medicina*. 2017;1:251–276. (In Uzbekistan).
5. Koreyskaya I. M., Ivanovskaya N. P. Medicinal plants and medicinal plant raw materials containing flavonoids, coumarins, and chromones. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskij centr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta; 2007. 81 p.
6. Nechaev A. A. Hawthorns of the Russian Far East: species composition, distribution, resources. *Plodovodstvo, semenovodstvo, introdukcija drevesnyh rastenij*. 2016;XIX(1):61–68.

Стабилизация трутневого расплода адсорбцией

Д. В. Митрофанов^{1*}, Н. В. Будникова¹

1 – ФГБНУ «Федеральный научный центр пчеловодства» (ФГБНУ «ФНЦ пчеловодства»), 391110, Россия, Рязанская область, г. Рыбное, ул. Почтовая, 22

*Контактное лицо: Митрофанов Дмитрий Викторович. E-mail: dima-motrofanoff2012@yandex.ru

Stabilization of Drone Brood by Adsorption

Dmitriy V. Mitrofanov^{1*}, Natalya V. Budnikova¹

1 – Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Beekeeping", 22, Pochtovaya str., Rybnoe, Ryazan region, 391110, Russia

*Corresponding author: Dmitriy V. Mitrofanov. E-mail: dima-motrofanoff2012@yandex.ru

По содержанию белков, жирных кислот, макро- и микроэлементов, сульфгидрильных групп, гормонов трутневый расплод превосходит маточное молочко [2]. Высокая влажность, низкая антимикробная активность, а также содержание ферментов, ненасыщенных соединений и других биологически активных приводит к быстрой порче нативного гомогената трутневого расплода, следствием чего является необходимость его стабилизации.

Препарат Апиларнил, на основе трутневых личинок и содержимого трутневых сотов разработанный Н. В. Илиешиу, стабилизируют путём высушивания в вакууме [3]. Существует препарат Билар-1, получаемый высушиванием замороженной пасты трутневых личинок [4]. Н.В. Будниковой [1] разработаны способы стабилизации трутневого расплода при помощи мёда, спирта. Адсорбция является перспективным способом стабилизации трутневого расплода [2]. В адсорбированном трутневом расплоде сохранность биологически активных веществ лучше, чем в лиофилизированном [1].

Целью исследований является поиск оптимального адсорбента, в наибольшей мере способствующего сохранению пищевой и биологической ценности трутневого расплода. В настоящей работе представлены материалы изучения динамики изменения физико-химических показателей в процессе хранения в течение 6 месяцев гомогената трутневого расплода при стабилизации методом адсорбции с использованием трёх вариантов адсорбентов, отличающихся соотношением углеводных компонентов.

В процессе выполнения работы были заготовлены и проанализированы образцы нативного, сырого адсорбированного и сухого адсорбированного трутневого расплода с применением трёх адсорбентов. Гомогенизацию проводили прессованием сота с расплодом и последующим фильтрованием гомогената, адсорбцию – растиранием гомогената трутневого расплода с адсорбентом до однородной консистенции. Сушку сырого адсорбированного расплода проводили в вакууме, при температуре не более 34 °С.

Адсорбент 1 состоит из 96 частей лактозы и 4 частей глюкозы, адсорбент 2 из лактозы и глюкозы в равных количествах, а адсорбент 3 помимо смеси сахаров содержит хитин-хитозан-меланиновый комплекс. Хранение нативного гомогената и сырого адсорбиро-

ванного трутневого расплода осуществлялось в морозильной камере при температуре –20 – –25 °С, а сухого адсорбированного трутневого расплода в холодильнике при температуре +2 – +6 °С в течение 6 месяцев. Образцы хранились во флаконах тёмного стекла с пластиковыми крышками, залитыми воском для сохранения герметичности. Сырой адсорбированный трутневый расплод с применением перечисленных адсорбентов требует хранения при отрицательной температуре и не имеет существенных преимуществ перед нативным гомогенатом, по этой причине его хранение и применение в качестве самостоятельного продукта признано нами нецелесообразным и данные по нему не приводятся. В процессе хранения значительных изменений органолептических свойств образцов не произошло.

Влажность нативного гомогената при хранении уменьшилась на 1,7 %, окисляемость возросла на 6 с., что говорит об интенсивном окислении непредельных соединений. Водородный показатель уменьшился на 0,17 единицы. Массовая доля деценовых кислот составила 88,4 % от исходного. Свободная кислотность увеличилась до 128 % от исходного, содержание пролина снизилось до 85,7 % от исходного значения. Кислотное число составило 67,3 %, от исходного показателя.

Влажность адсорбированного трутневого расплода с применением адсорбента 1 при хранении увеличилась на 1,22 %, окисляемость возросла на 0,7 с. Водородный показатель уменьшился на 0,03 единицы. Массовая доля деценовых кислот составила 81,4 % от исходного. Свободная кислотность увеличилась до 136,4 % от исходного, содержание пролина снизилось до 98,9 % от исходного значения. Кислотное число составило 205,2 %, от исходного показателя.

Влажность сухого адсорбированного трутневого расплода с применением адсорбента 2 при хранении увеличилась на 0,8 %, окисляемость возросла на 0,3 с. Водородный показатель возрос на 0,02 единицы. Массовая доля деценовых кислот составила 86,6 % от исходного. Свободная кислотность увеличилась до 184,9 % от исходного, содержание пролина снизилось до 93,4 % от исходного значения. Кислотное число составило 276,5 % от исходного показателя.

Влажность сухого адсорбированного трутневого расплода с применением адсорбента 3 при хране-

нии увеличилась на 1 %, окисляемость возросла на 3 с. Водородный показатель возрос на 0,2 единицы. Массовая доля деценовых кислот составила 74,1 % от исходного. Свободная кислотность увеличилась до 183,2 % от исходного, содержание пролина снизилось до 93,7 % от исходного значения. Кислотное число составило 194 % от исходного.

В процессе хранения влажность трутнёвого расплода изменилась меньше всего при использовании адсорбента 2, больше всего – при использовании адсорбента 1. Наименьшие изменения показателя окисляемости, водородного показателя и массовой доли деценовых кислот отмечены при использовании адсорбента 2. При использовании адсорбента 2 наблюдается наибольший рост свободной кислотности, при использовании адсорбента 1 – наименьший. Пролин лучше всего сохраняется при использовании адсорбента 1, хуже всего – при использовании адсорбента 2. Наименьшим изменениям подверглось кислотное число в трутнёвом расплоде адсорбированном с применением адсорбента 3, сильнее всего кислотное число выросло при использовании адсорбента 2.

Таким образом, по причине резких изменений свободной кислотности и кислотного числа, а также неудовлетворительных технологических характеристик адсорбент 2 был признан неперспективным. Адсорбент 3 показал хорошую сохранность большинства показателей. Кроме того, входящий в состав адсорбента хитин-хитозан-меланиновый комплекс интересен

как биологически активный компонент, позволяющий добиться большей активности и более широкого спектра действия продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будникова Н. В. Совершенствование технологии производства и хранения трутневого расплода медоносных пчёл: Дис. ... канд. с.-х. наук. Рыбное; 2011.
2. Бурмистрова Л. А. Физико-химический анализ и биохимическая оценка биологической активности трутневого расплода: Дис. ... канд. биол. наук. Рыбное; 1999.
3. Илиешу Н. В., Кравченко М. Применение драже Апиларнил и Апиларнилпроп в качестве натуральных тонических и трофических продуктов пчеловодства в терапевтических витализирующих целях. XXIX международный конгресс по пчеловодству. Бухарест: *Апимондия*; 1983. 394–398 с.
4. Прохода И. А. Материалы международной конференции Пчеловодство – XXI век. Пчеловодство, апитерапия и качество жизни. М.: *Пищепромиздат*; 2010. 191–193 с.

REFERENCE

1. Budnikova N. V. Improvement of the technology of production and storage of drone brood of honey bees [dissertation]. Rybnoe; 2011.
2. Burmistrova L. A. Physicochemical analysis and biochemical assessment of the biological activity of drone brood [dissertation]. Rybnoe; 1999.
3. Ilieshiu N. V. The use of Apilarnil and Apilarnilprop pills as natural tonic and trophic beekeeping products for therapeutic vitalizing purposes. XXIX International Beekeeping Congress. Bucharest: *Apimondiya*; 1983. 394–398 p.
4. Prohoda I. A. Materials of the international conference Beekeeping – XXI century. Beekeeping, Apitherapy and Quality of Life. Moscow: *Pishchepromizdat*; 2010. 191–193 p.

Хлорорганические пестициды в продуктах пчеловодства

Н. В. Будникова^{1*}, Д. В. Митрофанов¹

¹ – ФГБНУ «Федеральный научный центр пчеловодства» (ФГБНУ «ФНЦ пчеловодства»), 391110, Россия, Рязанская область, г. Рыбное, ул. Почтовая, 22

*Контактное лицо: Будникова Наталья Валентиновна. E-mail: beenataliya7@mail.ru

Chloroorganic Pesticides in Beekeeping Products

Natalya V. Budnikova^{1*}, Dmitriy V. Mitrofanov¹

¹ – Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Beekeeping", 22, Pochtovaya str., Rybnoe, Ryazan region, 391110, Russia

*Corresponding author: Natalya V. Budnikova. E-mail: beenataliya7@mail.ru

Интенсивная химизация сельского хозяйства привела к накоплению в агроценозах значительных остатков некоторых стойких веществ, особенно ДДТ и ГХЦГ. Эти вещества и их метаболиты способны мигрировать по цепям питания и загрязнять продукты питания человека, вызывая нежелательные эффекты.

Многие страны вводят и ужесточают документы, регулирующие качество и безопасность продуктов питания, в том числе продуктов пчеловодства

Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) нормирует содержание остаточных количеств пестицидов, таких как ГХЦГ и его изомеров, ДДТ и его метаболитов, альдрин, гептахлор для меда, пыльцевой обножки, перги, прополиса и БАД на основе продуктов пчеловодства [1].

В таблице 1 представлены гигиенические требования к продуктам пчеловодства. Однако этот документ не содержит требований к воску, непосредственно контактирующему с медом, пыльцевой обножкой, маточным молочком, не учитывает специфических особенностей продуктов пчеловодства.

В прошлом столетии в результате интенсивного применения хлорорганических пестицидов (ХОП) в почву было внесено большое количество различных средств защиты растений. Попадая в почву, ХОП и продукты их распада остаются в ней на долгие годы в верхнем пахотном слое. Время сохранения зависит от влажности почвы, ее типа, кислотности (рН) и температуры и многих других факторов [2]. За счет капиллярного и гравитационного перемещения воды в почвенном слое происходит миграция хлорорганических пестицидов, таких как ДДТ и ГХЦГ. В сосудистую систему растений пестициды поступают из почвенного слоя в результате поглощения и экссудации корневой системой, накапливаясь в различных органах растений.

Вероятность интоксикации медоносной пчелы химическими средствами защиты растений не ограничивается только пчелами-сборщицами [3]. В результате заноса пестицида вместе с кормовыми продуктами в гнездо медоносных пчел по причине тесной взаимосвязи особей в пчелиной семье делается возможным процесс интоксикации и внутриульевых пчел.

Таблица 1. Требования к показателям безопасности продуктов пчеловодства (ТР ТС 021/2011)

Table 1. Requirements for safety indicators of beekeeping products (TR TS 021/2011)

Наименование пестицида Pesticide name	Продукты пчеловодства Beekeeping products		
	Мёд Honey	Пыльцевая обножка Bee pollen	Маточное молочко, прополис и др. Royal jelly, propolis, etc.
	Предельно допустимые концентрации (ПДК), мг/кг Maximum permissible concentration (MPC), mg/kg		
ГХЦГ и его изомеры HCH and its isomers	Не более 0,005 No more 0,005	Не более 0,10 No more 0,005	Не более 0,10 No more 0,10
ДДТ и его метаболиты DDT and its metabolites	Не более 0,005 No more 0,005	Не более 0,10 No more 0,005	Не более 0,10 No more 0,10
Альдрин Aldrin	–	Не допускается Not allowed	Не допускается Not allowed
Гептахлор Heptachlor	–	Не допускается Not allowed	Не допускается Not allowed

Присутствие инсектицидов даже в незначительных количествах в корме медоносных пчел отрицательно влияет на пчелиные семьи. Снижается иммунитет пчелиных особей, что ведёт к развитию инфекционных болезней и становится причиной замедленного развития пчелиных семей или потери пчёл-работниц в летний период или гибель семей в зимний.

Кормовые запасы и товарная продукция загрязняются в результате поступления в гнездо нектара, загрязнённого пестицидами [3, 4].

Материалом для исследований были пробы меда, перги, воска пчелиного, пчел, которые были отобраны на пасеках Республики Адыгея.

Объектом исследований служили остатки хлорорганических пестицидов (альдрин, гептахлор, ДДТ (и его метаболиты), ГХЦГ (α , β , γ -изомеры). Определение пестицидов проводили методом ГЖХ после соответствующего экстрагирования их из пробы растворителями с последующей очисткой экстракта. Идентификация осуществлялась по времени удержания, а количественное определение – по площади пиков методом внешних стандартов.

Установлено, что содержание хлорорганических пестицидов, а именно ГХЦГ и ДДТ в продуктах пчеловодства не превышало ПДК (0,005 мг/кг). Наиболее загрязненными хлорорганическими пестицидами продуктами пчеловодства являются перга и воск пчелиный. Содержание исследуемых токсикантов колебалось от $<0,0001$ до $0,00021$ мг/кг для ГХЦГ, от $<0,0001$ до $0,00027$ мг/кг для ДДТ в перге. Наименее загрязненным является мед, в нем содержание ГХЦГ находится в пределах от $<0,00001$ до $0,00011$ мг/кг, а содержание ДДТ от $<0,0001$ до $0,00019$ мг/кг.

В воске намного больше исследуемых хлорорганических пестицидов чем в меде и перге. Также определено, что уровень загрязнения перги пестицидами почти в два раза выше аналогичного показателя для меда.

Различия в содержании пестицидов, являющихся липофильными веществами, в продуктах пчеловодства и в разных органах растений могут быть объяснены различным содержанием липофильных веществ в них. Так, воск практически – полностью состоящий из липофильных веществ, накапливает максимальное количество пестицидов. Содержание пестицидов в пыльце, которая также имеет липофильные компоненты – относительно велико. Однако, несмотря на достаточно высокое содержание отдельных инсектицидов в пыльце, насекомые способны заготавливать ее в качестве корма в виде перги. Мед практически полностью состоит из гидрофильных веществ, накапливает пестициды в минимальном количестве. По мнению различных ученых, занимающихся проблемами влияния пестицидов на организм человека, даже малые дозы могут вести к тяжелым нарушениям здоровья.

По результатам выполненных исследований показано, что уровень загрязнения пестицидами продуктов пчеловодства исчисляется тысячными долями

миллиграмма действующего вещества на килограмм продукта и не превышает ПДК, что может считаться безопасным для здоровья населения, тем не менее, это не снижает актуальности вопроса о качестве продуктов пчеловодства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011). Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902320560>.
2. Харина С. Г. Оценка воздействия пестицидов на объекты агроэкосистем Среднего Приамурья и пути оптимизации экологической ситуации территории: Дис. докт. биол. наук. Благовещенск. 2016. 316 с.
3. Илларионов А. И., Деркач А. А. Ксенобиотики в пчелах и продуктах пчеловодства. *Агрохимия*. 2008;3:85–96.
4. Пономарев А. С. Массовая гибель пчел: причины, следствия, уроки. *Пчеловодство*. 2008;9:60–63.

REFERENCES

1. *Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti pishchevoj produkcii» (TR TS 021/2011)* [Technical Regulations of the Customs Union "On food safety" (TR CU 021/2011)]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (In Russ.).
2. Kharina S. G. *Ocenka vozdejstviya pesticidov na ob"ekty agroekosistem Srednego Priamur'ya i puti optimizacii ekologicheskoy situacii territorii* [Assessment of the impact of pesticides on objects of the agroecosystem of the Middle Amur region and ways to optimize the ecological situation of the territory] [dissertation]. Blagoveshchensk. 2016. 316 p. (In Russ.).
3. Illarionov A. I., Derkach A. A. Xenobiotics in Bees and Bee Products. *Agrohimiya = Agricultural Chemistry*. 2008;3:85–96. (In Russ.).
4. Ponomarev A. S. *Massovaya gibel' pchel: prichiny, sledstviya, uroki* [Mass death of bees: causes, consequences, lessons]. *Pchelovodstvo*. 2008;9:60–63. (In Russ.).

Иммуотропные и антиоксидантные эффекты фармацевтической композиции на основе экстракта куркумы длинной (*Curcuma longa*)

А. А. Хисамова^{1*}, О. А. Гизингер¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Хисамова Анна А. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

Immune and Antioxidant Effects Pharmaceutical Composition Containing Extract *Curcuma Longa*

Anna A. Khisamova^{1*}, Oksana A. Gizinger¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Anna A.Khisamova. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

На сегодняшний день окислительный стресс находится в центре внимания исследований, в связи с возникновением иммунных нарушений и окислительного стресса при выполнении тяжелых физических нагрузок [1].

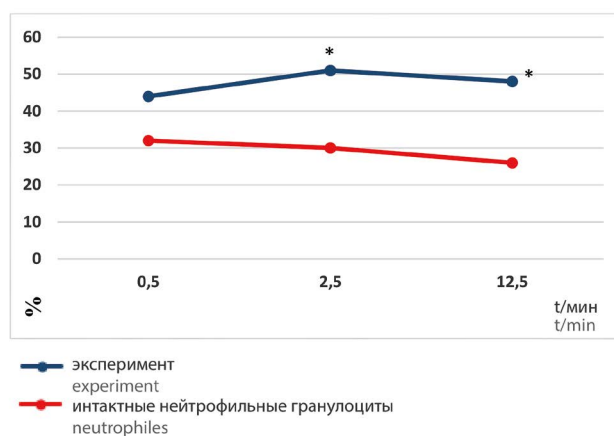
Выявление и регуляция окислительного стресса в организме важно на ранних, иногда доклинических, проявлениях различных заболеваний, для оценки степени тяжести патологического процесса, контроля эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий.

В организме человека существует два типа свободных радикалов: активные формы кислорода (АФК) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК модифицируют структуру белков, липидов, нуклеиновых кислот, нарушают структуру клеточных мембран, активируют процессы перекисного окисления липидов [2]. Что приводит к нарушению работы рецепторного аппарата клеток, нарушается межклеточное взаимодействие. Свободные радикалы вызывают дисфункцию эндотелия, нарушают синтез гормонов, способствуют выработке провоспалительных цитокинов, повреждают генетический аппарат клеток и индуцируют их апоптоз.

Целью данного исследования является повышение эффективности коррекции иммунных нарушений и окислительного стресса в условиях *in vitro* с помощью разработки фармацевтической композиции на основе экстракта куркумы длинной (*Curcuma longa*).

Нами была проведена оценка иммуотропной и антиоксидантной активности фармацевтической композиции, содержащей экстракт куркумы на модели нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и эритроцитов *in vitro*, выделенных из периферической крови крыс линии Wistar, подвергнутых ежедневной изнурительной физической нагрузке.

Динамика функционально-метаболического статуса НГ, после инкубации с раствором куркумина показана на рисунках 1–4.



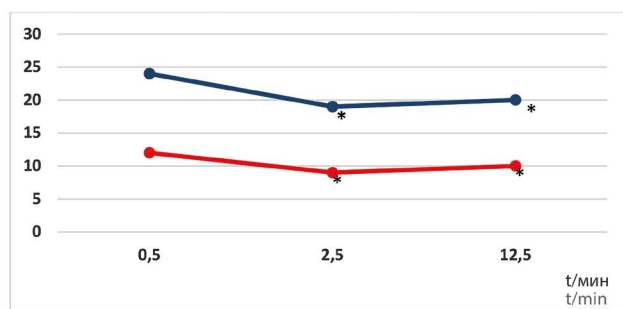
*Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой без добавления композиции

*Statistically significant ($p < 0.05$) differences with the group without the addition of the composition

Рисунок 1. Активность фагоцитоза, %

Picture 1. Phagocytosis activity, %

В ходе анализа выявлено усиление активности нейтрофильных гранулоцитов в реакциях кислород-зависимого метаболизма: НСТ-тест, активность и интенсивность реакции фагоцитоза, повышение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах крови что говорит о наличии антиоксидантного и иммуномодулирующего действия данной композиции, *in vitro*.



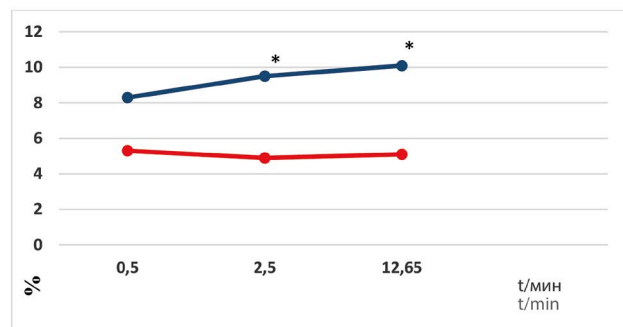
— нейтрофильные гранулоциты + композиция
neutrophils + pharmaceutical composition
— интактные нейтрофильные гранулоциты
intact neutrophils

*Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой без добавления композиции

*Statistically significant ($p < 0.05$) differences with the group without the addition of the composition

Рисунок 2. НСТ- спонтанная активность НГ сыворотки крови, %

Picture 2. NTB – spontaneous activity neutrophils in serum, %



— нейтрофильные гранулоциты + композиция
neutrophils + pharmaceutical composition
— нейтрофильные гранулоциты
neutrophils

*Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой без добавления композиции

*Statistically significant ($p < 0.05$) differences with the group without the addition of the composition

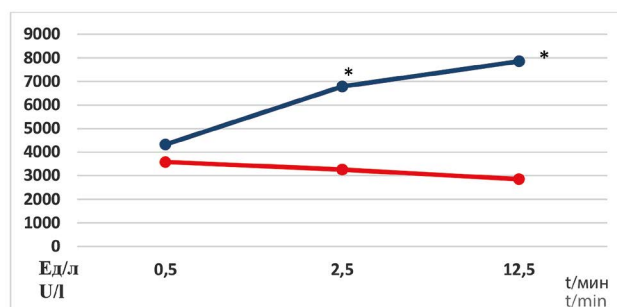
Рисунок 3. НСТ-индуцированная активность НГ сыворотки крови, %

Picture 3. NTB – induced activity of neutrophils in serum, %

Полученные данные позволяют расширить арсенал отечественных средств для лечения и профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом, получение комбинации активных веществ, которые за счет потенцирования эффекта способствуют более эффективной терапии свободно-радикального окисления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nocella C., Cammisotto V. Impairment Between Oxidant and Anti-oxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health. *Nutrients*. 2019;11(6):1353. DOI: 10.3390/nu11061353.
- Yavari A., Javadi M., Mirmiran P., Bahadoran Z. Exercise-induced oxidative stress and dietary antioxidants. *Asian J. Sports Med.* 2015;6:e24898. DOI: 10.5812/asjrm.24898.



— эритроциты + композиция
erythrocytes + pharmaceutical composition
— интактные эритроциты
intact erythrocytes

*Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой без добавления композиции

*Statistically significant ($p < 0.05$) differences with the group without the addition of the composition

Рисунок 4. Глутатионпероксидазы в эритроцитах, выделенных из периферической крови здоровых доноров *in vitro*

Picture 4. Glutathione peroxidase in erythrocytes isolated from the peripheral blood of healthy donors *in vitro*

Подходы к изучению растворимости лекарственного средства, содержащего экстракт куркумы длинной (*Curcuma longa*) и метионин

А. А. Хисамова^{1*}, О. А. Гизингер¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Хисамова Анна А. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

Biopharmaceutical Methods of Pharmaceutical Compositions Based on the Extract of Long Turmeric (*Curcuma Longa*) and Methionine

Anna A. Khisamova^{1*}, Oksana A. Gizinger¹

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Anna A. Khisamova. E-mail: khisamova.ann@gmail.com

Окислительный стресс лежит в основе цепи патогенетических реакций, которые приводят к инфекционным и не инфекционным заболеваниям [1]. Ликвидация последствий окислительного стресса и его предупреждения является одной из основных задач фармации и смежных дисциплин: физиологии, иммунологии, биохимии. Таким образом, поиск и создание новых фармацевтических композиций, восстанавливающих баланс в системе: «Перекисное окисление липидов – Антиоксидантная защита» является актуальным направлением в современной фармацевтической науке. Для контроля окислительного стресса используется терапия, получившая название «антиоксидантная», которая базируется в том числе на основе лекарственного растительного сырья.

На сегодняшний день доказано, что одной из причин неэффективности антиоксидантных препаратов является плохая растворимость и соответственно низкая биодоступность [2]. Плохая растворимость некоторых активных веществ лекарственного растительного сырья ставит перед научным сообществом задачу создания новых лекарственных форм, имеющих высокую биодоступность и, следовательно, высокую эффективность на основе экстрактов корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*).

В соответствии с поставленной целью, было разработано лекарственное средство, состав которого включал экстракт корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*), растение, обладающее выраженными антиоксидантными свойствами, с низкой растворимостью и метионин – активный биохимический метаболит, с антиоксидантными свойствами. Была изучена растворимость фармацевтических композиций на основе экстракта корневищ растения куркумы длинной с метионином и без него.

Для решения поставленной задачи, были проведены тесты на растворение в соответствии с методикой, описанной в Государственной фармакопее

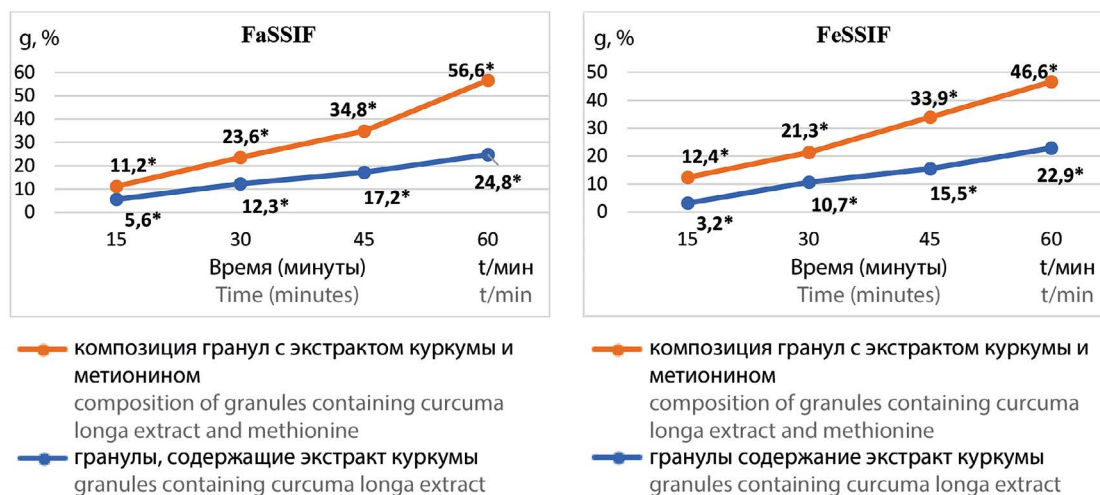
XIII издания. В качестве среды растворения использовали биорелевантные среды, моделирующие pH кишечника *in vitro* состав которых указан в таблице 1 [3].

Таблица 1. Состав биорелевантных сред

Table 1. Composition of biorelevant media

Состав, ммоль/л Composition, mMol/l	FaSSIF	FeSSIF
Натрия таурохолат (Fluka, Германия) Sodium taurocholate (Fluka, Germany)	3,0	10,0
Лецитин (AppliChem, Испания) Lecitin (AppliChem, Spain)	0,2	2,0
Кислота малеиновая (Acros, Бельгия) Maleic acid (Acros, Belgium)	19,12	55,05
NaOH (ЛенРеактив, Россия) Sodium hydroxide (LenReactiv, Russia)	34,8	81,65
NaCl (ЛенРеактив, Россия) Sodium chloride (LenReactiv, Russia)	68,62	125,5
Глицерилмоноолеат (Электрогазохим, Украина) Glyceril monooleate (Elektrogazohim, Ukraine)	–	5,0
Натрия олеат (Sigma-Aldrich, Германия) Sodium oleate (Sigma-Aldrich, Germany)	–	0,8
pH	6,5	5,8

В испытании были использованы модельные образцы гранул в капсулах с составом: метионин (Sigma, США), экстракт корневищ куркумы длинной (Bharat BAZAAR, Индия), вспомогательных веществами: глюкоза (Россия, ГОСТ 975-88), крахмал (Honeywell (Германия), поливинилпирролидон (BioChemica, Германия), поливиниловый спирт (Россия, ГОСТ 10779-78) и гра-



Примечание: * Достоверность между сравниваемыми показателями.
 Где g, % – количественное содержание вещества; t, мин – время отбора проб.
Note: * Accuracy between compared exponent.
 Where g, % – percentage drug dissolvent; t, minutes – dissolution time.

Рисунок 1. Высвобождение куркумина и метионина из лекарственной формы «гранулы» с использованием биореlevantных сред (FaSSIF и FeSSIF)

Figure 1. Release of curcumin and methionine of dosage form «granule» in biorelevant media

нул, содержащих только экстракт корневищ куркумы длинной (Bharat BAZAAR, Индия), с аналогичным составом вспомогательных веществ, которые изготавливали по методике влажного гранулирования.

Исследования содержания активных веществ в композиции проводили *in vitro* спектрофотометрическим методом (спектрофотометр СФ-56, Россия) по реакции образования руброкуркумина, (рисунки 1).

Результаты исследования показали, что включение метионина в фармацевтическую композицию, представляющую собой лекарственную форму «гранулы», которая содержит экстракт корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*), повышает ее растворимость и биодоступность. Полученные результаты делают возможным использование данной композиции в качестве лекарственного средства для терапии оксидативных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Хисамова А.А., Гизингер О.А. Экстракт куркумы длинной (*Curcuma longa*) снижает риск развития оксидативного стресса при интенсивных физических упражнениях. *Терапевт.* 2020;9:43–49.
- Wang L., Li W., Cheng D., Guo Y., Wu R., Yin R., Li S., Kuo H. C., Hudlikar R., Yang H., Buckley B., Kong A. N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020;47(2):131–144. DOI: 10.33920/MED-12-2009-04.
- Волкова Е.А., Шохин И.Е., Раменская Г.В., Савченко А.Ю. Биореlevantные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС. *Биомедицина.* 2011;1(3):133–140.

REFERENCE

- Khismova A. A., Gizinger O. A. Curcuma longa extract reduces the risk of oxidative stress during intense physical exertion. *Therapevt = General Physician.* 2020;9:43–49. DOI: 10.33920/MED-12-2009-04. (In Russ.).
- Wang L., Li W., Cheng D., Guo Y., Wu R., Yin R., Li S., Kuo H. C., Hudlikar R., Yang H., Buckley B., Kong A. N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020;47(2):131–144. DOI: 10.33920/MED-12-2009-04.
- Volkova E. A., Shohin I. E., Ramenskaya G. V., Savchenko A. U. Biorelevant dissolution media – modern tool for modelling of drugs dissolution and absorption. *Biomedicina = Journal Biomed.* 2011;1(3):133–140. (In Russ.).

Особенности экстракции флавоноидов из трехреберника продырявленного (*Tripleurospermum inodorum* (L.) Sch.Bip.) в поле ультразвука

А. А. Елапов^{1*}, И. А. Терехова¹, Н. Н. Кузнецов², А. И. Марахова¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана (МГТУ им. Баумана), 105005, Россия, г. Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5

*Контактное лицо: Елапов Александр А. E-mail: 1042190109@rudn.ru

Features of Extraction of Flavonoids from *Tripleurospermum Inodorum* (L.) Sch.Bip in Ultrasound Field

Alexander A. Elapov^{1*}, Irina A. Terekhova¹, Nikolay N. Kuznetsov², Anna I. Marakhova¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Bauman Moscow State Technical University (BMSTU, Bauman MSTU), 5, vtoraya Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia

*Corresponding author: Alexander A. Elapov. E-mail: 1042190109@rudn.ru

Проблема создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения – одна из ключевых в современной фармации и медицине. Растительные средства отличаются низкой токсичностью, широтой терапевтического действия и невысокой стоимостью. Перспективным растением для введения в официальную медицину является Трехреберник продырявленный (*Tripleurospermum inodorum* (L.) Sch.Bip.), экстракты которого обладают различной биологической активностью, такой как противовоспалительная, антимикробная, антимикотическая и др. В литературе есть сведения о применении травы Трехреберника в народной медицине [1].

Фармакологические свойства растения обусловлены, в основном, химическим профилем антиоксидантного комплекса.

Современные технологии получения биологически активных соединений из лекарственного растительного сырья направлены на сокращение технологических издержек на проведение процесса экстракции. Технологии различаются по способу и интенсивности подвода энергии для выделения активных соединений [2].

В опубликованной работе [3] рассмотрены фундаментальные механизмы и факторы, связанные с проектированием и развитием чистых, «зеленых» методов экстракции. Одним из таких методов может быть ультразвуковая экстракция, применяющаяся в фармацевтической промышленности с целью повышения выхода экстракции; увеличение выхода водной экстракции без использования органических растворителей; повышение эффективности извлечения термочувствительных компонентов.

Для оценки содержания биологически активных веществ в цветках трехреберника продырявленного использовалась методика, предложенная в [4].

В проведенном эксперименте исследовали зависимость извлечения флавоноидов Трехреберника продырявленного от концентрации этилового спирта при экстракции в поле ультразвука. Эксперимент проводился на установке УЗДН-2Т (частота 22 кГц) с термостатируемой ячейкой. Удельная мощность ультразвуковой установки (подаваемая в ячейку) составляла 24,4 кДж. Экстракцию проводили в течение 30, 60 и 90 сек. Концентрация этилового спирта составила 40 % (образцы группы А) и 70% (образцы группы Б). Результаты представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1. Выход флавоноидов при экстракции в поле ультразвука в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье

Table 1. Yield of flavonoids during extraction in ultrasound field in terms of rutin and absolutely dry raw materials

Содержание суммы флавоноидов в образцах Content of flavonoid sum in samples	Время экстракции в поле ультразвука, сек. Extraction time in ultrasound field, sec.		
	30	60	90
Образец А Sample A	1,39 %	1,90 %	4,43 %
Образец Б Sample B	2,66 %	3,26 %	3,75 %

ЛИТЕРАТУРА

- Ćavar Zeljković S., Ayaz F. A., Inceer H., Hayirlioglu-Ayaz S., Colak N. Evaluation of chemical profile and antioxidant activity of *Tripleurospermum insularum*, a new species from Turkey. *Nat Prod*

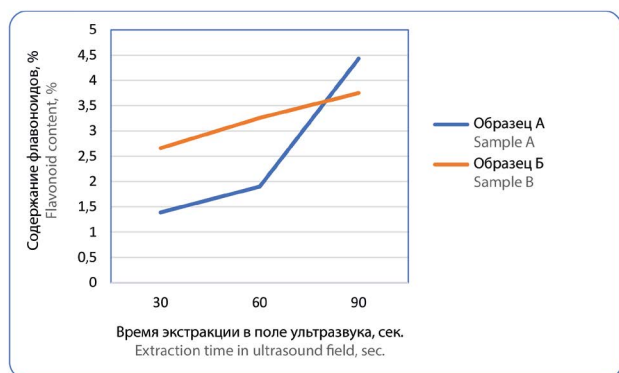


Рисунок 1. Зависимость выхода флавоноидов при экстракции в поле ультразвука

Figure 1. Dependence of flavonoid yield during extraction in ultrasound field

Res. 2015;29(3):293–296. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2014.968156>.

2. Maroun R. G., Rajha H. N., El Darra N., El Kantar S., Chacar S., Debs E. et al. Emerging technologies for the extraction of polyphenols from natural sources. B: Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications. *Elsevier*; 2018. P. 265–293.

Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128135723000087>.

3. Tiwari B. K. Ultrasound: A clean, green extraction technology. *TrAC Trends Anal Chem.* 2015;71:100–9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016599361500148X>.
4. Велиханова З. Р., Марахова А. И., Сорокина А. А. Содержание биологически активных веществ в цветках трехреберника продырявленного. *Фармация.* 2017;66(8):9–12. Доступно по: <https://pharmaciyajournal.ru/ru/25419218-2017-08-02>.

REFERENCE

1. Ćavar Zeljković S., Ayaz F. A., Inceer H., Hayirlioglu-Ayaz S., Colak N. Evaluation of chemical profile and antioxidant activity of *Tripleurospermum insularum*, a new species from Turkey. *Nat Prod Res.* 2015;29(3):293–296. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2014.968156>.
2. Maroun R. G., Rajha H. N., El Darra N., El Kantar S., Chacar S., Debs E. et al. Emerging technologies for the extraction of polyphenols from natural sources. B: Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications. *Elsevier*; 2018. P. 265–293. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128135723000087>.
3. Tiwari B. K. Ultrasound: A clean, green extraction technology. *TrAC Trends Anal Chem.* 2015;71:100–9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016599361500148X>.
4. Velikhanova Z. R., Marakhova A. I., Sorokina A. A. The content of biologically active substances in the flowers of scentless mayweed (*tripleurospermum perforatum*). *Farmaciya = Pharmacy.* 2017;66(8):9–12.

Фармацевтико-технологические исследования твердой лекарственной формы – лимонника китайского (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.) семян таблеток

Ю. А. Морозов^{1*}, Е. В. Морозова¹, И. Н. Зилфикаров^{2,3}

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова» (СОГУ), 362025, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44–46

2 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

3 – ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», 385000, Россия, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

*Контактное лицо: Морозов Юрий А. E-mail: moroz52@yandex.ru

Pharmaceuticals and Technological Studies of the Solid Dosage Forms of *Schisandra Chinensis* (*Schisandra Chinensis* (Turcz.) Baill.) Seed Tablets

Yuri A. Morozov^{1*}, Elizaveta V. Morozova¹, Ifrat N. Zilfikarov^{2,3}

1 – North Ossetian State University named after K. L. Khetagurov, 44–46, Vatulina str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362025, Russia

2 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

3 – Maykop State Technological University, 191, Pervomajskaya str., Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russia

*Corresponding author: Yuri A. Morozov. E-mail: moroz52@yandex.ru

В настоящее время актуальным остается вопрос о расширении ассортимента лекарственных форм (ЛФ) лимонника китайского. Это обусловлено, прежде всего, тем, что официальное лекарственное растительное сырье (ЛРС) лимонника китайского (семена и плоды) с давних времен используется в качестве классических растительных адаптогенов, однако современный фармацевтический рынок России располагает только традиционной настойкой из этого ЛРС [1].

При разработке состава и технологии таблетированных фитопрепаратов представляет интерес переработка исходного ЛРС с непосредственным включением его в состав таблеток, что исключает предварительное получение полупродукта – экстракта из ЛРС [2].

Целью настоящей работы является разработка оптимального состава, рациональной технологии получения и оценка качества таблеток из семян лимонника китайского.

Объектом исследований служили семена лимонника китайского и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению. Фармацевтико-технологические исследования и оценку качества полученных таблеток проводили по методикам, приведенным в ГФ РФ XIV издания с использованием соответствующего оборудования.

В результате проведенных всесторонних экспериментальных технологических, физико-химических и микробиологических исследований получены таблетки семян лимонника китайского плоскоцилиндрической формы, с риской и фаской от белого с коричневатым оттенком до светло-коричневого цвета, с характерным запахом лимонника, с вкраплениями различной интенсивности окраски или без них, диаметром 12 мм и высотой $5,8 \pm 0,4$ мм.

В состав таблеток при следующем соотношении, из расчета на 1 таблетку массой $0,800 \pm 0,016$ г вошли лимонника китайского семена – 0,200 г (ГФ РФ XIV изд., Т. IV, ФС.2.5.0082.18), микрокристаллическая целлюлоза – 0,040 г (наполнитель с проявлением связующих и скользящих свойств; NF/Ph. Eur./BP/JP), EMDEX – 0,469 г (вещество, улучшающее сыпучесть таблетуемой смеси, наполнитель; NF/Ph. Eur./BP/JP), Neusilin – 0,072 г (вещество, повышающее твердость таблеток и защищающее их от влаги; NF/Ph. Eur./BP/JP), стевиозид – 0,007 г (подсластитель; E 960, ТУ 9111-446-46473637-98), стеарил фумарат натрия – 0,004 г (лубрикант; NF/Ph. Eur./BP/JP), кроскармеллоза натрия – 0,008 г (супердизинтегрант; Ac-Di-Sol SD711 NF), а в качестве гранулирующей жидкости – вода очищенная (ГФ РФ XIV изд., Т. III, ФС.2.2.0020.18) – *quantum satis*.

Предложенная технология получения таблеток (заявка на патент РФ № 2019109748, дата публикации заявки 02.10.2020 г. Бюллетень № 28) выглядит следующим образом: измельченные семена лимонника китайского с микрокристаллической целлюлозой, а также EMDEX, Neusilin и стевиозида помещали в смеситель лабораторной многофункциональной установки и проводили сухое смешивание ингредиентов в течение 3–5 минут, затем подавали воду очищенную в достаточном количестве до получения влажной массы. Полученную массу высушивали в полочной сушилке с паровым калорифером при температуре 50 ± 5 °C до остаточной влажности 2,0–2,5 % (измерение проводили под средством влагомера весового ML-50 A&D, Япония). Высушенную таблеточную массу гранулировали на горизонтальном грануляторе универсальной установки. Полученную гранулированную массу опудривали стеарил фумаратом натрия и кроскармеллозой натрия. Таблетирование осуществлялось

с использованием ротационной таблеточной машины на 10 станций; диаметр пресс-инструмента 12,0 мм. Обеспыливание таблеток проводили при помощи сита.

Установлено, что во избежание потерь жирного и эфирного масла при измельчении семян, целесообразно измельчение проводить в присутствии метилцеллюлозы (позволяет сократить потери в массе в 4 раза). Средняя масса таблеток составила $0,814 \pm 0,016$ г (весы аналитические электронные с дискретностью 0,001 и 0,0001 Pioneer™ Ohaus Corporation, США), прочность на истирание – $99,94 \pm 0,34$ % (лабораторный идентификатор процесса истирания ООО «НПФ «НеваФарм», Россия), прочность на раздавливание – $0,81 - 1,00 \pm 0,06$ МПа (высокоточный лабораторный прибор для измерения твердости таблетки разрушением, Республика Беларусь); распадаемость – 26 минут (лабораторный идентификатор процесса распадаемости ООО «НПФ «НеваФарм», Россия), растворение – 85 ± 4 % (тестер процесса растворимости «Dissolution Tester «GUOMING» RC-6, Tianjin Guoming Medicinal Equipment Co., Ltd.). При выполнении экспериментальных исследований использовались также спектрофотометр ПЭ-5400УФ (ООО «Экохим», Россия) и стандартный образец схизандрина (ChromaDex®, CDXA-12-3424, США).

На основании результатов микроскопического анализа полученных таблеток, сделано заключение о возможности диагностирования растительного компонента – семян лимонника в рассматриваемой ЛФ. По

микробиологической чистоте таблетки отнесены к категории 3А.

Таким образом, нами разработана твердая дозированная ЛФ – таблетки, содержащие измельченные семена лимонника китайского, которые позволяют сохранять нативный комплекс природных биологически активных веществ, характеризуются удобством применения, стабильностью химического состава и нормированных показателей качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косман В. М., Пожарицкая О. Н., Шиков А. Н., Макаров В. Г. Лигнаны масляного экстракта семян лимонника китайского (*Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.)). *Химия растительного сырья*. 2014;4:131–138. DOI: 10.14258/jcprm.201404319.
2. Конюхов И. В., Чуешов В. И., Солдатов Д. П. Разработка таблеток гепатопротекторного действия с криоизмельченным растительным сырьем и силимарином. *Научные Вестники Белгородского государственного университета: Серия Медицина. Фармация*. 2013;4(147):240–245.

REFERENCES

1. Kosman V.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Lignans of oil extract from *Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.) seeds. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja = Chemistry of plant raw materials*. 2014;4:131–138. (In Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.201404319. (In Russ.).
2. Konyukhov I.V., Chuyeshov V.I., Soldatov D.P. The development of hepatoprotective action tablets with criomilled plant raw material and silimarine. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta: Seriya Meditsina. Farmatsiya = Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*. 2013;4(147):240–245. (In Russ.).

Вещества фенольной природы в установлении критериев качества плодов софоры японской (*Sophora japonica* L.)

О. Л. Сайбель^{1*}, Я. Ф. Копытько¹, А. И. Радимич¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Сайбель Ольга Л. E-mail: olster@mail.ru

Phenolic Substances in Setting the Quality Criteria of Fruits of *Sophora Japonica* L.

Olga L. Saybel^{1*}, Yanina F. Kopytko¹, Andrey I. Radimich¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Olga L. Saybel. E-mail: olster@mail.ru

Софора японская (*Sophora japonica* L.) или стифнолобиум японский (*Styphnolobium japonicum* (L.) Schott) (Fabaceae) издавна используется в традиционной медицине Китая, Кореи, Японии и некоторых стран Европы. Это декоративное, лекарственное и медоносное растение широко культивируется в Центральной Азии, в регионах Европы и Америки с умеренным и субтропическим климатом, на юге европейской части России, в Закавказье, Средней Азии и др.

В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) используют цветки, бутоны, плоды, семена, листья. Фармакопейные статьи на бутоны и плоды *Sophorae japonicae flos immaturus* (Huai hua 槐花) включены в Китайскую [1] и в Европейскую фармакопеи [2].

Из ЛРС *S. japonica* выделено более 200 химических соединений, включая фенольные соединения (рутин, тетрагликозиды и тригликозиды кверцетина и кемпферола), тритерпены, алкалоиды, полисахариды, аминокислоты и др. [3, 4]

Выявлено, что экстракты софоры и содержащиеся в них вещества проявляют широкий спектр биологической активности. В условиях опытов *in vitro* и *in vivo*, установлено их противовоспалительное, антибактериальное, противовирусное, антиоксидантное, антиостеопоротическое, антигипергликемическое, противоопухолевое, гемостатическое и инсектицидное действие [5–7].

ЛРС софоры и лекарственные средства на его основе используются в терапии атеросклероза, геморроя, гематурии, гемохезии, маточных и кишечных кровотечений, гипертонии, дизентерии, головокружений, заболеваний кожи, астмы, ожирения и др.

Доминирующей группой веществ, от которых, в значительной степени, зависят фармакологическое действие ЛРС и препаратов софоры японской, являются фенольные соединения, состав и содержание которых могут служить критериями качества разрабатываемых новых лекарственных растительных препаратов.

Объектами исследования служили плоды софоры японской, заготовленные в 2017–2019 гг. в Краснодарском крае. Фенольные вещества экстрагировали 70 % этанолом и анализировали методом ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС. Идентификацию соединений проводили на основании анализа УФ- и масс-спектров пиков индивидуальных соединений и их сопоставлением с данными литературы. В результате проведенных исследований в этанольных извлечениях из плодов софоры японской обнаружены гликозиды генистеина, кемпферола, кверцетина, изорафметина, среди которых доминирует софорикозид (генистеин-4'-О-глюкопиранозид).

Извлечения из плодов софоры характеризуются выраженным максимумом при длине волны (260 ± 2) нм, который совпадает с таковым софорикозида, что позволяет выбрать его в качестве аналитического. Предложена методика определения содержания суммы изофлавонов в пересчете на софорикозид в плодах софоры японской. В проанализированных образцах ЛРС эта величина варьирует в интервале 3,67–4,23 %, что позволяет использовать методику для определения суммы фенольных соединений в пересчете на софорикозид методом УФ-спектрофотометрии, определить нормы их содержания в ЛРС для включения этих показателей в критерии качества в проект ФС. Наряду с этим, УФ-спектр извлечения и метаболический профиль обнаруженных соединений может использоваться в экспресс-методиках оценки подлинности и доброкачественности ЛРС и препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. English Edition. China: People's Medical Publishing House, Beijing; 2000/2005. Vol. I. 946 p.
2. European Pharmacopoeia. Supplement 7.2. 2427 *Sophorae japonicae flos immaturus*. Council of Europe. 2011. 3587 p.
3. He X., Bai Y., Zhao Z., Wang X., Fang J., Huang L., Zeng M., Zhang Q., Zhang Y., Zheng X. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;187:160–182.

4. Kite G. C., Veitch N. C., Boalch M. E., Lewis G. P., Leon C. J., Simmonds M. N. S. Flavonol tetraglycosides from fruits of *Styphnolobium japonicum* (Leguminosae) and the authentication of Fructus Sophorae and Flos Sophorae. *Phytochemistry*. 2009;70(6):785–794.
5. Kite G. C., Stoneham C. A., Veitch N. C. Flavonol tetraglycosides and other constituents from leaves of *Styphnolobium japonicum* (Leguminosae) and related taxa. *Phytochemistry*. 2007;68(10):1407–1416.
6. Сайбель О. Л., Радимич А. И., Шейченко В. И. Софора японская (*Sophora japonica* L.) – перспективный источник получения субстанции изофлавоновой природы. Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. Сборник тезисов докладов пятой Междисциплинарной конференции. 2019. 215 с.
7. Thabit S., Handoussa H., Roxo M., Cestari de Azevedo B., El Sayed N., Wink M. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Fruits Increase Stress Resistance and Exert Antioxidant Properties in *Caenorhabditis elegans* and Mouse Models. *Molecules*. 2019;24(14):2633.
8. Wang J. R., Li L. Y., Tan J., Song X. H. Chen D. X., Xu J., Ding G. Variations in the Components and Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities of *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Extract during Flower Maturity Stages. *Chemistry & Biodiversity*. 2019;16(3):e1800504.
9. Koc S., Evren O. H., Cetin H. Evaluation of Some Plant Fruit Extracts for the Control of West Nile Virus Vector *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. 2016;10(4):595–601.
10. Park K. W., Lee J. E., Park K. M. Diets containing *Sophora japonica* L. prevent weight gain in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrition Research*. 2009;29(11):819–824.
3. He X., Bai Y., Zhao Z., Wang X., Fang J., Huang L., Zeng M., Zhang Q., Zhang Y., Zheng X. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;187:160–182.
4. Kite G. C., Veitch N. C., Boalch M. E., Lewis G. P., Leon C. J., Simmonds M. N. S. Flavonol tetraglycosides from fruits of *Styphnolobium japonicum* (Leguminosae) and the authentication of Fructus Sophorae and Flos Sophorae. *Phytochemistry*. 2009;70(6):785–794.
5. Kite G. C., Stoneham C. A., Veitch N. C. Flavonol tetraglycosides and other constituents from leaves of *Styphnolobium japonicum* (Leguminosae) and related taxa. *Phytochemistry*. 2007;68(10):1407–1416.
6. Sajbel O. L., Radimich A. I., Shejchenko V. I. *Sofora yaponskaya* (*Sophora japonica* L.) – *perspektivnyj istochnik polucheniya substancii izoflavonovoj prirody. Molekulyarnye i biologicheskie aspekty himii, farmacevtiki i farmakologii. Sbornik tezisev dokladov pyatoy Mezhdisciplinarnoj konferencii*. [*Sophora japonica* (*Sophora japonica* L.) is a promising source for obtaining a substance of isoflavone nature. Molecular and biological aspects of chemistry, pharmaceuticals and pharmacology. Collection of abstracts of the fifth Interdisciplinary conference]. 2019:215.
7. Thabit S., Handoussa H., Roxo M., Cestari de Azevedo B., El Sayed N., Wink M. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Fruits Increase Stress Resistance and Exert Antioxidant Properties in *Caenorhabditis elegans* and Mouse Models. *Molecules*. 2019;24(14):2633.
8. Wang J. R., Li L. Y., Tan J., Song X. H. Chen D. X., Xu J., Ding G. Variations in the Components and Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities of *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Extract during Flower Maturity Stages. *Chemistry & Biodiversity*. 2019;16(3):e1800504.
9. Koc S., Evren O. H., Cetin H. Evaluation of Some Plant Fruit Extracts for the Control of West Nile Virus Vector *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. 2016;10(4):595–601.
10. Park K. W., Lee J. E., Park K. M. Diets containing *Sophora japonica* L. prevent weight gain in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrition Research*. 2009;29(11):819–824.

REFERENCES

Получение геля для приема внутрь с субстанцией растительного происхождения

В. И. Зверева^{1*}, О. А. Семкина¹

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Зверева Валентина И. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Development of a Gel for Oral Administration with a Substance of Plant Origin

Valentina I. Zvereva^{1*}, Olga A. Semkina¹

1 – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Valentina I. Zvereva. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Одним из перспективных направлений в области создания лекарственных препаратов является разработка средств на основе сухих экстрактов, полученных из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Известна фармацевтическая композиция растительного происхождения в виде капсул для профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы, включающая в качестве действующего компонента сухой экстракт травы зюзника европейского и вспомогательные вещества: лактозу моногидрат, магния стеарат растительный и аэросил [1].

Выпуск фармацевтической композиции в виде капсул обуславливает точность дозирования субстанции, защиту активного вещества от воздействия света, воздуха и влаги, определяет отсутствие неприятного вкуса и запаха, обеспечивает полноту высвобождения субстанции и надлежащий фармакологический эффект и т. п. Однако при всех достоинствах данной лекарственной формы, существенным недостатком является невозможность части пациентов осуществить пероральный прием твердых лекарственных форм [2, 3].

Одной из перспективных лекарственных форм для приема внутрь является гель. Преимуществами таких мягких лекарственных форм (ЛФ) для перорального введения являются: удобство приема, которое связано с отсутствием необходимости запивать лекарственный препарат (ЛП) и высокая биологическая доступность. Данная ЛФ является незаменимой в педиатрической и гериатрической практике, а также для пациентов, страдающих дисфагией [2–4].

Цель исследования: разработка состава и технологии геля для приема внутрь с сухим экстрактом травы зюзника европейского для расширения ассортимента лекарственных препаратов растительного

происхождения [5, 6]. В качестве структурообразователей использовали: гидроксипропилметилцеллюлозу Klucel, ксантановую камедь, гуаровую камедь, крахмал картофельный, пектин, желатин, карбопол 940-Р, агар-агар, альгинат натрия, хитозан растворимый и другие наиболее часто применяемые для пероральных лекарственных форм вспомогательные вещества.

Разработка состава и технологии геля для приема внутрь проводилась с учетом физико-химических и технологических характеристик субстанции, реологических и органолептических свойств полученных композиций, а также необходимости введения в экспериментальные образцы корригентов и консервантов. На основании проведенного исследования получены образцы геля для приема внутрь, содержащего зюзника европейского травы экстракт сухой. Проведено изучение органолептических свойств, реологических характеристик образцов, изучена микроструктура полученных гелевых композиций, определена потеря в массе, установлено значение pH, плотность и стабильность гелей при хранении. Модифицирована методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту методом спектрофотометрии при длине волны 327 ± 2 нм. Осуществлен выбор оптимального состава и рациональной технологии геля для приема внутрь. Разработанная лекарственная форма отвечает требованиям ГФ РФ и представляет собой однородный гель темно-коричневого цвета, без механических включений со слабым характерным для экстракта запахом, значение pH 5,0–6,0, вязкость 2,500–3500 мПа, содержание суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту составляет не менее 9%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семкина О. А., Джавахян М. А., Зверева В. И., Сайбель О. Л., Савина А. А., Сидельников А. Н., Крепкова Л. В., Бортникова В. В., Ферубко Е. В. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. Патент РФ № 2655307. МПК А61К 36/53 (2006.01), А61К 9/482006.01), А61К 2121/00 2006.01). Заявл. 22.06.2017. Оpub. 24.05.2018.
2. Загорулко Е. Ю., Теслев А. А. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;3:42–48.
3. Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Иванников Г. Ю. Перспективы и основные аспекты фармацевтической разработки гелей для приема внутрь. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):26–32. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-26-32.
4. Хаджиева З. Д., Кузнецов А. В., Бирюкова Д. В. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов. *Фундаментальные исследования*. 2012;5-2:436–440.
5. Зверева В. И., Семкина О. А., Джавахян М. А. Анализ ассортимента мягких лекарственных форм для приема внутрь, содержащих субстанции растительного происхождения. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(5):37–44. DOI: 10.29296/25877313-2020-05-06.
6. Семкина О. А., Зверева В. И., Джавахян М. А., Хомик А. С. Физико-химические и технологические характеристики зюзника европейского травы экстракта сухого и композиции на его основе. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(6):38–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-38-41.

REFERENCE

1. Semkina O. A., Javakhyan M. A., Zvereva V. I., Saibel O. L., Savina A. A., Sidelnikov A. N., Krepkova L. V., Bortnikova V. V., Ferubko E. V. *Farmaceuticheskaya kompozitsiya dlya profilaktiki i lecheniya zaboolevanij shchitovidnoj zhelezy* [Pharmaceutical composition for the prevention and treatment of thyroid diseases] Patent RUS № 2655307. IPC A61K 36/53 (2006.01), A61K 9/482006. 01), A61K 2121/00 2006.01). Application 22.06.2017. Pub. 24.05.2018. (In Russ.).
2. Zagorulko E. Y., Teslev A. A. Gels for oral administration. Part 1. Medical products and dietary supplements. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(3):42–48. (In Russ.).
3. Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Demina N. B., Ivannikov G. Y. Main aspects of pharmaceutical gel development for peroral administration. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chemical-pharmaceutical journal*. 2019;53(9):26–32. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-26-32.
4. Khadzhieva Z. D., Kyznecov A. V., Birukova D. V. Technological aspects of use of auxiliary substances in manufacture of medical products. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;5-2:436–440. (In Russ.).
5. Zvereva, V. I., Semkin, O. A., Dzhavakhyan M. A. Analysis of the range of soft dosage forms for oral administration containing substances of plant origin. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(5):37–44. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877313-2020-05-06.
6. Semkina O. A., Zvereva V. I., Dzhavakhyan M. A., Khomik A. S. Physicochemical and technological characteristics of *Lycopus europaeus* L. dry herbal extract and related compositions. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Chemical and pharmaceutical journal*. 2019;53(6):38–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-38-41.

Разработка систем для увеличения биодоступности кверцетина

Д. А. Алистер^{1*}, Т. Р. Усачева¹, Д. Н. Кабиров¹, Н. Н. Куранова¹, К. Джанкола², М. Бьонди²,
Л. Майол², Ф. Д'Ария²

¹ – ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет» (ИГХТУ), 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7
² – Неаполитанский университет имени Фридриха II, 80131, Италия, г. Неаполь, виа Доменико Монтесано, д. 49

*Контактное лицо: Алистер Д. А. E-mail: matchoaa@mail.ru

Development of Systems for Increasing Quercetin Bioavailability

Diana A. Alister^{1*}, Tatyana R. Usacheva¹, Dzhovidon N. Kabirov¹, Nataliya N. Kuranova¹,
Concetta Giancolla², Marco Biondi², Laura Mayol², Federica D'Aria²

¹ – Ivanovo State University of Chemistry and Technology (ISUCT), 7, Sheremetevsky av., Ivanovo, 153000, Russia
² – University of Naples Federico II, 49, Via Domenico Montesano, Naples, 80131, Italy

*Corresponding author: Diana A. Alister. E-mail: matchoaa@mail.ru

В настоящее время разработка научных принципов создания функционализированных супрамолекулярных наносистем для увеличения биодоступности гидрофобных биологически активных молекул актуальна. Использование наночастиц в качестве носителей химиотерапевтических агентов в сочетании с молекулами природного происхождения флавоноидами в качестве адъювантов представляется перспективным. Флавоноиды обладают широким спектром антиоксидантных свойств и выступают в роли ингибиторов на различных стадиях развития онкологических заболеваний [1]. Кверцетин (QCT) представляется наиболее эффективным среди флавоноидов, поскольку он обладает значительным противораковым потенциалом. Циклодекстрины (CD) – это циклические олигосахариды, обладающие внутренней молекулярной полостью. Благодаря своему строению, CD способны к образованию водорастворимых комплексов включения с различными органическими субстратами (рисунок 1).

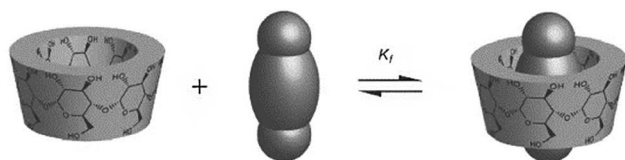


Рисунок 1. Пример схемы образования молекулярного комплекса включения CD с органической молекулой

Figure 1. Molecular complex formation between CD and an organic molecule scheme

Различное влияние водной и неводной среды на молекулярное комплексообразование позволяет предположить возможность изменения селективной сольбилизирующей способности CD для получения

молекулярных комплексов с заданными устойчивостью и энергетикой реакций их образования.

Научная новизна данного исследования заключается в использовании возможностей растворителя как средства управления термодинамикой процессов образования комплексов включения гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD) с QCT, которые могут быть основой нанофармкомпозиций (рисунок 2).

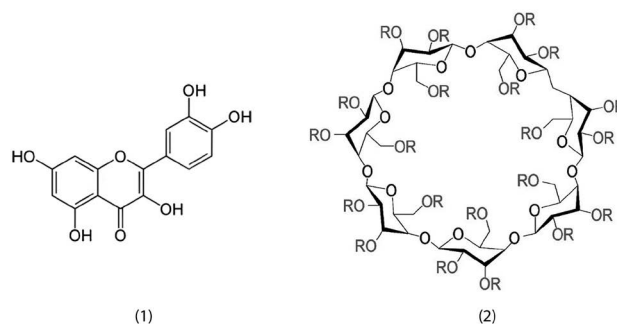


Рисунок 2. Структурные формулы QCT (1) и HPβCD (R = CH₂CH(OH)CH₃) (2)

Figure 2. Structural formulas of QCT (1) and HPβCD (R = CH₂CH(OH)CH₃) (2)

Комплексообразование QCT с HPβCD исследовано в воде [2–4] и в водно-этанольном растворителе [4]. Полученные термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [QCT HPβCD] представлены в таблице 1.

Комплекс включения [QCT HPβCD] был получен в жидкой фазе при 37 °C и длительном перемешивании (72 часа) с использованием буферных растворов при pH = 3,6 и pH = 8,0. При pH = 8,0 процесс комплексообразования сопровождался значительным по-

Таблица 1. Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [QCT HPβCD] в растворителе H₂O-EtOH переменного состава при T = 298,15 K

Table 1. Thermodynamics parameters of [QCT HPβCD] inclusion complex formation reaction in H₂O-EtOH mixed solvent at 298.15 K

X_{EtOH} мол. д. X_{EtOH} mol. fr	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$, кДж моль ⁻¹ $-\Delta_r H^0$, kJ mol ⁻¹	$-\Delta_r G^0$, кДж моль ⁻¹ $-\Delta_r G^0$, kJ mol ⁻¹	$T\Delta_r S^0$, кДж моль ⁻¹ $T\Delta_r S^0$, kJ mol ⁻¹	pH
0,00	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,1	15,3 ± 0,2	12,4 ± 0,2	pH = 8,0 [2]
	3,6 ± 0,1	—	20,6	—	pH = 7,4 [3]
	3,8 ± 0,2	4,9 ± 0,8	21,6 ± 1,1	16,7 ± 1,4	pH = 7,0 [4]
	3,4 ± 0,1	—	19,4	—	
0,05	3,7 ± 0,1	7,6 ± 0,6	21,1 ± 0,6	13,5 ± 0,8	
	3,5 ± 0,1	—	19,9	—	
0,10	3,6 ± 0,1	7,3 ± 0,5	20,6 ± 0,6	13,3 ± 0,8	
	3,3 ± 0,4	—	18,8	—	

вышением растворимости QCT, в то время как в кислотном буфере комплексообразование значительно тормозилось.

Влияние растворителя на термодинамические параметры молекулярного комплексообразования обсуждено с применением сольватационно-термодинамического подхода, основанного на анализе сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамических параметров реакции [5, 6]. Установлено, что увеличение концентрации EtOH в растворителе H₂O-EtOH приводит к снижению устойчивости молекулярного комплекса [QCT HPβCD], благодаря усилению сольватации QCT (рисунок 3).

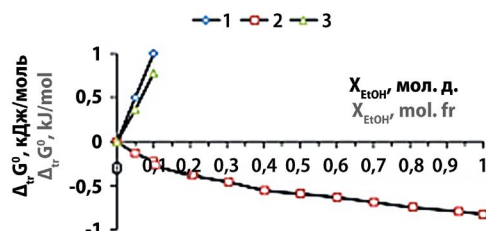


Рисунок 3. Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энергии Гиббса реакции образования комплекса включения QCT с HPβCD и сольватации реагентов при переходе от H₂O к растворителям H₂O-EtOH:

1 – $\Delta_r G^0$; 2 – $\Delta_r G^0$ (QCT) [7]; 3 – $\{\Delta_r G^0[(\text{QCT HP}\beta\text{CD})] - \Delta_r G^0(\text{HP}\beta\text{CD})\}$.

Figure 3. Effect of water-ethanol solvent on the Gibbs energy change of the reaction of QCT inclusion complex formation with HPβCD and solvation of reagents during the transition from H₂O to H₂O-EtOH solvents

Полученные результаты могут быть использованы для оценки устойчивости комплексов включения CD с флавоноидами в неводных средах. Данные представляются перспективными для разработки технологий получения фамкомпозиций на основе CD и гидрофобных биомолекул с использованием растворителя как средства управления жидкофазными процессами.

Исследование выполнено в рамках государственного задания на выполнение НИР (тема № FZZW-2020-0009), при финансовой поддержке РФФИ и ВАНТ (проект № 19-53-54004).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдралилов Б. С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronobook; 2013. 310 с.
2. D'Aria F., Serri C., Niccoli M., Mayol L., Quagliariello V., Iaffaioli R.V., Biondi M., et al. Host-guest inclusion complex of quercetin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2017;130:451–456.
3. Liu M., Dong L., Chen A., Zheng Y., Sun D., Wang X., Wang B. Inclusion complexes of quercetin with three β-cyclodextrins derivatives at physiological pH: Spectroscopic study and antioxidant activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013;115:854–860.
4. Usacheva T., Kabirov D., Beregovaya D. et al. Thermodynamics of complex formation between hydroxypropyl-β-cyclodextrin and quercetin in water-ethanol solvents at T=298.15 K. *J Therm Anal Calorim*. 2019;138:417–424. DOI: 10.1007/s10973-019-08136-5
5. Крестов Г. А., Новоселов Н. П. и др. Проблемы химии растворов. М.: Наука; 1987. 320 с.
6. Шарнин В. А., Усачева Т. Р., Кузьмина И. А., Гамов Г. А., Александровский В. В. Комплексообразование в неводных средах. Сольватационный подход к описанию роли растворителя. СПб.: Ленанд. 2019. 304 с.
7. Razmara R. S., Daneshfar A., Sahraei R. Solubility of quercetin in water + methanol and water + ethanol from (292.8 to 333.8) K. *J. Chem*. 2010;55:3934–3936.

REFERENCE

1. Tarakhovsky Yu. S., Kim Yu. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine* [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine]. Puschino: Synchronobook; 2013. 310 p. (In Russ.).
2. D'Aria F., Serri C., Niccoli M., Mayol L., Quagliariello V., Iaffaioli R.V., Biondi M., et al. Host-guest inclusion complex of quercetin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2017;130:451–456.
3. Liu M., Dong L., Chen A., Zheng Y., Sun D., Wang X., Wang B. Inclusion complexes of quercetin with three β-cyclodextrins derivatives at physiological pH: Spectroscopic study and antioxidant activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013;115:854–860.
4. Usacheva T., Kabirov D., Beregovaya D. et al. Thermodynamics of complex formation between hydroxypropyl-β-cyclodextrin and quercetin in water-ethanol solvents at T=298.15 K. *J Therm Anal Calorim*. 2019;138:417–424. DOI: 10.1007/s10973-019-08136-5
5. Krestov G. A., Novoselov N. P. et al. *Problemy himii rastvorov* [Problems of solutions chemistry]. Moscow: Nauka; 1987. 320 p. (In Russ.).
6. Sharnin V. A., Usacheva T. R., Kuz'mina I. A., Gamov G. A., Aleksandriyskiy V. V. *Kompleksoobrazovanie v nevodnykh sredakh. Sol'vatsionnyy podhod k opisaniyu roli rastvoritelya* [Complexation in non-aqueous media. Solvation approach to describing the role of a solvent]. St. Petersburg: Lenand. 2019:304 (in Russ.).
7. Razmara R. S., Daneshfar A., Sahraei R. Solubility of quercetin in water + methanol and water + ethanol from (292.8 to 333.8) K. *J. Chem*. 2010;55:3934–3936.

Исследование противовоспалительной активности экстрактов котовника крупноцветкового и котовника кошачьего в условиях *in vitro*

И. А. Мартынчик¹, И. А. Лупанова^{1*}, Е. В. Звездина¹, Е. В. Ферубко¹

¹ – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Лупанова Ирина А. E-mail: lupanova@vilarnii.ru

In Vitro Study of Anti-inflammatory Activity of *Nepeta Cataria* L. and *Nepeta Grandiflora* Bieb. Extracts

Irina A. Martintchik¹, Irina A. Lupanova^{1*}, Ekaterina V. Zvezdina¹, Ekaterina V. Ferubko¹

¹ – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Irina A. Lupanova. E-mail: lupanova@vilarnii.ru

На сегодняшний день интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения в России неуклонно растет [1]. Перспективными источниками для создания лекарственных препаратов растительного происхождения являются представители рода однолетних и многолетних трав *Nepeta* L., который насчитывает около 250 видов, встречающихся в умеренной климатической зоне Европы, в Азии, Северной Африке, в горах тропической Африки и др. Основное внимание исследователей привлекают *Nepeta cataria* L. (котовник кошачий) и *Nepeta grandiflora* Bieb. (котовник крупноцветковый). В составе водно-спиртового извлечения из травы *N. cataria* обнаружены таннины, флавоноиды, фенилпропаноиды, иридоиды (непеталактон, эпинеппета-лактон, метилнепетонат), терпеноиды, сапонины. Из надземной части котовника крупноцветкового были получены водно-спиртовые извлечения, обладающие анксиолитической активностью [2].

Для первичного скрининга биологически активных веществ (БАВ) в субстанциях и фракциях, полученных из лекарственных растений, в ФГБНУ ВИЛАР применяются молекулярные специфические биотест-системы *in vitro*, проявляющие высокую избирательность к БАВ, обладающим соответствующими фармакологическими свойствами. В рамках данной работы использовали ферментную биотест-систему на основе индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая относится к лимитирующим ферментам, экспрессируемым при инфекционно-воспалительных заболеваниях под действием инфицирующего фактора и цитокинов в клетках макрофагов, нейтрофилах, гепатоцитах, мезангиальных, гладкомышечных клетках, хондроцитах и синовиоцитах. Индуцибельная NO-синтаза играет важную роль в защите организма от инфицирующего агента, так как продуцирует активный

радикал оксида азота (NO-), который участвует в регуляции иммунитета, сосудистого тонуса, обеспечивает антимикробную и противоопухолевую защиту. Известно, что лекарственные препараты, обладающие иммуностимулирующими свойствами, активируют макрофаги и увеличивают синтез индуцибельной NO-синтазы [3]. Используемая в данной работе ферментная биотест-система входит в состав Уникальной научной установки ФГБНУ ВИЛАР «Биологические коллекции специфических ферментных биотест-систем *in vitro* (БК-СФБТС)».

В настоящей работе представлены результаты направленного биохимического скрининга сухих экстрактов травы котовника кошачьего (*Nepeta cataria* L.) и котовника крупноцветкового (*Nepeta grandiflora* Bieb.).

Активность фермента iNOS в экспериментах оценивали по скорости реакции, катализируемой iNOS *in vitro* при 37 °C. Скорость iNOS-реакции определяли при 340 нм в кинетическом режиме по оптической плотности раствора в процессе синтеза оксида азота (NO) из субстрата аргинин с участием НАДФН. Скорость iNOS-реакции до (контроль) и после добавления тестируемого вещества (опыт) определяли по изменению поглощения НАДФН в процессе iNOS-реакции на двухлучевом спектрофотометре марки «Shimadzu UV-1800» (Япония). Кинетическую скорость ферментативной реакции, катализируемой iNOS *in vitro*, рассчитывали до (контроль) и после (опыт) добавления в пробу исследуемого экстракта, используя молярный коэффициент экстинкции, равный 6,22 mM⁻¹. Полученные результаты подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при P < 0,05. Статистические данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10,0.

В таблице 1 представлены результаты измерения скорости ферментативной реакции, катализируемой iNOS в условиях опытов *in vitro*.

Таблица 1. Результаты измерения скорости реакции, катализируемой NO-синтазой в присутствии объектов исследования

Table 1. NO-synthase rate measurement data in the presence of study samples

Варианты опытов Study samples	Скорость ферментативной реакции Enzymatic reaction rate	
	мкмоль НАДФН/ мг белка в мин, M ± m μmol NADPH/mg albumen per min, M ± m	Опыт/ контроль, % Experiment/ control, %
Контроль Control	1,8 ± 0,018	100
Экстракт котовника крупноцветкового <i>Nepeta grandiflora</i> Bieb. extract	1,4 ± 0,026*	78
Экстракт котовника ко- шачьего <i>Nepeta cataria</i> L.extract	1,5 ± 0,022*	85,5

Примечание. * Статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences from control at $p < 0.05$.

Анализ полученных результатов (таблица 1) свидетельствует о том, что сухой экстракт котовника крупноцветкового снижает скорость ферментативной реакции на 22 % относительно контрольного образца, а сухой очищенный экстракт котовника кошачьего – на 14,5 %. Ингибирование данной реакции свидетельствует о наличии противовоспалительных свойств у объектов исследования.

В результате проведенных исследований в условиях опытов *in vitro* с применением специфической ферментной биотест-системы на основе индуцибельной NO-синтазы была выявлена противовоспалительная активность у сухих экстрактов травы котовников кошачьего и крупноцветкового. За счет сродства к NO-синтазе одним из возможных молекулярных механизмов противовоспалительного действия БАВ, содержащихся в исследуемых экстрактах, является их способность эффективно вмешиваться в процессы синтеза активного радикала оксида азота.

Таким образом, сухие экстракты травы обоих представителей рода *Nepeta* L. рекомендованы нами для дальнейшего углубленного фармакологического изучения с целью создания на их основе новых высокоэффективных лекарственных препаратов растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова И. Рынок растительных средств: проблемы, перспективы, приоритеты. *Ремедиум*. 2016;7-8:15–16. DOI: 10.21518/1561-5936-2016-7-8-15-16.

2. Звездина Е. В., Дайронас Ж. В., Бочкарева И. И., Зилфикаров И. Н., Бабаева Е. Ю., Ферубко Е. В., Гусейнова З. А., Серебряная Ф. К., Каибова С. Р., Ибрагимов Т. А. Представители семейства *Lamiaceae* Lindl. как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):4–28. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28
3. Стрелкова Л. Б., Кондакова Н. В., Дубинская В. А., Быков В. А. Индуцибельная NO-синтаза как фермент биотест-системы для выявления веществ с противовоспалительными свойствами *in vitro*. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013;11:75–80.

REFERENCE

1. Filippova I. The market of herbal medicines: problems, perspectives, priorities. *Remedium*. 2016;7-8:15–16. (In Russ.). DOI: 10.21518/1561-5936-2016-7-8-15-16.
2. Zvezdina E. V., Dayronas J. V., Bochkareva I. I., Zilfikarov I. N., Babaeva E. Yu., Ferubko E. V., Guseynova Z. A., Serebryanaya F. K., Kaibova S. R., Ibragimov T. A. Members of the family *Lamiaceae* Lindl. as sources of medicinal plant raw materials to obtain neurotropic drugs. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):4–28. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28.
3. Strelkova L. B., Kondakova N. V., Dubinskaya V. A., Bykov V. A. Inducible no-synthase as enzymatic biotest-system for detection of substances with anti-inflammatory properties *in vitro*. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013;11:75–80.

Перспективы разработки олеогелей с масляными растительными экстрактами

М. Н. Анурова^{1*}, О. Р. Ходжаева¹, Е. В. Лещева¹

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Анурова Мария Николаевна. E-mail: amn25@yandex.ru

Prospects for the Development of Oleogels with Plant Oil Extracts

Maria N. Anurova^{1*}, Olga R. Khodzhaeva¹, Elizaveta V. Leshcheva¹

1 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Maria N. Anurova. E-mail: amn25@yandex.ru

Дермальная и трансдермальная доставка липофильных лекарственных веществ, таких как алкалоиды, терпены, фитостерины и других биологически активных веществ растений является актуальной и непростой задачей [1]. В качестве мягких наружных лекарственных форм для липофильных лекарственных субстанций, как правило, используются мази на гидрофобных основах, таких как вазелин и ланолин. Данные основы не позволяют включенным в них лекарственным веществам высвобождаться, всасываться кожей и оказывать длительный системный эффект, а также обладают другими существенными недостатками: нарушают дыхание кожи, мешают оттоку раневого экссудата, пачкают одежду и трудно смываются водой. [2].

Перспективной лекарственной формой для доставки липофильных растительных действующих веществ в кожу могут быть олеогели. Как лекарственная форма они выделены в ряде иностранных фармакопей, например, в европейской и японской. В российской фармакопее приведено только определение олеогелей в общей фармакопейной статье «Мази».

Олеогели представляют собой гелеобразные препараты для трансдермального применения и являются смесью действующего вещества с добавлением жидкого липофильного растворителя (органические растительные масла, гликоли, и высокомолекулярные спирты), вспомогательных веществ и липофильных гелеобразователей [3]. Гелеобразователи, используемые для получения олеогелей, делят на две группы в зависимости от их молекулярной массы: низкомолекулярные и высокомолекулярные. Низкомолекулярные липофильные гелеобразователи представляют собой трехмерные структуры молекул гелеобразователей в виде листов, волокон, стержней или лент. Удержание этих структур обеспечивается физическими и химическими взаимодействиями, среди которых выделяют: водород-

ные, π-π связи, дипольные силы, гидрофобные силы, ван-дер-ваальсовы силы и электростатические взаимодействия. Коллоидный диоксид кремния является основным гелеобразователем из этой группы. Он позволяет создавать гели с такими неполярными жидкостями, как растительные масла, жидкий парафин и изопропилмирикат. Полученные олеогели обладают высокой вязкостью, мало зависящей от температуры, и выраженными тиксотропными свойствами. Введение диоксида кремния в масло приводит к увеличению вязкости за счет образования водородных связей между атомами кремния: его 5–10 % концентрация придает пастообразную консистенцию целому ряду растительных масел [4, 5]. Высокомолекулярные липофильные гелеобразователи – это полимеры, образующие супрамолекулярную сеть, удерживаемую химическими связями или физическими силами. Структура таких олеогелей, обусловленная физическими взаимодействиями между молекулами полимера, представляет собой динамическую обратимую сеть, что позволяет менять свойства материала различными внешними воздействиями. Полимеры могут быть линейными или разветвленными. Широко применяются такие полимеры акриловой кислоты, как карбополы. Эти полимеры обеспечивают достаточное высвобождение действующих веществ из лекарственной формы, гели на их основе не токсичны, способны к адсорбции, хорошо наносятся на кожу, инкорпорируют липофильные вещества, однако в ограниченных количествах. И при включении липофильных лекарственных веществ образуется эмульсионная система.

Изучали возможность получения олеогелей масляного экстракта, содержащего сумму алкалоидов. На первом этапе исследования проводили выбор растительного масла как экстрагента, так и растворителя олеогелей. Рассматривали масла: оливковое, персиковое, хлопковое, подсолнечное, виноградное, касторо-

вое и рапсовое пищевого и фармакопейного качества. У масел определяли, вязкость кинематическую, числа омыления, перекисное, гидроксильное, стабильность масел в процессе хранения. Лучшими показателями обладали виноградное масло и касторовое.

В качестве гелеобразователей изучали возможность использования кремния диоксида различных марок и карбополов, также различных марок. У полученных образцов определяли вязкость, вязкость в процессе хранения, стабильность по степени выделения масла, намазываемость. Оптимальными технологически характеристиками обладали составы на комбинации двух марок кремния диоксида (Syloid 244 Sillica(Grance) и Aerosil 300 (Evonic).

Кроме того, получали гели на основе карбополов, однако инкорпорировать необходимую дозу липофильного извлечения без нарушения стабильности не удалось.

Таким образом, разработан состав олеогелей на основе кремния диоксида. Состав был стабилен в течение одного года (время исследования). Выбраны масла для получения олеогелей: виноградное и касторовое. Разработанная лекарственная форма обладает удовлетворительными технологическими характеристиками и перспективна для включения в состав липофильных извлечений из лекарственного растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghaffar K. A., Daniels R. Oleogels with Birch Bark Dry Extract: Extract Saving Formulations through Gelation Enhancing Additives. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):184–193. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020184.
2. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. *Фармация*. 2014;8:44–48.
3. Japanese Pharmacopoeia. 17th Edition. 2017.
4. Davidovich-Pinhas M. Oleogels: a promising tool for delivery of hydrophobic bioactive molecules. *Therapeutic deliver*. 2015;7(1):1–3. DOI: 10.4155/tde.15.83.
5. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(9):39–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-39-46.

REFERENCES

1. Ghaffar K. A., Daniels R. Oleogels with Birch Bark Dry Extract: Extract Saving Formulations through Gelation Enhancing Additives. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):184–193. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020184.
2. Anurova M. N., Demina N. B. Soft formulations: types, characteristics, regulation. *Farmaciya = Pharmacy*. 2014;8:44–48. (In Russ.).
3. Japanese Pharmacopoeia. 17th Edition. 2017.
4. Davidovich-Pinhas M. Oleogels: a promising tool for delivery of hydrophobic bioactive molecules. *Therapeutic deliver*. 2015;7(1):1–3. DOI: 10.4155/tde.15.83.
5. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. A review of modern gel-forming agents in technology of dosage forms. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):39–46. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-39-46.

Биологически активные пептиды семян чернушки посевной *Nigella sativa*, обладающие противовоспалительной активностью

Д. А. Аманликова¹, Ю. И. Ощепкова^{1*}

¹ – Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова Академии Наук Республики Узбекистан. 100125, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, д. 83

*Контактное лицо: Ощепкова Юлия И. E-mail: joshepkova05@rambler.ru

Biologically Active Peptides of *Nigella Sativa* Seeds with Anti-inflammatory Activity

Dilfuza A. Amanlikova¹, Yulia I. Oshchepkova^{1*}

¹ – Institute of Bioorganic Chemistry named after academician A. S. Sadykov Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 83, Mirzo Ulugbek str., Tashkent, 100125, Uzbekistan

*Corresponding author: Yulia I. Oshchepkova. E-mail: joshepkova05@rambler.ru

Воспалительный процесс является ведущим патогенетическим звеном многих заболеваний, которые составляют около 80 % всей патологии в практике врача. В настоящее время в комплексной терапии острых и хронических заболеваний для купирования боли и уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют большое число лекарственных препаратов преимущественно из группы нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов [1]. Однако, наряду с благоприятным фармакологическим действием и достаточной степенью клинической эффективности, все они вызывают ряд нежелательных побочных реакций [2]. Поэтому поиск новых соединений, обладающих противовоспалительным и бактерицидным действием, является актуальной задачей. В настоящее время недостаточно широко применяются противовоспалительные свойства лекарственных растений и препаратов из них, отличающиеся, может быть, несколько менее выраженным эффектом, но лучшей переносимостью и меньшей токсичностью. В связи с этим поиск новых эффективных противовоспалительных препаратов растительного происхождения является актуальным. Преимущества применения растительных средств обусловлены широким спектром фармакологических свойств, мягкостью, отсутствием побочных действий при длительном применении, так как они по химической природе близки организму человека и легко включаются в биохимические процессы [3].

Целью данного исследования являлась оценка противовоспалительной активности биологически активных пептидов из семян чернушки посевной *Nigella sativa* на моделях острого экссудативного и хронического пролиферативного воспаления.

Изучение противовоспалительной активности проводилось на моделях «острый формалиновый отек», «острый карагинановый отек». Влияние на пролиферативные процессы изучено на модели «ватной гранулемы» по методу Ф. П. Тринус. Экспериментальная работа выполнена на крысах, которым моделировали острый отек введением флоготенных агентов.

Исследуемые биологически активные вещества пептидной природы вводили перорально.

Проведенные исследования на модели «острый формалиновый отек» показали, что испытуемые соединения в концентрациях 0,01 и 0,1 мг/мл проявляют антиэкссудативный эффект, который отмечен через 3-и и 5-е сутки, а также через 7 суток после введения формалина.

Острое экссудативное воспаление, вызванное карагинаном, было изучено на экспериментальных животных – крысах при внутрижелудочном введении биологически активных веществ в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Проведенные исследования показали, что испытуемые соединения, в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг, обладают противовоспалительной активностью, снижая степень отека через 3 часа на 33,1 и 44,2 %, соответственно.

В очаге воспаления на модели ватной гранулемы изучено влияние биологически активных веществ на процессы пролиферации. Полученные данные свидетельствуют, что биологически активные вещества угнетают экссудативные процессы на 19,8 % и 19,1 % и наблюдается выраженное антиэкссудативное действие в снижении массы экссудата в 1,25 и 1,24 раза относительно контрольных значений (таблица 1).

Масса сухой грануляционно-фиброзной ткани при использовании биологически активных веществ в дозах 10 и 20 мг/кг уменьшилась в 1,5 и 1,43 раза, соответственно, по сравнению с показателями группы нелеченых животных.

Установлено, что биологически активные вещества пептидной природы угнетают пролиферативные процессы на 33% и 29,8% и превосходят действие по антипролиферативному свойству – в 1,2 -1,5 раза по отношению к контролю.

Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что изучаемые биологически активные вещества пептидной природы из семян чернушки посевной *Nigella sativa* обладают противовоспалительной активностью, так как вызывают уменьшение степени экссудации при воспалении, вызванном

Таблица 1. Влияние биологически активных веществ пептидной природы на образование грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления

Table 1. Influence of biologically active substances of peptide nature on the formation of granulation-fibrous tissue in the focus of inflammation

Препараты Drugs	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Масса экссудата ($X \pm m$), мг Exudate mass ($X \pm m$), mg	Угнетение экссудации, % Inhibition of exudation, %	Масса грануляционной ткани ($X \pm m$), мг Granulation tissue mass ($X \pm m$), mg	Угнетение пролиферации, % Inhibition of proliferation, %
Контроль Control	–	384,3 ± 25,6	–	79,8 ± 11,5	–
БАВ BAS	10	308,0 ± 30,0	19,8 ± 1,28	53,5 ± 2,56	33,0 ± 2,05
	20	311,0 ± 32,1	19,1 ± 1,36	56,0 ± 2,43	29,8 ± 2,96

флогогенными агентами с разным механизмом противовоспалительного действия.

Предварительные полученные результаты позволяют рекомендовать исследуемые соединения для их использования в создании фармацевтических композиций для лечения воспалительных заболеваний и расширенных доклинических испытаний потенциальных лекарственных средств с их противовоспалительной активностью, тем самым расширив арсенал эффективных терапевтических средств, участвующих в регенерации тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаишвили Ю. Г., Попов Н. С. Исследование противовоспалительной активности новых производных тиадиазола при формалиновом отеке лапы у крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;3:370.

2. Zarudii R. F., Myshkin V. A., Zarudii F. S., Ismagilova A. F., Davydova V. A. Antiulcerative effect of dibunol (Tonarol). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 1998;61(5):21–23.
3. Петров Е. В., Чехирова Г. В., Асеева Т. А., Николаев С. М. Лекарственные средства на основе растительных ресурсов Байкальского региона. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2008. 94 с.

REFERENCE

1. Kazaishvili Yu. G., Popov N. S. Study of anti-inflammatory activity of derivatives thiadiazole at formalin paw edema in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;3:370. (In Russ.).
2. Zarudii R. F., Myshkin V. A., Zarudii F. S., Ismagilova A. F., Davydova V. A. Antiulcerative effect of dibunol (Tonarol). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 1998;61(5):21–23. (In Russ.).
3. Petrov E. V., Chehironova G. V., Aseeva T. A., Nikolaev S. M. *Lekarstvennye sredstva na osnove rastitel'nykh resursov Bajkal'skogo regiona* [Medicines based on plant resources of the Baikal region]. Novosibirsk: Publishing house of the SO RAN; 2008. 94 p. (In Russ.).

К вопросу изучения показателей качества и безопасности биологически активной добавки желчегонного действия

Н. Т. Фарманова^{1*}, Д. Х. Нуруллаева¹

¹ – Ташкентский фармацевтический институт (РУз), 100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Айбека, д. 45

*Контактное лицо: Фарманова Нодира Т. E-mail: farmanovan70@mail.ru

To the Question of Studying the Quality and Safety Indicators of a Biologically Active Additive of Choleric Action

Nodira T. Farmanova^{1*}, Dilobar Kh. Nurullaeva¹

¹ – Tashkent Pharmaceutical Institute (RUz), 45, Aybek str., Tashkent, 100015, Uzbekistan

*Corresponding author: Nodira T. Farmanova. E-mail: farmanovan70@mail.ru

За последнее время особое место занимают биологически активные добавки к пище, которые являются композициями натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами [1].

Учитывая вышеизложенное, а также с целью расширения ассортимента отечественных биологически активных добавок был разработан состав БАД, который включает сухие экстракты плодов овса посевного и шиповника.

Целью данного исследования является изучение показателей качества и безопасности разработанной биологически активной добавки.

Растительные экстракты компонентов биологически активной добавки были получены вакуумной экстракцией используя в качестве экстрагента воду. Капсулирование проводили на капсулонаполняющей машине NJP-100. Оценку качества изучаемого объекта проводили по общепринятым методикам [2]. Санитарно-химические и санитарно-микробиологические исследования были проведены в соответствии с показателями, предусмотренным СанПиН 0366-19.

Результаты определения показателей качества и безопасности биологически активной добавки представлены в таблице 1.

В результате проведенных исследований были установлены нормы качества изучаемой биологически активной добавки, которые послужили основой для составления соответствующей нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков В. С. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях. СПб.: Политехника-принт; 2017. 346 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. М.: Федеральная электронная медицинская библиотека. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. Доступно по: <http://femb.ru/feml>.
- СанПиН № 0366-19 «Гигиенические нормативы безопасности пищевой продукции» от 25.05.2019.

REFERENCE

- Novikov V.S. *Funkcional'noe pitanie cheloveka pri ekstremal'nyh vozdeystviyah* [Functional human nutrition under extreme influences]. SPb.: Politekhnik-a-print; 2017. 346 p. (In Russ.).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdanie [Russian State pharmacopoeia XIII edition]. M.: Federal'naya elektron'naya medicinskaya biblioteka. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. 2015. Available at: <http://femb.ru/feml>.
- SanPiN № 0366-19 «Gigienicheskie normativy bezopasnosti pi-shhchevoj produkcii» ot 25.05.2019 [SanPiN № 0366-19 "Hygienic standards for food safety" dated 25.05.2019].

Таблица 1. Показатели качества и безопасности БАД желчегонного действия

Table 1. Quality and safety indicators of BAA of choleric action

Цвет Color	Темно-коричневый с вкраплениями Dark brown with flecks
Запах Smell	Характерный Specific
Вкус Taste	Своеобразно-кисловатый Peculiar-sour
Массовая доля влаги, %, не более Mass fraction of moisture, %, no more	10,0
Массовая доля металломагнитной примеси, %, не более Mass fraction of metal-magnetic impurity, %, no more	0,0005
Массовая доля золы, %, не более Mass fraction of ash, %, no more	21,0
Содержание тяжелых металлов (мг/кг) Heavy metal content (mg/kg)	
Свинец ≤3,0 Plumbum ≤3,0	0,013
Мышьяк ≤2,0 Arsenic ≤2,0	–
Кадмий ≤1,0 Cadmium ≤1,0	0,001
Ртуть ≤0,1 Hydrargyrum ≤0,1	–
Микробиологические показатели (≤1000 КОЕ/г) Microbiological parameters (≤1000 CFU/g)	
Дрожжевые и плесневые грибки, (≤100 КОЕ/г) Yeast and mold fungi, (≤100 CFU/g)	Соответствует Correspond
Кишечная палочка Colibacillus	Отсутствует Absent
Сальмонелла Salmonella	Отсутствует Absent

Комплекс дендримера PAMAM 3-го поколения и куркумина – адресная система доставки нового поколения

Е. В. Попова^{1*}, Д. М. Полякова², Л. С. Чистый¹, Д. В. Криворотов¹, Р. В. Гамазков¹, А. С. Радилов¹

1 – Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. 93

2 – Научно-исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО), 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49

*Контактное лицо: Попова Е. В. E-mail: arabka2008@mail.ru

Curcumin and 3-generation PAMAM Dendrimer Complex as – a New Generation Targeted Delivery System

Elena V. Popova^{1*}, Daria M. Polyakova², Leonid S. Chystyi¹, Denis V. Krivorotov¹, Roman V. Gamazkov¹, Andrey S. Radilov¹

1 – Research Institute of hygiene, occupational pathology and human ecology of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, 93, Kapitolo station, Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russia

2 – Research University of information technologies, mechanics and optics (ITMO University), 49, Kronverksky av., Saint Petersburg, Russia

*Corresponding author: Elena V. Popova. E-mail: arabka2008@mail.ru

Куркумин, 1,7-бис-(4-гидрокси-3-метокси-фенил)-гепта-1, 6-диен-3,5-дион, является природным полифенольным соединением, выделенным из растения *Curcuma longa*. Согласно обширным исследованиям влияния куркумина на организм пациентов известно, что он оказывает определенное терапевтическое воздействие при различных видах заболеваний. Куркумин обладает противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным, антидиабетическим и противоревматическим действием. Однако, помимо всех положительных свойств, куркумин не лишен и существенных недостатков. К недостаткам куркумина, можно отнести плохую водорастворимость, нестабильность, низкую проникающую и таргетную эффективность, что снижает биодоступность. Таким образом, применение куркумина в качестве терапевтической молекулы остается серьезной проблемой. Разработка различных систем для улучшения биодоступности куркумина и его адресной доставки – важная задача, интерес к которой растет в рамках профилактики развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19.

Выбор системы доставки для куркумина довольно часто ограничен его физическими свойствами. Основная трудность при создании системы доставки для куркумина, связана с его плохой водной растворимостью. В частности, он быстро разлагается в нейтральных и щелочных условиях (период его полураспада в PBS при pH 7,4 менее 10 мин). Кроме того, известно, что куркумин гидрофобен при кислых значениях pH, что приводит к чрезвычайно низкой биодоступности при пероральном введении.

Целью исследования является разработка полимерной адресной системы доставки для куркумина на основе биосовместимого и биodeградируемого разветвленного полимера – дендримера PAMAM 3-го поколения с исследованием физико-химических свойств полученного комплекса.

Дендримерами называются трехмерные разветвленные монодисперсные макромолекулы, состоящие из повторяющихся блоков ветвления, присоединенных к центральному ядру [1]. Ядро и блоки могут быть как одной, так и разной природы. Интерес к этим макромолекулам в первую очередь связан с уникальностью и стабильностью их структуры. У них стабильный заряд и размер, что делает возможным создавать хорошо охарактеризованные комплексы с другими соединениями. Механизмы включения можно разделить на две категории, а именно: включение в полости дендримера и физико-химические взаимодействия. Среди физико-химических механизмов включения наиболее распространенными считаются механизмы, основанные на электростатическом взаимодействии.

Наличие большого количества заряженных групп на поверхности дендримеров (например, у дендримера PAMAM 3-го поколения 32 положительно заряженные группы NH_3^+) позволяет электростатически присоединить различные лекарственные препараты, имеющие отрицательный заряд. Полученный комплекс при этом полностью сохраняет физико-химические свойства присоединенного препарата (токсичность, биосовместимость, растворимость в воде и прочие).

Частичное ацетилирование дендримера PAMAM 3-го поколения (G3-Ас) проводилось при помощи включения в систему уксусного ангидрида (соотношение 70 % от числа первичных аминов у дендримера) в присутствии триэтиламина. Степень ацетилирования исследовали методом ^1H ЯМР. Затем в ходе работы был получен комплекс дендримера G3-Ас и куркумина. Природа комплекса и содержание в нем куркумина были исследованы с помощью методов УФ-спектрофотометрии, ИК-Фурье и ЯМР-спектроскопии. Образовавшийся комплекс G3-Ас/Кур был охарактеризован методом УФ-спектроскопии. Куркумин имеет пик поглощения на длине волны 425 нм. После инкапсулирования куркумина в G3-Ас полученный комплекс G3-Ас/Кур имеет пик поглощения на той же длине волны, что и чистый куркумин. Это указывает на то, что куркумин был успешно инкапсулирован в дендример G3-Ас. При этом полученный комплекс был стабилен как в воде, так и в метаноле. В ходе работы были получены ИК – Фурье спектры как дендримера PAMAM-G3, так и куркумина. Чистый дендример имеет пик деформационных колебаний N–H при 1626 см^{-1} . Этот пик относится к свободным N–H группам, присутствующим на поверхности дендримера. Пик при 1556 см^{-1} приходится

на C–N колебания, которые характеризуют C–N связи внутри ядра дендримера. Спектр комплекса G3-Ас/Кур демонстрирует отсутствие карбонильной полосы поглощения при 1707 см^{-1} куркумина и 1626 см^{-1} пика PAMAM-G3 дендримера. Вместо этого наблюдается новый пик при 1645 см^{-1} . Данные исследований ЯМР дали представление о взаимодействии терминальных аминных групп дендримера с куркумином. В спектре куркумина наблюдается сдвиг при 183,4 ppm, что характеризует его карбонильную группу. В спектре комплекса это смещение составляет 174,00 ppm, что соответствует углероду в связи –CONH₂ комплекса.

Разработанная методика комплексообразования дендримера не является уникальной и применима к широкому спектру лекарственных препаратов (доксорубин, метотрексат, эпинифрин и пр) [2].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kolhe P., Misra E., Kannan R. M., Kannan S., Lai-Lieh M. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003;259:143–160.
2. Papagiannaros A., Dimas K. et al. Doxorubicin-PAMAM dendrimer complex attached to liposomes: Cytotoxic studies against human cancer cell lines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;302:29–38.

Постхроматографическая дериватизация аминокислот для анализа методом ТСХ/МАЛДИ

А. Д. Данилов¹, С. А. Эспарса^{1*}, Н. Ю. Половков²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева РАН (ИНХС РАН), 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 29

*Контактное лицо: Эспарса Цезар А. E-mail: cesaug@yandex.ru

Postchromatographic derivatization of amino acids for analysis by TLC/MALDI

Arseny D. Danilov¹, Cesar A. Esparza^{1*}, Nikolay Y. Polovkov²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – A. M. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, 29, Leninsky prospect, Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Cesar A. Esparza. E-mail: cesaug@yandex.ru

Тонкослойная хроматография (ТСХ) является широко используемым, быстрым и недорогим способом разделения сложных смесей. Однако этому методу присущ и существенный недостаток: применяемые для идентификации разделенных компонентов смесей хроматографические параметры, оптические и химические методы обладают низкой селективностью и информативностью. Для преодоления этого недостатка весьма перспективным представляется использование масс-спектрометрии МАЛДИ, обладающей высокой чувствительностью и возможностью перевода аналита в ионизированное состояние непосредственно с пластины для ТСХ. Важными препятствиями на пути широкого применения метода ТСХ/МАЛДИ является снижение концентрации аналитов на поверхности пластин в результате их распределения по толщине сорбента, а также низкая эффективность десорбции/ионизации слабополярных и неполярных аналитов в условиях МАЛДИ. Нами была предложен подход, позволяющий снизить негативный эффект первого из этих явлений за счет использования композитных матриц (дисперсий графита и традиционных матричных соединений в глицерине) [1]. В настоящей работе описаны методы увеличения выхода ионов за счет применения постхроматографической дериватизации аналитов.

В качестве модельных объектов использовали смеси аминокислот различного строения. Растворы смесей наносили на пластины ТСХ (Macherey-Nagel ALUGRAM Xtra Sil G silica 60), элюировали смесью метанол/этилацетат 1:3. Зоны элюирования визуализировали в УФ-кабинете, обрабатывали раствором дериватирующего агента (2-бромацетил хлорида/пиридина для спиртов и трис(2,6-диметоксифенил)метилия для аминов и аминокислот) и наносили композитную матрицу на основе 2,5-дигидроксibenзойной кислоты. Затем пластины поме-

щали в масс-спектрометр Bruker autoflex speed, оснащенный твердотельным лазером с $\lambda = 355$ нм, и регистрировали масс-спектры МАЛДИ с использованием программного обеспечения Bruker TLC вдоль всего трека элюирования с шагом 0,5 мм.

Во всех случаях нам удалось получить масс-спектры, содержавшие интенсивные пики ионов производных с высоким соотношением S/N. Обеспечиваемая использованием композитных матриц воспроизводимость получаемых масс-спектров и прямая зависимость интенсивности пиков ионов от концентрации соединений позволили построить хроматограммы по выделенным ионам. Полученные результаты подтверждают применимость предложенного подхода для анализа смесей аминокислот методом ТСХ/МАЛДИ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-33-70134 Стабильность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Esparza C., Borisov R. S., Polovkov N. Y., Zaikin V. G. Post-chromatographic fixed-charge derivatization for the analysis of hydroxyl-containing compounds by a combination of thin-layer chromatography and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2018;1560:97–103.

Разработка и валидация методики ВЭЖХ-МС анализа для фармакокинетических исследований гестобутаноила и его метаболитов

Е. С. Степанова^{1*}

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Степанова Елена С. E-mail: stepanova_25@inbox.ru

Development and Validation of an HPLC-MS Method for Pharmacokinetic Studies of Gestobutanoil and its Metabolites

Elena S. Stepanova^{1*}

¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Elena S. Stepanova. E-mail: stepanova_25@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гестобутаноил (ГБ) – новое гестагенное лекарственное средство стероидной структуры [1], требующее изучения его фармакокинетики в рамках доклинических исследований. Особенностью ГБ является его быстрая биотрансформация с образованием двух метаболитов – мепрегенола ацетата (АМОЛ) и мегестрола ацетат (МА), обладающих собственной фармакологической активностью. Целью работы было создать и валидировать ВЭЖХ-МС методику одновременного количественного определения ГБ, АМОЛа и МА в сыворотке крови экспериментальных животных для фармакокинетических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После сравнения МС-детектирования при ионизации электрораспылением (ESI) и химической ионизации (APCI) и варьирования условий анализа был выбран ВЭЖХ-APCI-МС с градиентным элюированием в системе вода-ацетонитрил, на колонке с привитой фазой C18. Хроматограф – Ultimate 3000 (Dionex, Германия) МС-детектор- MicroTOF-Q II (Bruker, Германия). Пробоподготовку сыворотки крови проводили осаждением белков двукратным объемом ацетонитрила. Для валидации методики готовили модельную сыворотку путем добавления растворов аналитов к сыворотке крови, полученной от интактных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гестобутаноил не ионизировался с образованием протонированных ионов $[M+H]^+$ ни в ESI, ни в APCI. Количественно содержание ГБ определяли по интенсивности его фрагмента m/z 309,2. Ион-фрагмент с такой же массой был выбран для детектирования АМОЛа. Максимальная фрагментация ГБ и АМОЛа достигалась в APCI – этот способ ионизации более жесткий по сравнению с ESI. Ионизация APCI не давала катионизированные ионы типа $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$, что улучшило воспроизводимость спектров АМОЛа и ГБ. Качественным различием ГБ и АМОЛа было время удерживания:

для ГБ 16,2 мин, АМОЛа – 8,7 мин. Для МА спектры при ионизации ESI и APCI имели одинаковый вид: целевой ион $[M+H]^+$ m/z 385,2, t_R 10,0 мин. Разработанная методика была валидирована. Была доказана селективность метода, предел обнаружения составил 5 нг/мл, НПКО – 10 нг/мл для всех трех аналитов. Градуировочные графики имели вид $y = ax + b$, с $R > 0,99$ в диапазоне концентраций 10–1000 нг/мл для АМОЛа и ГБ и 10–5000 нг/мл для МА. Значения правильности и прецизионности методики в трех сериях на образцах контроля качества 4-х уровней концентраций укладывались в диапазон $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ для НПКО). Доказано отсутствие эффекта переноса. Значения матричного фактора всех трех аналитов вблизи единицы указывали на отсутствие влияния матрицы. Степень извлечения ГБ составила, в среднем, 55 %, АМОЛа 80 %, МА 86 %. Была доказана стабильность аналитов в биоматрице при многократном размораживании/замораживании, стабильность аналитов в готовых пробах, хранящихся в автосамплере в течение 16 ч, стабильность в стандартных растворах. При помощи разработанной методики было проведено количественное определение ГБ, АМОЛа и МА в сыворотке крови крыс, которым перорально вводили ГБ в дозе 100 мг/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика одновременного количественного определения валидирована и пригодна для доклинических фармакокинетических исследований ГБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):54-61. DOI: 10.14341/probl8742.

REFERENCES

1. Fedotcheva T. A., Shimanovskiy N. L. Gestagens in the treatment of endometriosis. *Problemy endokrinologii = Problems of endocrinology*. 2018;64(1):54-61. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl8742.

Сравнительное исследование биодоступности НПВС-препаратов у собак

А. С. Карамян^{1*}, Ю. А. Ватников¹, Ж. Баннуд¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Карамян Арфени С. E-mail: arfenya@mail.ru

Morphological Picture in Assessing the Local Irritant Effect of Oral Administration of Drugs

Arfenya S. Karamyan^{1*}, Yuriy A. Vatnikov¹, George Bannoud¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Arfenya S. Karamyan. E-mail: arfenya@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) наиболее часто используются для лечения симптомокомплекса боли и воспаления у животных. Блокировка данных эйкозаноидов обладает обезболивающим, жаропонижающим, антитромботическим, антиэндотоксическим и противовоспалительным действиями. Разработка и применение новых лекарственных форм в ветеринарии позволит снизить развитие токсических эффектов [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе наших исследований мы провели фармакокинетическую оценку препарата «Карпрофен» в виде лекарственной формы пленка быстрорастворимая, а в качестве препарата сравнения использовали препарат с аналогичным действующим веществом «Норокарп», таблетки. Эти исследования проводили на собаках. Каждая экспериментальная группа состояла из 5-и собак. Первая группа животных получала препарат «Карпрофен» в виде БРП суббукально, вторая – «Норокарп» в виде таблетки перорально из расчета 4 мг/кг живой массы собаки. Отбор проб цельной крови осуществляли по точкам 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6 и 24 часа после дачи препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным литературных источников биодоступность препарата карпрофен при пероральном применении составляет около 90 %. Период полувыве-

дения ($T_{1/2}$) при пероральном применении при дозе 2 мг/кг у кошек 19,4 часа, у собак 8,00 часов, у лошадей 21,9 часа, у телят 37,7 часа, у новозеландских кроликов 2,99 часа [3, 5, 6]. Данные по концентрации карпрофена в плазме крови собак представлены в таблице 1.

При числе степеней свободы $f = 6$, $p = 0,05$, $t_{st. табл.} = 2,45$, следовательно, исходя из данных исследования для точек 0,25, 0,5 и 24 часа, мы получаем статистически значимые результаты.

Далее проводили расчет фармакокинетических параметров. Результаты представлены в таблице 2.

Определение относительной биодоступности карпрофена при суббукальном введении тестируемого препарата:

$$f_{отн.} = \frac{AUC_{Карпрофен}}{AUC_{Норокарп}} \cdot 100 \%, f_{отн.} = 154,9 \%$$

Установлено, что концентрация действующего вещества в начальной точке (15 минут) после применения БРП Карпрофен в 3,65 раза выше, чем после применения таблетки Норокарп. Всасывание тест препарата в виде БРП через слизистую ротовой полости происходит интенсивнее. Максимальная концентрация при даче БРП на 33,9 % выше, чем у таблетки и достигается в точке 6 часов после приема препарата, у таблетки этот показатель составляет 4 часа. Следовательно, БРП имеют более длительный эффект и медленнее элиминируются из организма. Биодоступность препарата карпрофен БРП составляет 155 %. Вышеука-

Таблица 1. Концентрации лекарственных препаратов (нг/мл) в плазме крови собак

Table 1. Drug concentrations (ng / ml) in the blood plasma of dogs

№ кролика № rabbit's	Время отбора проб, ч Sampling time, h						
	0,25	0,5	1	2	4	6	24
БРП «Карпрофен» (FSF Carprofen) BRP "Karprofen" (FSF Carprofen)	708,3 ± 45,13	2423,3 ± 30,4	5567,7 ± 15,2	12125,3 ± 13,4	14218 ± 19,1	6895,8 ± 22,2	983,7 ± 34,6
Табл. «Норокарп» (tablet Norokarp) Tab. "Norokarp" (tablet Norokarp)	1335,2 ± 33,2	859,5 ± 15,3	1425,2 ± 27,5	1678,7 ± 28,7	2658,4 ± 17,6	2563,1 ± 20,6	631,7 ± 12,1

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры

Table 2. Main pharmacokinetic parameters

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter		Группа животных Group of animals	
		Карпрофен, (FSF Carprofen) БРП 4 мг/кг Karprofen, (FSF Carprofen) BRP 4 mg/kg	Норокарп, (tablet Norokarp) таблетки 4 мг/кг Norocarp, (tablet Norokarp) tablets 4 mg/kg
1. Площадь под кривой «концентрация-время» до конечной временной точки 1. Area under the concentration-time curve to the end time point	$AUC_{0-24'} (мкг/мл) \cdot ч$ $AUC_{0-24'} (\mu g/ml) \cdot h$	184,2	105,1
2. Площадь под кривой «концентрация-время» до бесконечности 2. The area under the curve «concentration-time» to infinity	$AUC_{0-\infty'} (мкг/мл) \cdot ч$ $AUC_{0-\infty'} (\mu g/ml) \cdot h$	198,7	119,3
3. Максимальная концентрация Maximum concentration	$C_{max} \text{ мкг/мл}$ $C_{max} \mu g/ml$	11,8	8,7
4. Время достижения максимальной концентрации 4. Time to reach maximum concentration	$T_{max} \text{ ч}$ $T_{max} h$	6	4
5. Время полувыведения 5. Half-life timeq	$T_{1/2'} \text{ ч}$ $T_{1/2'} h$	5,8	5,3
6. Среднеевремя удержания 6. The average time of retention	MRT, ч MRT, h	8,2	7,3
7. Скорость всасывания 7. Rate of absorption	C_{max}/AUC_{0-24}	0,07	0,09

званное позволяет предполагать, что в перспективе мы можем снижать дозу действующего вещества для достижения того же терапевтического эффекта и как следствие снижения побочных эффектов [2, 4].

Развитие ветеринарии и ветеринарной фармакологии требует разработки инновационных форм доставки лекарственных средств в очаг патологического процесса в организме животных. Многие заболевания, поражающие животных, сопровождаются развитием болевых симптомов и воспалительного процесса. В современной ветеринарной медицине уделяется огромное влияние купированию таких симптомов.

Созданная нами форма лекарственного препарата с ДВ: Карпрофен на основе БРП позволяет применять данный препарат суббукально, что значительно увеличивает простоту применения и снижает риск возникновения постинъекционных сарком и не вызывает стресса у животного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамян А. С., Савочкина А. Ю., Ватников Ю. А. НПВП-индуцированные гастроэнтеропатии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;11-5(53):24–26. DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.229.
2. Vatinikov Y., Shabunin S., Kulikov E., Karamyan A., Lenchenko E., Sachivkina N., Bobkova N., Bokov D., Zhilkina V., Tokar A., Shopinskaya M., Rudenko P. Effectiveness of biologically active substances from *Hypericum Perforatum* L. in the complex treatment of purulent wounds. *Inter. J. of Pharm. Research*. 2020;12(4):1108–1117. DOI: 10.31838/ijpr/2020.12.04.078.
3. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British journal of Pharmacology*. 2012;165:67–74. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
4. Ананьев В. Н. Нанотехнологическая матрица механизма действия и доставки лекарственных препаратов в виде желатиновых пленок. *Современные наукоемкие технологии*. 2011;5:53–57.

5. Куликов Е. В., Селезнев С. Б., Сачивкина Н. П. Общая патологическая анатомия. М.: РУДН; 2013. 76 с.
6. Ketul P., Patel K. R., Patel M. R., Patel N. M. Fast Dissolving Films: A Novel Approach to Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*. 2013;4:655–661.
7. Rudenko P., Vatinikov Yu., Kulikov E., Sachivkina N., Karamyan A., Rudenko A., Rudenko V., Gadzhikurbanov A., Murylev V., Elizarov P., Mansur T., Mansur T., Vyalov S., Troshina N. Experimental and clinical justification of the use of probiotic-sorption drugs in veterinary surgery. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(4):275–287.

REFERENCE

1. Karamyan A. S., Savochkina A. Y., Vatinikov Y. A. NSAID-induced gastroenteropathy. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal = International Research Journal*. 2016;11-5(53):24–26. (In Russ.). DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.229.
2. Vatinikov Y., Shabunin S., Kulikov E., Karamyan A., Lenchenko E., Sachivkina N., Bobkova N., Bokov D., Zhilkina V., Tokar A., Shopinskaya M., Rudenko P. Effectiveness of biologically active substances from *Hypericum Perforatum* L. in the complex treatment of purulent wounds. *Inter. J. of Pharm. Research*. 2020;12(4):1108–1117. DOI: 10.31838/ijpr/2020.12.04.078.
3. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British journal of Pharmacology*. 2012;165:67–74. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
4. Ananьев V. N. Nano process matrix mechanism of action and delivery of drugs in the form of medicinal gelatinous cells. *Sovremennye naukoemkie tekhnologiiSovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2011;5:53–57. (In Russ.).
5. Kulikov E. V., Seleznev S. B., Schepkina N. P. [General pathological anatomy]. Moscow: RUDN; 2013. 76 p. (In Russ.).
6. Ketul P., Patel K. R., Patel M. R., Patel N. M. Fast Dissolving Films: A Novel Approach to Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*. 2013;4:655–661.
7. Rudenko P., Vatinikov Yu., Kulikov E., Sachivkina N., Karamyan A., Rudenko A., Rudenko V., Gadzhikurbanov A., Murylev V., Elizarov P., Mansur T., Mansur T., Vyalov S., Troshina N. Experimental and clinical justification of the use of probiotic-sorption drugs in veterinary surgery. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(4):275–287.

Возможности расширения панели детектируемых методом ВЭЖХ-МС/МС метаболитов полиненасыщенных жирных кислот

С. В. Горяинов^{1,2*}, С. А. Эспарса¹, А. Р. Борисова¹, Д. В. Чистяков^{1,3}

1 – ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева РАН (ИНХС РАН), 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 29

3 – НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского, МГУ, 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40

*Контактное лицо: Горяинов Сергей В. E-mail: goriainovs@list.ru

Possibilities for Expanding the Number of Polyunsaturated Fatty Acid Metabolites Panel Detected by HPLC-MS/MS

Sergey V. Goriainov^{1,2*}, Cesar A. Esparza¹, Alexandra R. Borisova¹, Dmitry V. Chistyakov^{1,3}

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – A. M. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, 29, Leninsky prospect, Moscow, 119991, Russia

3 – A. N. Belozersky Research Institute for Physical and Chemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, 1/40, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Sergey V. Goriainov. E-mail: goriainovs@list.ru

Оксилипины являются биологически активными соединениями, образующимися из группы полиненасыщенных жирных кислот. Они отвечают за целый спектр важных физиологических функций в организме и комплексный контроль над многими физиологическими процессами, в первую очередь, воспалением.

Современный научный подход к пониманию возникновения того или иного заболевания, диагностики заболеваний, а также оптимизации медикаментозного лечения должен быть связан с изучением ответных реакций организма на патофизиологические воздействия путем оценки уровней низкомолекулярных метаболитов в биологических жидкостях и тканях, а также их динамики и потенциальной возможности в диагностике болезней человека. Многие оксилипины связаны с социально-значимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые болезни, рак, диабет, артрит и т.д.

Использование готового продукта – программно-метода управления ВЭЖХ-МС/МС системой, а также сбора и обработки данных (Shimadzu lipid mediator method package Ver. 2) значительно упрощает задачу идентификации и количественного определения 158 оксилипинов, позволяя пропустить необходимый в разработке аналитических методик обязательный шаг установления оптимальных хроматографических и масс-спектрометрических характеристик определяемых соединений для их приемлемого разделения и высокой чувствительности определения в сложных биологических матрицах.

Анализ проводили с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра Shimadzu 8040,

оборудованного в качестве системы разделения ультра ВЭЖХ Nexera. Использовали хроматографическую колонку Phenomenex C8 (2,1 × 150 мм × 2,6 мкм). Скорость потока составляла 0,4 мл/мин. Температура автосэмплера и термостата колонки – 5 °С и 40 °С, соответственно. Объем закола – 20 мкл. В качестве подвижных фаз использовали 0,1 % р-р муравьиной кислоты (А) и ацетонитрил (В), режим градиентного элюирования (В): 10 % (0 мин) – 25 % (5 мин) – 35 % (10 мин) – 75 % (20 мин) – 95 % (20,1 мин) – 95 % (25 мин) – 10 % (25,1 мин) – 10 % (30 мин). Параметры работы масс-спектрометра: расход газа-распылителя – 3 л/мин; расход осушающего газа – 10 л/мин; температура источника 400 °С; температура линии десольватации 250 °С.

Установлены времена выхода для линолевой (LA) и α-линоленовой (ALA) кислот, 2-арахидоноилглицерина (2-AG) и 15-деокси-Δ^{12,14}-простагландина J₂ (15-d-PGJ₂), а также их дейтерированных аналогов (LA-d₄, ALA-d₅, 2-AG-d₅, 15-d-PGJ₂-d₄), оптимизированы условия их масс-спектрометрической регистрации. Дальнейшую регистрацию оксилипинов осуществляли методом регистрации выбранных реакций, как в положительном, так и в отрицательном режимах. Проведена валидация методики количественного определения искоемых оксилипинов в различных матрицах, установлены необходимые и достаточные параметры аналитической методики (прецизионность, правильность, линейность, предел количественного определения и т. д.).

Публикация была подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

Комбинация методов геномики, транскриптомики и метаболомики для изучения патогенеза онкологических заболеваний

Д. В. Чистяков^{1,2*}, М. Г. Сергеева²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2 – НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского, МГУ, 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40

*Контактное лицо: Чистяков Дмитрий В. E-mail: chistyakov@gmail.com

Combination of Genomics, Transcriptomics and Metabolomics for Studying the Pathogenesis of Oncological Diseases

Dmitry V. Chistyakov^{1,2*}, Marina G. Sergeeva²

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – A. N. Belozersky Research Institute for Physical and Chemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, 1/40, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Dmitry V. Chistyakov. E-mail: chistyakov@gmail.com

Современные высокопроизводительные методы позволяют получать большое количество данных на молекулярном уровне: геном, транскриптом, протеом, метаболом. Это позволяет ставить новые задачи по борьбе с системными мультифакторными заболеваниями, которые стоят на первом месте по смертности в РФ и развитых странах мира. Сюда относятся как классические хронические неинфекционные заболевания (болезни системы кровообращения, новообразования, сахарный диабет 2-го типа, хронические болезни органов дыхания, диабет), так и онкологические заболевания. Данные, полученные в ходе таких исследований, размещают в общедоступных базах и с накоплением таких данных возникает вопрос в их интеграции и обобщении. Нами предложен подход для эффективного изучения патогенеза онкологических заболеваний с учетом различных молекулярных подписей для индивидуальных пациентов. Разработанный пайп-

лайн позволяет комбинировать информацию, получаемую из баз данных геномных вариаций Clinvar и PheGenI, баз транскриптомных данных (таких как GEO, ArrayExpress PubMed, TCGA и др.) с анализом методами: выделения дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГов), анализа взвешенных сетей коэкспрессии генов, машинного обучения «случайный лес») и дискриминантного анализа методом частичных наименьших квадратов (PLS-DA) для обработки метаболомных (Lipidmaps, HMDB и др.) данных. Проанализированы гены врожденного иммунитета (списка из 1199 генов, согласно базе InnateDB). Получаемые в результате анализа данные позволяют выявлять потенциальные функциональные связи генов различных метаболических путей, что позволяет предсказывать новые взаимосвязи при изучении патогенеза онкологических заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01243.

Разработка технологии получения и доклинические исследования лекарственного препарата Наносенс

А. В. Хромов^{1*}, Б. Я. Коган², А. А. Панкратов³, Р. И. Якубовская³

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», 123995, Россия, г. Москва, ул. Б. Садовая, д. 1 корп. 4

3 – ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

*Контактное лицо: Хромов Аркадий В. E-mail: arkadiy18@ya.ru

Development of Production Technology and Preclinical Studies of the Drug Nanosens

Arkadiy V. Khromov^{1*}, Boris Y. Kogan², Andrey A. Pankratov³, Raisa I. Yakubovskaya³

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – FSUP SSC "NIOPIK" 1/4, Bolshaya Sadovaya str Moscow, 123001, Russia

3 – P. A. Herzen Moscow state research Institute, 3, vtoroj Botkinskij proezd, Moscow, 125284, Russia

*Corresponding author: Arkadiy V. Khromov. E-mail: arkadiy18@ya.ru

Лекарственный препарат Наносенс представля-ет собой ярко-синюю жидкость – стабилизированную нанодисперсию наночастиц фталоцианина цинка (рис-унок 1) в физиологическом растворе. Содержание действующего вещества в препарате – 2 мг/мл. Сред-ний размер частиц фталоцианина цинка составляет 150–250 нм. Срок хранения препарата не менее 2 лет, реально хранится уже 7 лет в холодильнике прак-тически без выпадения осадка. Перед применением, препарат может быть профильтрован через шприце-вой фильтр 0,45 мкм, для очистки от крупных частиц фталоцианина цинка.

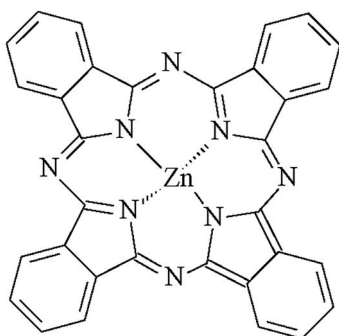


Рисунок 1. Фталоцианин цинка

Figure 1. Zinc Phtalocyanine

Наносенс – это первый лекарственный препарат, предназначенный для лечения онкологических забо-леваний кожи методом импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН).

Метод ИЛАН был разработан совместно учёными ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» и ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Гер-цена [1, 2] Он был защищен двумя патентами РФ [3, 4].

Технология получения препарата Наносенс разрабо-тана во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК». На способ получения препарата Наносенс получен патент РФ [5].

Суть метода ИЛАН заключается в том, что на вве-денные в опухоль наночастицы препарата воздейст-вуют мощным импульсным лазерным излучением, в результате чего они локально разогреваются, и про-исходит их микровзрывная абляция. В результате че-го осколками наночастиц повреждающая ткани опу-холи, а также питающие ее капилляры. Это приводит к торможению роста опухоли, и подавлению ее роста, а в некоторых случаях к регрессии и рубцеванию. Таким образом, ИЛАН – нехирургический метод лечения по-верхностных опухолей.

В процессе взрывной абляции наночастицы образу-ется молекулярная форма фталоцианина цинка – один из мощнейших фотосенсибилизаторов. Он образуется прямо в самой опухоли в результате микровзрыва и сублимации наночастицы, молекулярную форму прак-тически нерастворимого ни в чем Фталоцианина цин-ка не представляется возможным т.е. препарат служит своего рода профотоподобителем, активируемым импульсным лазерным излучением. Поэтому после процедуры ИЛАН, возможно проведение процедуры Фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием непрерывного лазера, в результате чего в опухоли ге-нерируются свободные радикалы и перекись водо-рода, еще сильнее подавляющие развитие опухоли и разрушающие ее [6, 7].

Разработана технология получения нанодисперс-ных препаратов, нерастворимых в воде, методом пластического размола в безводной среде с исполь-зованием в качестве мелющих тел микрокристалли-ческих водорастворимых солей с последующей от-мывкой от солей и диспергированием с помощью ультразвука[5].

Были проведены доклинические исследования лекарственного препарата Наносенс, в ходе которых были получены отличные результаты по токсичности, эффективности, исследованы фармакокинетика и биораспределение препарата.

Исследования эффективности проводились на мышах со следующими привитыми опухолями: меланома В-16, карцинома легких Льюис LLC, саркома S-37, карцинома С-26, опухоль Эрлиха, рак шейки матки РШМ5, солидная форма лейкоза Р-388, меланома В-16. Во всех случаях после однократного проведения процедуры ИЛАН наблюдалось торможение роста опухоли, ее уменьшение или увеличение продолжительности жизни, а в случае саркомы S-37 и карциномы легких Льюиса LLC – даже наблюдалось полное излечение некоторых животных.

Были получены данные по токсичности препарата в терапевтических дозах. На предварительном этапе исследований, была определена ориентировочная граница полуметаллической дозы ЛД₅₀ для фталоцианина цинка при пероральном введении препарата, которая оказалась более 10 г/кг веса. Установить ее более точно не удалось, так как гибели животных и признаков интоксикации не наблюдалось. Также не наблюдалось гибели животных и признаков интоксикации при испытаниях препарата в терапевтических дозах (1ТД = 7 мг/кг) при его внутривенном введении. Препарат вводили в диапазоне от 1 до 10 ТД для острой токсичности и в диапазоне от 1 до 30 ТД для хронической токсичности. При этом отдельные органы и ткани животного при максимальных дозах приобретали синюю окраску.

При исследовании биораспределения и фармакокинетики было установлено, что после однократного внутривенного введения препарата Наносенс в терапевтической дозе, равной 7 мг/кг наночастицы препарата преимущественно накапливаются в печени, легких, селезенке и почках, и затем медленно выводятся из этих органов (более 60 суток). Пик накопления наночастиц фталоцианина цинка в ткани опухоли зафиксирован через 24 часа после внутривенного введения препарата.

Было установлено, что препарат Наносенс не влияет на свертываемость крови и не обладает гемолитической активностью, а в концентрациях 0,4 мг/мл и более низких препарат не оказывает раздражающего действия при внутривенном введении.

Процедура ИЛАН с препаратом Наносенс, который использовали в дозах от 15 мг/кг до 75 мг/кг, была удовлетворительно перенесена всеми животными. Гибель животных отсутствовала. Выраженных внешних признаков интоксикации не наблюдалось. При патологоанатомическом исследовании животных, подвергнутых эвтаназии на 90 сутки после введения препарата, патологических изменений во внутренних органах и тканях животных выявлено не было.

Данная работа была выполнена в рамках ФЦП РФ «ФАРМА – 2020».

В настоящее время в РУДН исследуется хранение препарата при температуре 4–8 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Б. Я., Ворожцов Г. Н. и др. Противоопухолевое действие наночастиц, нагреваемых импульсным лазерным излучением. Труды XV международной научно-технической конференции «Лазеры в науке, технике, медицине» (Лазеры'2004). Адлер. 2004.
2. Kogan B., Pankratov A., Butenin A. et al. Targeted PDT with phthalocyanine nanoparticles. 13th IPA World Congress. 2011. Innsbruck. P.076.
3. Коган Б. Я. и др. Способ подавления роста опухолей. Патент РФ № 2339414. 27.11.2008. Бюл. № 33.
4. Коган Б. Я. и др. Способ подавления роста опухолей. Патент РФ № 2383370. 10.03.2010. Бюл. № 7.
5. Хромов А. В., Коган Б. Я. и др. Способ получения лекарственного препарата и лекарственный препарат. Патент РФ № 2613106. 15.03.2017. Бюл. № 8.
6. Андреева Т. Н., Панкратов А. А., Якубовская Р. И., Коган Б. Я., Бутенин А. В., Чиссов В. И., Ворожцов Г. Н. Противоопухолевая эффективность ФДТ с нанокompозитами на основе фталоцианинов в качестве профотосенсибилизаторов (экспериментальное исследование). *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2012;1:20.
7. Панкратов А. А., Андреева Т. Н., Якубовская Р. И., Коган Б. Я., Бутенин А. В., Фейзулова Р. К.-Г., Пучнова В. А., Новоселецкий Н. В., Хромов А. В., Лукьянец Е. А., Ворожцов Г. Н. Изучение фотоиндуцированной противоопухолевой эффективности наноструктур на основе фталоцианинов в качестве «профотосенсибилизаторов» для фотодинамической терапии злокачественных новообразований *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(6):771–777.

REFERENCE

1. Kogan B. Ya., Vorozhtsov G. N. et al. *Protivopuholevoe dejstvie nanochastich, nagrevaemykh impul'snym lazernym izlucheniem. Trudy XV mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoy konferencii «Lazery v nauke, tekhnike, medicine» (Lazery'2004)* [The antitumor effect of the nanoparticles heated by the pulsed laser radiation. Proceedings of the XV international scientific and technical conference "Lasers in science, technology, medicine" (Lasers'2004)]. Adler. 2004. (In Russ.).
2. Kogan B., Pankratov A., Butenin A. et al. Targeted PDT with phthalocyanine nanoparticles. 13th IPA World Congress. 2011. Innsbruck. P.076.
3. Kogan B. Y. et al. *Sposob podavleniya rosta opuholej* [Method for suppressing tumor growth]. Patent RU № 2339414. 27.11.2008. Byul. № 33. (In Russ.).
4. Kogan B. Ya. et al. *Sposob podavleniya rosta opuholej* [Method of inhibiting the growth of tumors]. Patent RU № 2383370. 10.03.2010. Byul. № 7. (In Russ.).
5. Khromov A. V., Kogan B. Ya. et al. *Sposob polucheniya lekarstvennogo preparata i lekarstvennyj preparat* [Method for obtaining a medicinal product and a medicinal product]. Patent RU № 2613106. 15.03.2017. Byul. № 8. (In Russ.).
6. Andreeva T. N., Pankratov A. A., Yakubovskaya R. I., Kogan B. Ya., Butenin A. V., Chissov V. I., Vorozhtsov G. N. *Protivopuholevaya effektivnost' FDT s nanokompozitami na osnove ftalocianinov v kachestve profotosensibilizatorov (eksperimental'noe issledovanie)* [The antitumor efficiency of PDT with nanocomposites based on phthalocyanines as protocol information]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*. 2012;1:20. (In Russ.).
7. Pankratov A. A., Andreeva T. N., Yakubovskaya R. I., Kogan B. Y., Butenin A. V., Feizulova R. K.-G., Puchnova V. A., Novoseletsky N. V., Khromov A. V., Lukyanets E. A., Vorozhtsov G. N. Study of photoinduced antitumor activity of phthalocyanine-based nanostructures as pro-photosensitizers in photodynamic therapy of malignant tumors *in vivo*. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):771–777. (In Russ.).

Определение ЛХС-1208 в биологических жидкостях методом ВЭЖХ для изучения доклинической фармакокинетики

Д. А. Козин^{1,2*}, З. С. Шпрах^{1,2}, А. П. Будько¹, В. Ю. Решетняк²

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина», Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина), 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Козин Дмитрий А. E-mail: kozin1993@inbox.ru

Determination of LHS-1208 in Biological Fluids by HPLC for the Study of Preclinical Pharmacokinetics

Dmytry A. Kozin^{1,2*}, Zoya S. Shprakh^{1,2}, Andrej P. Budko¹, Vladimir Y. Reshetnyak²

1 – Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

2 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Dmytry A. Kozin. E-mail: kozin1993@inbox.ru

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина синтезировано новое производное индоло[2,3-а]карбазола, обладающее выраженным противоопухолевым действием – 6-амино-12-(1- α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло-[3,4-с]карбазол-5,7-дион (лабораторный шифр – ЛХС-1208). С целью дальнейшего внедрения лекарственного средства в медицинскую практику необходимо разработать метод определения содержания ЛХС-1208 в биологических жидкостях для изучения его доклинической фармакокинетики.

За основу методики для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях было решено взять разработанную ранее методику, успешно применяемую для определения содержания действующего вещества в фармацевтических субстанциях производных индоло[2,3-а]карбазола [1]. Для отработки методики выделения ЛХС-1208 из биологических образцов применяли модельные смеси на основе плазмы крови и мочи мышей, к которым добавляли известные количества ЛХС-1208.

Для выделения ЛХС-1208 из плазмы крови к анализируемому образцу прибавляли трехкратный объем охлажденного ацетонитрила и перемешивали в течение 30 сек. Затем анализируемые образцы центрифугировали 10 мин при скорости вращения ротора 4000 об/мин при температуре 40 °С. Для выделения ЛХС-1208 из мочи к анализируемым образцам прибавляли десятикратный объем охлажденного ацетонитрила и центрифугировали в тех же условиях. 5 мкл отделенного супернатанта подвергали анализу методом ВЭЖХ.

ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200, оснащенном колонкой Zorbax SB-C18, 3,5 μ m, 150 $\times$ 3 mm, при температуре колонки 40 °С со скоростью подачи элюента 0,4 мл/мин, в градиентном режиме (0 мин – 100 % А, 12,5 мин – 100 % В, 15 мин – 100 % В) в течение 18 мин. В качестве подвижной фазы А применяли смесь ацетонитрил: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты в воде (1:9). В качестве подвижной фазы В использовали смесь ацетонитрил: 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты в воде (9,5:0,5). Объем вводимой в хроматограф пробы составлял 5 мкл. Детектирование проводили на диодно-матричном детекторе при длине волны 315 нм.

Для проверки применимости разработанной методики определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях в условиях *in vivo* проведено пилотное исследование фармакокинетики модели лекарственной формы ЛХС-1208, которую вводили мышам внутривенно однократно в дозе 25 мг/кг. Кровь у мышей отбирали через 0,083, 15, 30, 60, 120, 180 и 300 мин после введения лекарственного средства. Для одного анализа отбирали кровь у двух мышей, образцы плазмы объединяли. Мочу собирали от трех мышей одновременно.

На хроматограммах модельных смесей обнаружен пик со временем удерживания около 12 мин, что соответствует пику времени удерживания основного вещества в фармацевтической субстанции ЛХС-1208. Для дополнительного подтверждения соответствия данного пика ЛХС-1208 снят электронный спектр

поглощения данного пика, который также соответствовал электронному спектру поглощения основного вещества субстанции ЛХС-1208. Концентрация препарата в модельных смесях соответствовала добавленному в них количеству ЛХС-1208.

Линейность методики подтверждена при построении калибровочной прямой для концентрации ЛХС-1208 в плазме крови мышей в диапазоне 1–100 мкг/мл плазмы при детектировании на 315 нм.

На хроматограммах биологических жидкостей, взятых у лабораторных мышей, получивших ЛХС-1208, были также обнаружены пики со временем удерживания около 12 мин. При этом электронные спектры поглощения соответствовали ЛХС-1208.

Показано, что максимальная концентрация ЛХС-1208 в плазме крови мышей наблюдается непосредственно после введения лекарственного средства (72 мкг/мл). Через 15 мин после введения концентрация ЛХС-1208 значительно снижается (до 7 мкг/мл), через 30 мин – до 4 мкг/мл и сохраняется на таком уровне в течение 3 часов.

Проведенные исследования доказывают возможность определения ЛХС-1208 в плазме крови и моче мышей в неизмененном виде методом ВЭЖХ. Разработанная методика подготовки проб биологических жидкостей может быть успешно применена для изуче-

ния доклинической фармакокинетики других производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козин Д. А. Определение содержания действующего вещества в субстанции препарата ЛХС-1269 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 2020. 124 с. Доступно по: <http://pirogovka.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/science/sno/pirogovka/2020/BOOK-of-ABSTRACTS-2020corr.pdf>. Ссылка активна на 17.09.2020.

REFERENCE

1. Kozin D. A. *Opredelenie sodержaniya dejstvuyushchego veshchestva v substancii preparata LHS-1269 metodom vysokoefektivnoj zhidkostnoj hromatografii. Sbornik tezisev XV Mezhdunarodnoj (XXIV Vserossijskoj) Pirogovskoj nauchnoj medicinskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh; 2020 Moskva: FGAOU VO RNIMU im. N. I. Pirogova Minzdrava Rossii.* [Determination of the active substance content in the substance of the drug LHS-1269 by high-performance liquid chromatography. Collection of abstracts of the XV International (XXIV all-Russian) Pirogov scientific medical conference of students and young scientists. Moscow: Pirogov Federal STATE medical University of The Ministry of health of Russia]. 2020. 124 p. Available at: <http://pirogovka.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/science/sno/pirogovka/2020/BOOK-of-ABSTRACTS-2020corr.pdf>. Accessed: 17.09.2020.

Биоаналитические исследования методом ВЭЖХ-МС: надлежащая и «не надлежащая» практика

О. А. Арчакова^{1*}, Т. Н. Комаров¹, И. Е. Шохин¹

1 – ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 20 стр. 3

*Контактное лицо: Арчакова Ольга А. E-mail: o.archakova@cpha.ru

Bioanalytical Assay by HPLC-MS: Good and «Ungood» Practice

Olga A. Archakova^{1*}, Timofey N. Komarov¹, Igor E. Shohin¹

1 – LLC «CPHA», 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

*Corresponding author: Olga A. Archakova. E-mail: o.archakova@cpha.ru

Фармакокинетические исследования, в том числе исследования биоэквивалентности, являются неотъемлемой частью разработки лекарственных препаратов. Однако для получения достоверных результатов необходимо грамотно подходить к каждому этапу исследования.

Каждое вещество, входящее в состав лекарственной формы, оказывает влияние на фармакокинетику лекарственного вещества. Поэтому проведение тестов *in vitro* до, а не после исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов является актуальным и экономически выгодным.

Ошибки, допущенные в процессе проведения клинического этапа исследования, сильно влияют на результаты, полученные на дальнейших этапах. Так, качество биообразцов (механический мусор в плазме, гемолиз, недостаточный объем, некачественные пробирки) приводит к получению недостоверных результатов в процессе проведения аналитического этапа исследования. Некачественная маркировка биообразцов (исправления, дублирования, стирание надписей) ведет к некорректному предоставлению данных для статистического этапа исследования.

При проведении аналитического этапа исследования в первую очередь необходимо правильно выбрать аналитический метод. Так, ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС являются более универсальными методами анализа, но требуют высокой квалификации и практических навыков сотрудников, особого отношения к оборудованию, а также данные методы ограничено применимы для анализа веществ с крайне низкой или высокой молекулярной массой. Иммуноферментный анализ, в свою очередь, является методом выбора для анализа высокомолекулярных биогенных соединений, гормонов, биоаналогов и пр.

Разработка методик определения веществ методом ВЭЖХ-МС является серьезной научной разработкой. Например, в режиме отрицательной ионизации некоторые вещества способны образовывать аддукты с трифторуксусной кислотой, в связи с чем

интенсивность нативных ионов будет очень низкой. Поэтому в данном случае целесообразно проводить анализ по иону-аддукту вещества с трифторуксусной кислотой.

В процессе приготовления и хранения в холодильнике водных растворов некоторых анализируемых веществ могут произойти их окисление, изомеризация, гидролиз и пр. Поэтому во избежание данной проблемы рекомендуется использовать органические растворители, смеси «растворитель-вода», добавки кислот и аммиака, а также хранить приготовленные растворы в морозильной камере.

При разработке методики пробоподготовки необходимо учитывать свойства матрицы, свойства анализируемых веществ и их хроматографическое поведение. Неграмотная пробоподготовка ведет к размытию пиков, а также сильно влияет на извлечение анализируемых веществ из биологической матрицы.

При разработке хроматографических и масс-спектрометрических параметров нельзя полагаться лишь на детектирующую способность масс-спектрометрии. Необходимо использовать весь потенциал высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографический пик должен быть узким и иметь форму т. н. гауссовой кривой. Использование градиентного элюирования повышает эффективность разделения и продлевает срок эксплуатации хроматографической колонки. Пренебрежение вышеуказанными параметрами ведет к получению недостоверных или «ложноположительных» результатов.

Вывод. Умышленные и неумышленные ошибки, допущенные в процессе проведения исследований фармакокинетики и биоэквивалентности, невнимательность исполнителей, человеческий фактор, заведомый подлог, допущенные на этапах разработки, предварительных испытаний, клиническом этапе исследования, приводят к получению недостоверных результатов в целом и, как следствие, влияют на здоровье людей.

Изучение токсичности наночастиц серебра и золота

С. И. Бронникова^{1*}, А. М. Стойнова¹¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Бронникова С. И. E-mail: sof.bronya@yandex.ru

Study of the Toxicity of Silver and Gold Nanoparticles

Sofia I. Bronnikova^{1*}, Anastasia M. Stoinova¹¹ – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Sofia I. Bronnikova. E-mail: sof.bronya@yandex.ru

На сегодняшний день основной целью современных биомедицинских исследований является доставка лекарств в желаемое место в организме. Подходы, основанные на нанотехнологиях, доказали некоторые захватывающие результаты в этой перспективе. Наночастицы (НЧ) – это класс хорошо настраиваемых наноразмерных объектов с широким спектром применения. НЧ обычно обладают характеристиками, зависящими от размера, которые значительно отличаются от наблюдаемых в объемных материалах [1].

Кожа, легкие и желудочно-кишечный тракт человека находятся в постоянном контакте с окружающей средой. В то время как кожа, как правило, является эффективным барьером для посторонних веществ, легкие и желудочно-кишечный тракт более уязвимы. Эти три пути являются наиболее вероятными точками проникновения природных антропогенных НЧ. Из-за своего небольшого размера НЧ могут перемещаться из этих входных отверстий в кровеносную и лимфатическую системы и, в конечном итоге, в ткани и органы тела. Некоторые НЧ, в зависимости от их состава и размера, могут вызывать необратимое повреждение клеток в результате окислительного стресса или/или повреждения органов [2].

Важно, что не все НЧ оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье – их токсичность зависит от различных факторов, включая материал, размер, форму, поверхность, заряд, покрытие, дисперсию, агрегацию, концентрацию и матрицу [3]. Заболевания, связанные с вдыханием НЧ, включают астму, бронхит, эмфизему, рак легких и нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера. НЧ в ЖКТ связаны с болезнью Крона и раком толстой кишки. НЧ, попадающие в систему кровообращения, связаны с возникновением артериосклероза и образования тромбов, аритмией, сердечными заболеваниями и, в конечном итоге, сердечной

смертью. Перенос в другие органы, такие как печень, селезенка также может привести к заболеваниям этих органов. Воздействие некоторых НЧ связано с возникновением аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, склеродермия и ревматоидный артрит [4, 5].

Данное исследование было посвящено сравнению токсичности наночастиц серебра и золота при помощи препарата люминесцентных бактерий «Эколюм». Измерения проводили на приборе Биотокс. Индекс токсичности материалов рассчитывали по формуле: $T = 100 \times (I_k - I_o) / I_k$, где I_k – интенсивность люминесценции контрольного образца бактерий, а I_o – интенсивность люминесценции бактерий после добавления исследуемого образца материала.

В результате измерений были получены следующие результаты: индекс токсичности наночастиц серебра T (Ag) составил 82, индекс токсичности наночастиц золота T (Au) 11.

Вывод: в соответствии со справочными данными, наночастицы серебра с индексом токсичности 82, оказались очень токсичны для живых организмов, а наночастицы золота, с индексом токсичности 11, являются малотоксичными и могут быть использованы в дальнейших исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brunetti V., Boucheta L. M., Strumia M. C. Nanoparticle-cored dendrimers: functional hybrid nanocomposites as a new platform for drug delivery systems. *Nanoscale*. 2015;7:3808–3816.
2. Buzea C., Ivan. I. Pacheco Blandino and Robbie K.: Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*. 2007;2(4):MR17 – MR172.
3. Elsaesser A., Howard C. V. Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(2):129–137. DOI: 10.1016/j.addr.2011.09.001.
4. Yeh Y.-C., Creran B., Rotello V. M. Gold Nanoparticles: Preparation, Properties, and Applications in Bionanotechnology. *Nanoscale*. 2012;4:1871–1880.
5. Khlebtsov N., Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *Chem. Soc. Rev.* 2011;40:1647–1671.

Экстракционные системы на основе неионных ПАВ в анализе лекарственных препаратов, содержащих синтетические красители

Н. Б. Шестопалова^{1*}, Ю. А. Фомина¹

¹ – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации ((СГМУ им. В. И. Разумовского), 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

*Контактное лицо: Шестопалова Н. Б. E-mail: sof.bronya@yandex.ru

Extraction Systems Based on Non-ionic Surfactants in Analysis of Medicinal Preparations Containing Synthetic Dyes

Nataliya B. Shestopalova^{1*}, Yuliya A. Fomina¹

¹ – Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

*Corresponding author: Nataliya B. Shestopalova. E-mail: shestopalovanb@yandex.ru

Современные технологии производства лекарственных препаратов (ЛП) активно используют синтетические пищевые красители (СПК) для корректирования цвета. Несмотря на то что, в пищевой продукции содержание СПК нормировано, соответствующих требований для лекарственных форм до настоящего времени не разработано, в Государственной Фармакопее РФ отсутствуют единые, утвержденные методики определения красителей в ЛП. Контроль за содержанием СПК в различных объектах обусловлен их потенциальной опасностью, способностью вызывать различные аллергические реакции, гиперактивность и снижение концентрации внимания у детей и т. д. Актуальность задачи идентификации и количественного определения СПК в лекарственных препаратах связана не только с целью установления соответствия санитарно-гигиеническим нормативам РФ, но и с различием в требованиях по применению СПК в РФ, США и других странах.

На фармацевтическом рынке широко представлены ЛП, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, к которым относятся пастилки для рассасывания и сиропы. Анализ состава вспомогательных веществ этих лекарственных форм показал, что для корректирования цвета применяют различные СПК: хинолиновый желтый (E104); желтый «солнечный закат» (E110); азорубин (E122); понсо 4R (E124); красный очаровательный (E129); патентованный синий V (E131); индигокармин (E132); синий блестящий (E133); черный блестящий BN (E151). Большую потенциальную опасность представляют сульфированные азокрасители E110, E122, E124, E129, E151, которые могут восстанавливаться кишечной микрофлорой до токсичных аминов.

Определение СПК в углеводсодержащей продукции затруднено и обязательной стадией анализа является отделение аналитов от матрицы. Для этих целей перспективным методом извлечения является экстракция с помощью неионных поверхностно-активных веществ (нПАВ) – полиоксиэтилированных алкилфенолов (Тритон X-100, ОП-10). Она основана на фазовом разделении водных растворов нПАВ при повышении температуры, добавлении солей электролитов, кислот и щелочей. Преимуществами этого метода экстракции являются малый объем образующейся мицеллярной фазы, высокие коэффициенты распределения, быстрое фазовое расслоение, доступность и сравнительно низкая себестоимость. Применение нПАВ в анализе позволяет исключить использование токсичных, резко и неприятно пахнущих органических растворителей, что согласуется с принципами «зеленой» химии.

Целью данной работы явилось применение экстракционной системы «Тритон X-100 – H₂O – Na₂SO₄» для спектрофотометрического определения синтетических пищевых красителей в сиропах от кашля и пастилках для рассасывания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились пастилки «Доктор МОМ» (малиновые и клубничные) (Индия) и сиропы «Гексо бронхо» (Франция); «Либексин муко» (Германия); «Джосет» (Индия); «Кашнол» (Индия), содержащие синтетические пищевые красители Азорубин, Понсо 4R, Желтый «Солнечный закат». Для извлечения красителей применяли расслаи-

Таблица 1. Результаты определения синтетических красителей в лекарственных препаратах (n=3, P=0,95)

Table 1. Results of determination of synthetic dyes in medicinal preparations

№	Наименование лекарственного препарата Name medicinal preparations	Индекс красителя Dye index	Найдено, мг/л или мг Found, mg/L or mg	S _r
1	«Доктор Мом» клубничные "Doctor Mom" strawberry	E124	0,90 ± 0,06	0,01
2	«Доктор Мом» малиновые "Doctor Mom" raspberry	E122	0,13 ± 0,01	0,01
3	«Гексо Бронхо» "Hexo Broncho"	E124	39 ± 1,00	0,01
4	«Джосет» "Jocet"	E110	30 ± 2,00	0,02
5	«Кашнол» "Kashnol"	E124	110 ± 5,00	0,02
6	«Либексин Муко» "Libeksin Muko"	E124	40 ± 2,00	0,01

вающуюся при температуре 25 °С экстракционную систему «Тритон X-100 – вода – Na₂SO₄». Перед процедурой отделения СПК пастилки растворяли в дистиллированной воде, сиропы анализировали без предварительного разбавления. К аликвоте раствора или сиропа (1–3 мл) прибавляли необходимое для расслоения количество сульфата натрия и тщательно перемешивали. К полученному солевому раствору добавляли раствор Тритона X-100 и дистиллированной воды, так чтобы конечная концентрация нПАВ составляла 10 %, а общий объем 10 мл. Смесь тщательно перемешивали и выдерживали на водяной бане 30 мин при температуре 25 °С. Органическую мицеллярную фазу, содержащую определяемый краситель, отделяли от водной, разбавляли дистиллированной водой до 5 мл и регистрировали спектры поглощения полученного раствора на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония), спектральный диапазон 350–750 нм, l = 1 см, раствор сравнения – дистиллированная вода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве экстрагента был выбран полиоксиэтилированный алкилфенол Тритон X-100, водные растворы которого при добавлении сильных электролитов расслаиваются на две фазы. Установлено, что оптимальным высаливателем является сульфат натрия, позволяющий при определенном соотношении «нПАВ : соль» получать фазовое расслоение при температуре 25 °С. Добавление сульфата натрия способствует также практически полному переходу гидрофильных азокрасителей в мицеллярную фазу (степень извлечения более 98 %).

Образующиеся мицеллярные фазы оптически прозрачны, введение в систему красителей не влияет на параметры фазового расслоения и физико-химические свойства фаз. Идентичность спектров поглощения водных растворов исследуемых СПК и растворов мицеллярных фаз, растворов пастилок и сиропов

позволило провести идентификацию аналитов по спектральным характеристикам.

Для количественного определения красителей в пастилках использовали метод градуировочного графика. По зависимости оптической плотности (A) водных растворов мицеллярной фазы от концентрации (C, мг/л) красителя в рабочих растворах в диапазоне 2–12 мг/л рассчитывали содержание красителей в пастилках и сиропах (таблица 1).

Проверку правильности определения проводили методом «введено-найденно». Погрешность определения не превышала 5 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракционная система «Тритон X-100 – H₂O – Na₂SO₄» является эффективной и экологически безопасной системой для однократного извлечения синтетических пищевых азокрасителей из углеводсодержащих лекарственных препаратов и позволяет проводить определение аналитов непосредственно в полученных экстрактах спектрофотометрическим методом с погрешностью не превышающей 5 %. Процедура экстракции не требует сложного оборудования и специально обученного персонала и может быть использована для контроля за содержанием СПК в лекарственных препаратах.

Анализ фармакокинетики наносомальной формы доксорубина на основе PLGA с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели

Т. С. Ковшова^{1,2*}, Н. С. Осипова², А. И. Алексеева^{3,4}, А. В. Белов², Ю. А. Малиновская^{1,2}, А. П. Будько⁵, О. О. Максименко², С. Нагпал⁶, С. Бранер⁶, Х. Модх⁶, В. Ю. Балабаньян¹, М. Г. Вакер⁶, С. Э. Гельперина²

1 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова), 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

2 – ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева), 125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

3 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (ФГБНУ НИИМЧ), 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

4 – Учреждение Российской академии наук Институт биологии гена РАН (ИБГ РАН), 119334, Российская федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

5 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина), 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

6 – Национальный Сингапурский университет, кафедра фармации, 129546, Сингапур, 6 Сайенс драйв 2

*Контактное лицо: Ковшова Татьяна С. E-mail: kovshova.tatyana.nanofarm@gmail.com

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-015-00276).

Analysis of the Pharmacokinetics of a Nanoparticulate Formulation of Doxorubicin Based on PLGA Using a Physiologically-based Biopharmaceutics Model

Tatyana S. Kovshova^{1,2*}, Nadezhda S. Osipova², Anna I. Alekseeva^{3,4}, Alexey V. Belov², Julia A. Malinovskaya^{1,2}, Andrey P. Budko⁵, Olga O. Maksimenko², Shakti Nagpal⁶, Svenja Braner⁶, Harshvardhan Modh⁶, Vadim Yu. Balabanyan¹, Matthias G. Wacker⁶, Svetlana E. Gelperina²

1 – Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

2 – D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 9, Miusskaya square, Moscow, 125047, Russia

3 – Institute of Human Morphology, 3, Tsurupy str., Moscow, 117418, Russia

4 – Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, 34/5, Vavilova str., 119334, Moscow, Russia

5 – N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Science, 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

6 – National University of Singapore, Department of Pharmacy, 6 Science Drive 2, 129546, Singapore

*Corresponding author: Tatyana S. Kovshova. E-mail: kovshova.tatyana.nanofarm@gmail.com

Acknowledgment. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research as part of research project No. 20-015-00276.

ВВЕДЕНИЕ

Создание лекарственных форм на основе коллоидных носителей, в том числе наночастиц (НЧ) на основе биodeградируемых полимеров, таких как сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA), является одним из наиболее перспективных направлений современной фармацевтической технологии. Наносомальная форма антрациклинового антибиотика доксорубина (Dox) на основе PLGA НЧ (PLGA-Dox), модифицированных полоксамером 188 (P188), проявила высокую противоопухолевую активность в отношении экспериментальной интракраниальной глиобластомы 101/8 у крыс [1]. В то же время влияние физико-химических параметров наносомальной формы на профиль высвобождения Dox *in vitro* и фармакокинетику (ФК) *in vivo* остается недостаточно изученным.

Целью настоящего исследования является изучение взаимосвязи между профилем высвобождения Dox из PLGA-Dox *in vitro* и ФК параметрами в плазме крови крыс при однократном внутривенном введе-

нии и прогнозирование профиля высвобождения *in vivo* на основании ФК данных с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели.

МЕТОДЫ

Нагруженные Dox НЧ на основе PLGA Resomer® 502H (Evonik, Германия) были получены методом «двойных эмульсий». В качестве внешней водной фазы использовали 1 % раствор ПВС в фосфатном буфере при pH 7,4 (PLGA-Dox/7,4) и 6,4 (PLGA-Dox/6,4). Профиль высвобождения Dox из НЧ *in vitro* определяли в 1 % растворе P188. Фармакокинетику PLGA-Dox/7,4 и PLGA-Dox/6,4 изучали на здоровых самках крыс Wistar (200–250 г) при однократном болюсном внутривенном введении в дозе 5 мг/кг в виде суспензии в 1 % растворе P188 (2 мг/мл Dox) в сравнении с субстанцией Dox (Teva, Sicor, Италия) в воде. Концентрацию свободного и общего (свободный + связанный с НЧ) Dox в плазме крови крыс на КЗ-ЭДТА определяли ме-

тодом ВЭЖХ. Для определения свободного Dox НЧ отделяли центрифугированием. Компартментный анализ профилей «концентрация в плазме – время» был проведен с использованием новой физиологически обоснованной биофармацевтической модели PBNB (англ. *Physiologically-based nanocarrier biopharmaceutics model*), разработанной и адаптированной для данного исследования группой проф. Маттиаса Г. Вакера (Национальный университет Сингапура). Модель PBNB сочетает в себе обычное компартментное моделирование с физиологическими диапазонами параметров для оценки свободной и связанной с носителем фракции ЛВ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний размер PLGA-Dox/7,4 и PLGA-Dox/6,4 НЧ составил 105 ± 12 нм (ζ -потенциал $-10,5 \pm 1,3$ мВ) и 137 ± 7 нм (ζ -потенциал $-6,9 \pm 3,0$ мВ), соответственно. Полученные при более кислом pH PLGA-Dox/6,4 НЧ по сравнению с PLGA-Dox/7,4 отличались более низкой степенью включения ($\sim 80\%$ vs 91% , соответственно) и более высокой скоростью высвобождения Dox *in vitro* в 1 % растворе P188 ($\sim 38\%$ vs 20% через 1 ч, соответственно). Связывание Dox с НЧ значительно увеличивало его общую концентрацию в плазме в течение первых 30 минут после введения (рисунок 1). По сравнению с PLGA-Dox/7,4, форма PLGA-Dox/6,4 отличается более высоким средним значением концентраций свободного доксорубина в первые минуты после введения. С помощью PBNB анализа из кривой зависимости общей концентрации в плазме от времени был определен точный объем распределения носителя (V_{DC}), период полувыведения носителя ($t_{1/2}$) из крови, спрогнозирован профиль высвобождения Dox из PLGA-Dox НЧ *in vivo* (параметры m , b , c) на основании 3RPT модели (англ. *3-parametric reciprocal powered time model*) и определена нацеливающая способность PLGA-Dox НЧ (англ. *targeting capability*, F_{target}' %), данные приведены в таблице 1. Для PLGA-Dox/7,4 НЧ была от-

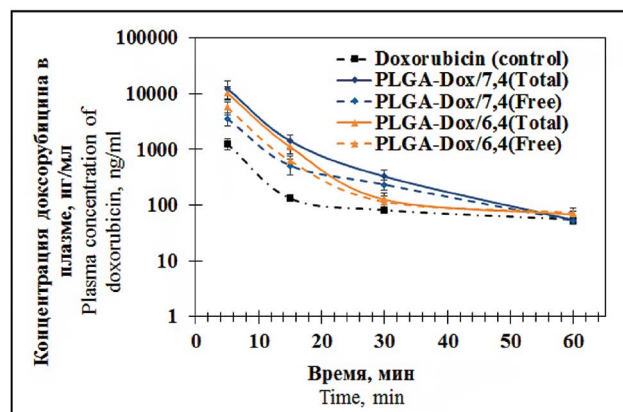


Рисунок 1. Профиль «концентрация в плазме-время»

Figure 1. Plasma concentration vs. time profile

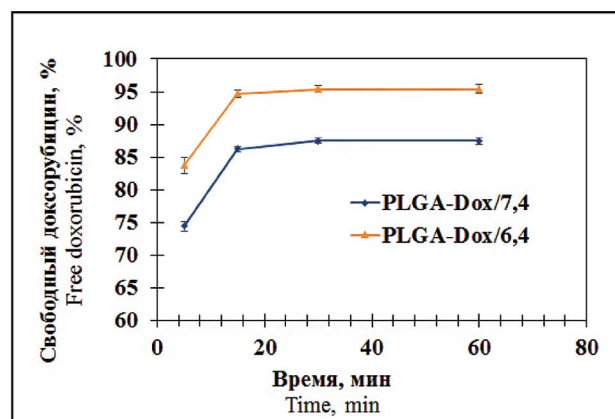


Рисунок 2. Спрогнозированный профиль высвобождения доксорубина *in vivo*

Figure 2. Predicted *in vivo* doxorubicin release profile

мечена более низкая спрогнозированная скорость высвобождения Dox *in vivo*, что согласуется с гораздо более высокой нацеливающей способностью данной наноразмерной формы – $12,79\%$, по сравнению с PLGA-Dox/6,4 ($3,91\%$).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры наносомальных форм доксорубина, рассчитанные с использованием PBNB модели

Table 1. Pharmacokinetic parameters of nanoparticulate formulations of doxorubicin calculated using the PBNB model

Параметр Parameter	PLGA-Dox/7,4	PLGA-Dox/6,4
$t_{1/2}$ (ч) $t_{1/2}$ (h)	$0,263 \pm 0,000$	$0,727 \pm 0,002$
m	$0,499 \pm 0,000$	$0,382 \pm 0,012$
b	$0,845 \pm 0,000$	$0,986 \pm 0,000$
c	$8,023 \pm 0,000$	$10,788 \pm 0,002$
V_{DC} (мл) V_{DC} (ml)	$15,638 \pm 0,006$	$13,560 \pm 0,003$
F_{target} (%)	$12,790 \pm 0,012$	$3,910 \pm 0,107$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря более эффективному удерживанию доксорубина, PLGA-Dox/7,4 НЧ имеют более высокий потенциал для успешной доставки Dox в целевые ткани и органы, в частности, ткани мозга после преодоления ГЭБ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gelperina S. et al. Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles: influence of the formulation parameters. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;74(2):157–163. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.09.003.
- Nagpal S. et al. A physiologically-based nanocarrier biopharmaceutics model to reverse-engineer the *in vivo* drug release. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;153:257–272. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.06.004.

Особенности фрагментации производных триклозана в условиях ионизации электронами

А. Ю. Чугунова¹, Д. И. Жилиев^{1*}

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Жилиев Дмитрий И. E-mail: dimzhi@mail.ru

Features of Fragmentation of Triclosan Derivatives Under Electron Ionization Mass Spectrometry

Anna Yu. Chugunova^{1*}, Dmitry I. Zhilyaev¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Dmitry I. Zhilyaev. E-mail: dimzhi@mail.ru

Благодаря своим антибактериальными и противогрибковым свойствам 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол (триклозан) широко применяется в качестве добавки в средствах личной гигиены (дезодоранты, гели для душа, средства для мытья рук), что приводит к его попаданию в сточные и поверхностные воды. Вместе с тем известно, что в водной среде триклозан подвержен фотохимическому разложению, приводящему к появлению фотопродуктов, в частности токсичных диоксинов [1]. Возможность таких превращений триклозана предопределяет необходимость контроля его присутствия в окружающей среде. Наиболее чувствительным методом детектирования органических соединений в различных объектах является масс-спектрометрия. Низкая полярность триклозана препятствует его детектированию мягкими масс-спектрометрическими методами, поэтому для решения этой задачи целесообразно применять газовую хромато-масс-спектрометрию с ионизацией электронами (ГХ/МС). Сравнительно высокая молекулярная масса триклозана и наличие гидроксильной группы приводит к необходимости его дериватизации. Для химической модификации этого соединения возможно использовать как силилирующие, так и ацилирующие агенты. При этом в наиболее используемой базе данных NIST отсутствуют масс-спектры соответствующих производных. Поэтому мы изучили пути фрагментации таких производных триклозана и сходных с ним соединений в условиях ионизации электронами.

В ходе работы были получены производные триклозана, 3-феноксифенилметанола, бифенол-2-ола, 2-хлорфенола, 4-бром-2-метоксифенола, 2-(3-нитрофенил)этанол, (3,5-динитрофенил)метанола, 2-(4-бромфенил)этанол, (2-фторфенил)метанола. Для их дериватизации использовались 2,2-диметил-бутирил-

хлорид, N-метил-бис-трифторацетамид, пентадекафтороктанол хлорид. Масс-спектры ионизации электронами получали на газовом хромато-масс-спектрометре Thermo Focus DSQ II, энергия ионизации 70 эВ, температура источника 290 °С, температура в термостате от 50 °С до 330 °С (10° С/мин.) с последующей 15-минутной изотермой.

Анализ полученных данных показал, что масс-спектры силильных производных триклозана и других фенолов характеризуются традиционными направлениями фрагментации, связанными с элиминированием алкильных радикалов от атома кремния. Предсказуемо выглядели и масс-спектры продуктов их ацилирования хлорангидридами жирных кислот: в этом случае наблюдались интенсивные пики ионов-продуктов четырехчленной перегруппировки, приводящей к образованию молекулярных ион-радикалов соответствующих фенолов. Однако в случае перфторацильных производных триклозана и фенолов, имеющих арильную группу в о-положении, наблюдался неожиданный фрагментационный процесс, связанный с элиминированием ацильной группы и атома водорода с образованием замещенных дибензофуранов. В случае триклозана такой дибензофуран содержал атомы хлора, что приводило к тому, что в результате поиска масс-спектра в базе данных NIST, первым кандидатом на идентификацию был диоксин.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить ранее не описанный фрагментационный процесс, который может приводить к ошибочной идентификации производных триклозана и его аналогов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kliegman S., Eustis S. N., Arnold W. A., McNeill K. Experimental and theoretical insights into the involvement of radicals in triclosan phototransformation. *Environmental science & technology*. 2013;47(13):6756–6763.

Probiotic *Saccharomyces Boulardii* Ameliorates Inflammation *in Vitro*

Yilmaz Sarialtin Sezen^{1*}

¹ – Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

*Corresponding author: Yilmaz Sarialtin Sezen. E-mail: sezen.yilmaz@ankara.edu.tr

Пробиотик *Saccharomyces boulardii* уменьшает воспаление *in vitro*

Й. С. Сезен^{1*}

¹ – Университета Анкары, фармацевтический факультет, г. Анкара, Турция

*Контактное лицо: Сезен Йылмаз Сариялтин. E-mail: sezen.yilmaz@ankara.edu.tr

Probiotics are live microorganisms that provide health benefits to the host when administered at appropriate concentrations and used especially in the prevention of intestinal diseases and strengthening the immune system. Probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* which is known as health friendly bacteria, is considered for therapeutic and prophylactic purposes in the treatment of acute and chronic gastrointestinal diseases such as bacterial diarrhea and inflammatory bowel disease. Stabilization of lysosomal membrane and inhibition of denaturation of proteins are important markers in limiting the inflammation. Inhibition of this denaturation and hemolysis process by an agent indicates its anti-inflammation properties. Therefore, *in vitro* human red blood cell membrane stabilization and protein (bovine serum albumin) denaturation inhibition capacity of lyophilized *Saccharomyces boulardii* was

investigated in this study. Lyophilized *Saccharomyces boulardii* possessed marked stabilization of human red blood cell membrane. The highest protection capacity was obtained at the concentration of 1000 µg/ml. The present findings exhibited a concentration dependent inhibition of protein denaturation by lyophilized *Saccharomyces boulardii* throughout the concentration range of 20–500 µg/ml. The highest inhibition rate was observed at the concentration of 500 µg/ml. *Saccharomyces boulardii* displayed notable anti-inflammatory activities, which were higher than reference compounds used, by both *in vitro* methods. These results suggest that *Saccharomyces boulardii* could be an important therapeutic agent for several inflammation based diseases. Further *in vitro* and *in vivo* studies should be performed to establish the effects of *Saccharomyces boulardii* on specific inflammation based conditions.

Морфологическая картина при оценке местно-раздражающего действия перорального введения лекарственных препаратов

А. С. Карамян^{1*}, Ж. Баннуд¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Контактное лицо: Карамян Арфени С. E-mail: arfenya@mail.ru

Morphological Picture in Assessing the Local Irritant Effect of Oral Administration of Drugs

Arfenya S. Karamyan^{1*}, George Bannoud¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Corresponding author: Arfenya S. Karamyan. E-mail: arfenya@mail.ru

При курсовом пероральном введении исследуемых препаратов «Карпрофен» в лекарственной форме пленка быстрорастворимая и «Норокарп» в лекарственной форме таблетка для перорального применения в дозе 4 мг/кг в течении 7 дней были зарегистрированы признаки местно-воспалительной реакции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (инфильтрация, покраснение), что было подтверждено визуальным и гистологическим исследованием [1, 2]. Результаты проведенного макроскопического исследования слизистой оболочки желудка представлены в таблице 1.

Таблица 1. Макроскопическая диагностика патологий слизистой оболочки желудка, кролики

Table 1. Macroscopic diagnostics of pathologies of the gastric mucosa, rabbits

Патологические критерии оценки Pathological evaluation criteria	I Карпрофен (FSF Carprofen), 4 мг/кг	II Норокарп Tablet Norokarp, 4 мг/кг	Контроль Control
1. Гиперемия 1. Hyperemia	2/6	4/6	2/6
2. Петехии 2. Petechias	2/6	3/6	1/6
3. Геморрагии 3. Hemorrhages	0/6	3/6	0/6
4. Эрозии 4. Erosion	0/6	1/6	0/6
5. Мелкие изъязвления 5. Small ulceration	0/6	0/6	0/6
6. Язвы 6. Ulcers	0/6	0/6	0/6
7. Васкуляризация 7. Vascularization	0/6	0/6	0/6
Сумма патологий The amount of pathologies	4	11	2

У кроликов в группе II «Норокарп» в лекарственной форме таблетка для перорального применения в дозе 4 мг/кг частота встречаемости патологий слизистой оболочки желудка в 2,75 раза превышает аналогичный показатель в группе I Карпрофен 4 мг/кг.

У кроликов в группе исследуемого препарата «Карпрофен» в лекарственной форме пленка быстрорастворимая чаще всего диагностировали такие патологии, как гиперемия слизистой оболочки желудка и петехии. В группе кроликов II Норокарп 4 мг/кг диагностировали также геморрагии у 50 % животных (3/6), эрозии (33,3 %) и слабые изъязвления (16,6 %). В контрольной группе кроликов у 2 из 6 (33,3 %) животных обнаружили незначительную по степени выраженности гиперемия слизистой оболочки желудка [3, 4].

Гистологическая картина, полученная в ходе проведения данного исследования, позволяет судить об отсутствии местно-раздражающего действия у изучаемого препарата в виде пленки и наличии изменений в группе животных препарата сравнения. В группе животных I Карпрофен 4 мг/кг и по результатам гистологического исследования не было выявлено выраженных структурных изменений слизистой оболочки желудка. Равномерное распределение желез (рисунок 1.).

В группе животных II Норокарп 4 мг/кг по результатам гистологического исследования были зарегистрированы морфологические изменения слизистой оболочки желудка: множественные повреждения ворсинок, эозинофильная инфильтрация стенки, разрушении клеток секреторного эпителия. Наблюдался отёк собственной пластинки и её инфильтрация лейкоцитами, гипертрофия париетальных клеток фундальных желез (рисунок 2).

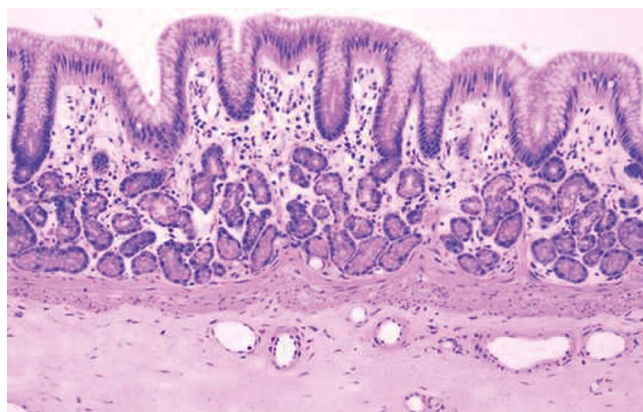


Рисунок 1. Слизистая оболочка желудка кролика
Окр. Г.-э. Ув. х 600. Атрофия клеток. Окр. Г.-э. Ув. х 600
(Группа I Карпрофен 4 мг/кг) (Группа II Норокарп 4 мг/кг)

Figure 1. The mucous membrane of the stomach
HE stain, at x600 stomach, the rabbit. Cells atrophy. HE stain, at
x600
(Group I Carprofen 4 mg/kg) (Group II Norocarp 4 mg/kg)

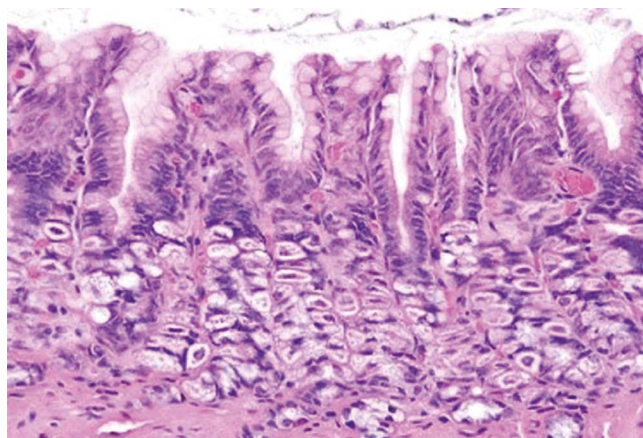


Рисунок 2. Слизистая оболочка желудка кролика
Окр. Г.-э. Ув. х 600. Атрофия клеток. Окр. Г.-э. Ув. х 600
(Группа I Карпрофен 4 мг/кг) (Группа II Норокарп 4 мг/кг)

Figure 2. The mucous membrane of the rabbit
HE stain, at x600 stomach, the rabbit. Cells atrophy. HE stain, at
x600
(Group I Carprofen 4 mg/kg) (Group II Norocarp 4 mg/kg)

Таким образом, у животных опытной группы, получавшей таблетированную форму препарата, выявлены выраженные распространенные патоморфологические изменения в стенке желудка в виде: гемоциркуляторных нарушений от неравномерно слабого кровенаполнения до резко выраженного полнокровия, особенно на уровне микрогемоциркуляторного русла; неравномерная по распространенности клеточная инфильтрация верхней трети слизистой желудка, что говорит о ранней стадии воспалительного процесса и поверхностном процессе. Появление единичных нейтрофильных лейкоцитов среди эпителиоцитов и желез, говорит о склонности к хронизации процесса [5, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамян А. С., Савочкина А. Ю., Ватников Ю. А. НПВП-индуцированные гастроэнтеропатии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;11-5(53):24–26. DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.229.
2. Vatinikov Yu., Shabunin S., Kulikov E., Karamyan A., Lenchenko E., Sachivkina N., Bobkova N., Bokov D., Zhilkina V., Tokar A., Shopinskaya M., Rudenko P. Effectiveness of biologically active substances from *Hypericum Perforatum* L. in the complex treatment of purulent wounds. *Inter. J. of Pharm. Research*. 2020;12(4):1108–1117.
3. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies *British journal of Pharmacology*. 2012;165:67–74.
4. Бажибина Е. Б., Коробов А. В. Методологические основы оценки клинико-морфологических показателей крови домашних животных. М.: Аквариум-Принт; 2005. 128 с.
5. Кемельман Е. Л., Варенов К. С., Архипова А. А. Оценка частоты возникновения гастроэнтерологических осложнений при назначении собакам карпрофена в комбинации с омепразолом. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*. 2015;1:16–19.
6. Леонова М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2. *Лечебное дело*. 2009;3:18–26.
7. Пахомова И. Г., Белоусова Л. Н. Поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2014;49(5):24–30.

REFERENCE

1. Karamyan A. S., Savochkina A. Y., Vatinikov Y. A. NSAID-induced gastroenteropathy. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal = International research journal*. 2016;11-5(53):24–26. (In Russ.). DOI: 10.18454/IRJ.2016.53.229.
2. Vatinikov Yu., Shabunin S., Kulikov E., Karamyan A., Lenchenko E., Sachivkina N., Bobkova N., Bokov D., Zhilkina V., Tokar A., Shopinskaya M., Rudenko P. Effectiveness of biologically active substances from *Hypericum Perforatum* L. in the complex treatment of purulent wounds. *Inter. J. of Pharm. Research*. 2020;12(4):1108–1117.
3. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies *British journal of Pharmacology*. 2012;165:67–74.
4. Bazhibina E. B., Korobov A. V. *Metodologicheskie osnovy ocenki kliniko-morfologicheskikh pokazatelej krovi domashnih zhivotnyh* [Methodological framework for the assessment of clinical and morphological blood parameters of animals]. Moscow: Akvarium-Print; 2005. 128 p. (In Russ.).
5. Kemelman E. L., Varenov K. S., Arkhipova A. A. Evaluation of the gastrointestinal complications incidence in the appointment of carprofen in combination with omeprazole for dogs. *Rossiyskij veterinarnyj zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye = Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals*. 2015;1:16–19. (In Russ.).
6. Leonova M. V. New medicines and drug delivery systems: the peculiarities of oral forms. Part 2. *Lechebnoe delo*. 2009;3:18–26. (In Russ.).
7. Pakhomova I. G., Belousova L. N. Upper gastrointestinal tract lesions associated with administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;49(5):24–30. (In Russ.).

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Медиа-партнерство



Наше издание приглашает к сотрудничеству специалистов и экспертов фармацевтического рынка, задействованных в сфере разработки и производства лекарственных средств, а также производителей сырья, материалов и оборудования, необходимого для оснащения лабораторных комплексов и производственных объектов.

В рамках информационного сотрудничества мы предлагаем:

➤ Публикации в печатном и электронном журнале

- Научные статьи
- Рекламные статьи
- Рекламные модули

➤ Баннерная реклама на сайте

Размещение рекламных баннеров на сайте
pharmjournal.ru

➤ Публикации статей, новостей, мероприятий на сайте журнала

➤ e-mail маркетинг (в базе 16500 адресов)

➤ Участие в качестве спикера/экспонента в конференциях, организуемых нашим изданием

О журнале



Разделы издания охватывают весь жизненный цикл лекарственного средства:

- ✓ Поиск и разработка новых лекарственных средств.
- ✓ Научные и практические направления от разработки и производства исходных фармацевтических ингредиентов, технологий и оборудования до создания стандартных и терапевтически эффективных ЛС.
- ✓ Аналитические методики контроля качества.
- ✓ Подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств, проведению доклинических и клинических исследований.
- ✓ Валидация методик, подготовка регистрационного досье, жизненный цикл лекарственного препарата в GxP-окружении.



Включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.
Редакция ведет работу по включению журнала в список цитирования SCOPUS.

Научный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств» является партнером ключевых мероприятий фармацевтической отрасли:

PHARMA
РОССИЙСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ
14-15 мая 2019
www.russianpharma.com

Крупнейшее мероприятие для руководителей международных и российских производителей, дистрибуторов и розничных сетей

600+ делегатов
100+ докладчиков
60+ обсуждений

Для получения скидки 10% используйте код: **1177MPHJ**

Сотрудство с Российским Фармацевтическим Форумом по электронной почте: info@russianpharma.com
или по телефону +7 (800) 000 00 00
для обсуждения сотрудничества



14-15 мая 2019 года состоится конференция «Клинические исследования в России: ЕАЭС»
Организатор: EPho Business Forum

КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕНА:

- Обновлению нормативной базы в сфере клинических исследований
- Актуальным вопросам на рынке фармации
- Обновлению инфраструктуры фармации
- Новым технологиям в фармации
- Фармацевтической экономике
- Фармацевтической политике
- Фармацевтической безопасности
- Фармацевтической этике
- Фармацевтической культуре
- Фармацевтической ответственности
- Фармацевтической инновационности
- Фармацевтической устойчивости
- Фармацевтической эффективности
- Фармацевтической доступности
- Фармацевтической безопасности
- Фармацевтической этике
- Фармацевтической культуре
- Фармацевтической ответственности
- Фармацевтической инновационности
- Фармацевтической устойчивости
- Фармацевтической эффективности
- Фармацевтической доступности

АДДАЦИОННЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

Диспуты, дискуссии и семинары:

- Фармацевтическая политика
- Фармацевтическая экономика
- Фармацевтическая безопасность
- Фармацевтическая этика
- Фармацевтическая культура
- Фармацевтическая ответственность
- Фармацевтическая инновационность
- Фармацевтическая устойчивость
- Фармацевтическая эффективность
- Фармацевтическая доступность

Максимум 60 делегатов!

- ✓ Фармацевтический форум стран ЕАЭС и СНГ.
- ✓ Российский Фармацевтический Форум.
- ✓ GMP-конференция с международным участием.
- ✓ Дженоерики и биосимиляры в России и ЕАЭС.
- ✓ IPHEB Russia.
- ✓ И других не менее значимых мероприятий.

**По вопросам информационного сотрудничества
просьба обращаться по электронной почте
info@pharmjournal.ru; pharmjournalru@gmail.com
или по телефону +7 977 781 86 18**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

В своей редакционной политике журнал следует принципам целостности публикаций в научных журналах, соответствующим положениям авторитетных международных ассоциаций, таких как Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), European Medical Writers Association (EMWA) и World Association of Medical Editors (WAME), устанавливающих стандарты этического поведения всех вовлеченных в публикацию сторон (авторов, редакторов журнала, рецензентов, издательства и научного общества). Журнал с помощью всестороннего, объективного и честного рецензирования стремится отбирать для публикации лишь материалы, касающиеся научных исследований наивысшего качества.

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Разработка и регистрация лекарственных средств» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты передовых исследований фармацевтической отрасли.

Журнал публикует оригинальные и обзорные научные статьи по темам:

- поиск и разработка новых лекарственных средств;
- фармацевтическая технология;
- методы анализа лекарственных средств;
- доклинические и клинические исследования;
- регуляторные вопросы.

Наименование и содержание научных работ, публикуемых в журнале «Разработка и регистрация лекарственных средств», должно соответствовать науке:

- 02.00.00 – химические науки;
- 03.02.00 – общая биология;
- 03.03.00 – физиология;
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Публикуемые материалы должны соответствовать следующим критериям:

- Научная актуальность и значимость проблемы, которой посвящена статья (тематика статьи должна представлять интерес для широкого круга исследователей, занимающихся разработкой и регистрацией лекарственных средств).
- Высокая степень доказательности (современная исследовательская база, наличие сертификатов на оборудование, достаточный объем выборок и подходы к математической обработке результатов исследования).
- Концептуальный характер исследования (авторы не должны ограничиваться констатацией фактов, необходим анализ полученного материала с учетом данных литературы, должны быть высказаны новые идеи и гипотезы).

УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ

1. К рассмотрению принимаются материалы только в электронном виде, направленные в редакцию через систему на сайте в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).
2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; уникальность текста статьи должна составлять не менее 75 %. При выявлении подобных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях, статья снимается с публикации.
3. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.
4. Авторы должны заполнить и подписать Сопроводительное письмо, отсканировать и загрузить при подаче рукописи в редакцию (в формате *.pdf или *.jpg).

ПОРЯДОК ПУБЛИКАЦИИ РУКОПИСЕЙ

1. Рукопись обязательно проходит первичный отбор на соответствие оформления статьи согласно требованиям журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств». В случае несоответствия правилам оформления Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.
2. Все рукописи, прошедшие первичный отбор, направляются по профилю научного исследования на экспертизу и прохо-

дят обязательное конфиденциальное рецензирование. Все рецензенты являются признанными специалистами, имеющими публикации по тематике рецензируемой статьи в течение последних 3 лет или в области обработки данных. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией, которая выносит решение, в каком номере журнала будет опубликована статья.

3. Все утвержденные статьи поступают в работу к редактору и корректору.

Окончательный макет статьи согласовывается с автором.

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «Разработка и регистрация лекарственных средств»

Составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Оригинальную версию «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Электронный вариант статьи прилагается в формате A4 Microsoft Word (*.doc), Поля 2 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта 14 пунктов через 1,5 интервала.

Объем рукописи: обзор – 15–20 страниц; оригинальные статьи – 10–12 страниц, включая литературу, таблицы и подписи к рисункам. Страницы рукописи следует нумеровать.

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в редакцию журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств», должен включать в себя:

1. Сопроводительное письмо.
2. Текст статьи.

1. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

Авторы должны предоставить заполненное и подписанное сопроводительное письмо, приложив к нему указанные в тексте письма документы.

2. РУКОПИСЬ

РУССКОЯЗЫЧНЫЙ БЛОК

Титульный лист:

1. УДК;
2. название статьи;
3. фамилии и инициалы авторов;
4. полные названия учреждений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), полный почтовый адрес учреждений;
5. e-mail и телефон автора, ответственного за контакты с редакцией
6. ORCID всех авторов статьи.

Резюме и ключевые слова

Объем резюме должен составлять 250–300 слов.

Резюме оригинальной статьи должно быть структурированным:

Введение (введение работы в сжатой форме).

Цель (цель работы в сжатой форме).

Материалы и методы (методы исследования, если необходимо, то указать их преимущества по сравнению с ранее применявшимися методическими приемами; характеристика материала).

Результаты (основные результаты исследования).

Заключение (основные выводы).

Резюме обзорной статьи также должно быть структурированным:

Введение (введение работы в сжатой форме).

Текст (описание содержания текста статьи в сжатой форме)

Заключение (основные выводы).

Все аббревиатуры в резюме необходимо раскрывать (несмотря на то, что они будут раскрыты в основном тексте статьи). Текст резюме должен быть связанным, с использованием слов «следовательно», «например», «в результате».

На сайте британского издательства Emerald приведены примеры качественных рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи – <http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>)

Ключевые слова: (5–8) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи.

Вклад авторов. Авторы должны написать информацию о их вкладе в работу (пример: Авторы X1, X2 и X3 придумали и разработали эксперимент, авторы X4 и X5 синтезировали образцы и провели их электрохимическое исследование. X3 и X4 провели исследования методом спектроскопии комбинационного рассеяния и ЯМР. Авторы X1 и X6 участвовали в обработке данных. Автор X7 проводил теоретические расчеты. Авторы X1, X2 и X7 участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов).

АНГЛОЯЗЫЧНЫЙ БЛОК

Article title

Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Affiliation

Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения и почтовый адрес. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: <http://elibrary.ru>

Образец оформления

Mental Health Research Institute
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

Abstract

Резюме статьи на английском языке должно по смыслу и структуре (для оригинальной статьи: Introduction, Aim, Materials and methods, Results and discussion, Conclusion; для обзорной статьи: Introduction, Text, Conclusion) соответствовать русскоязычному, по содержанию может быть более полным. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог. Во избежание искажения основных понятий желательно иметь соответствующие английские термины. Это особенно важно, когда приводятся названия особых заболеваний, синдромов, упоминаются авторы или конкретные методы.

Keywords

Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Contribution of the authors. Вклад авторов на английском языке должен соответствовать русскоязычному.

ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: а) введение; б) материалы и методы; в) результаты; г) обсуждение; д) заключение.

Обзорные статьи должны иметь следующую структуру а) введение; б) текст; д) заключение.

Текст обзорной статьи следует разделять на соответствующие содержанию статьи подразделы.

Должен быть переведен текст в таблицах и в рисунках. Текст должен быть и на русском, и на английском языках.

Введение

В разделе дается обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

Материалы и методы

Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного названия, а при его отсутствии — группировочного или химического названия. Международные непатентованные названия фармацевтических субстанций и торговые наименования лекарственных средств необходимо оформлять в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru). При описании в работе результатов клинических исследований необходимо привести номер и дату разрешения на проведение клинического исследования согласно Реестру выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов.

При описании используемых общелабораторных реактивов следует приводить их наименование, класс чистоты, фирму-производитель и страну происхождения [Пример: хлористоводородная кислота, х.ч. (Сигма Тек, Россия)]. При описании специфических импортных реактивов [Пример: из каталога Sigma-Aldrich] необходимо дополнительно приводить каталожный номер реактива.

При описании исследуемых лекарственных средств необходимо приводить их торговое наименование, фирму-производитель, страну происхождения, серию и срок годности [Пример: Синдронол таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 4 мг, производства ФАРМАТЕН С.А., Греция, серия 1100638, срок годности до 05.2013].

При описании используемых стандартных образцов приводить количественное содержание активного вещества в стандартном образце, фирму-производитель, страну происхождения, серию и срок годности [Пример: римантадина гидрохлорид, субстанция-порошок, содержание римантадина 99,9 %, Чжецзян Апелоа Кангю Фармацевтикал Ко.Лтд, Китай, серия KY-RH-M20110116, годен до 27.01.2016 г.].

При описании используемого аналитического оборудования необходимо указывать его название, фирму-производитель и страну происхождения [Пример: прибор для теста «Растворение» DT-720 (Erweka GmbH, Германия)].

При описании используемого программного обеспечения необходимо указывать его название, версию, фирму-производитель, страну происхождения [Пример: ChemStation (ver. B.04.03), Agilent Technologies, США].

При приведении в работе первичных данных аналитических исследований (спектров, хроматограмм, калибровочных графиков) их необходимо приводить в цвете в прослеживаемом формате, с четкими разборчивыми подписями осей, пиков, спектральных максимумов и т.д.). Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного названия, а при его отсутствии — группировочного или химического названия.

Числовые данные необходимо указывать цифрами, в десятичных дробях использовать запятые. Математические и химические формулы писать четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть приложено необходимое количество таблиц и рисунков. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них.

Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала.

Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например: М – выборочное среднее; m – ошибка среднего; σ – стандартное квадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости и т.д. Если используется выражение типа $M \pm m$, указать объем выборки n. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки.

Точность представления результатов расчетных показателей должна соответствовать точности используемых методов измерения. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Рекомендуется проводить округление результатов (средних и показателей вариабельности) измерения показателя до одинакового количества десятичных знаков, так как их разное количество может быть интерпретировано как различная точность измерений.

Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, бисериальный и т.п.).

Результаты и обсуждение

В разделе в логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков (графики, диаграммы). Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков. В качестве альтернативы таблицам с большим числом данных используются графики. На графиках и диаграммах рекомендуется указывать доверительный интервал или квадратичное отклонение. На графиках обязательно должны быть подписи и разметка осей, указаны единицы измерений.

В разделе следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

В обзорных статьях рекомендуется описать методы и глубину поиска статей, критерии включения найденных материалов в обзор.

Заключение

В разделе представляются сформулированные в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Не следует ссылаться на незавершенную работу. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер, обусловленный общими принципами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Указать наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написание рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Источник финансирования

Необходимо указывать источник финансирования, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования».

Соответствие принципам этики

Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

ССЫЛКИ В ТЕКСТЕ СТАТЬИ

В журнале применяется **ванкуверский стиль цитирования**: в списке литературы ссылки нумеруются в порядке упоминания в тексте (независимо от языка, на котором дана работа), а не по ал-

фавиту. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках (ГОСТ Р 7.0.5-2008).

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они были упомянуты. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии [5–9]. Необходимо убедиться в том, что все ссылки, приведенные в тексте, присутствуют в списке литературы (и наоборот).

Не следует ссылаться: на неопубликованные статьи, на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований.

Следует избегать ссылок на тезисы и статьи из сборников трудов и материалов конференций, поскольку их названия по требованию зарубежных баз данных, должны быть переведены на английский язык. Еще не опубликованные, но принятые к печати статьи указываются «в печати» или «готовится к выходу», с добавлением письменного разрешения автора и издательства.

Недопустимо самоцитирование, кроме случаев, когда это необходимо (в обзоре литературы не более 3–5 ссылок).

Документы (приказы, ГОСТы, медико-санитарные правила, методические указания, положения, постановления, санитарно-эпидемиологические правила, нормативы, федеральные законы) нужно указывать в скобках в тексте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы под заголовком **Литература/References** размещается в конце статьи и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в романском алфавите (латинскими буквами). Поэтому авторы статей должны представлять англоязычные источники латиницей, а русскоязычные – кириллицей и в романском алфавите. Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников (выделяется курсивом). Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных языка источника (In Russ.). Название русскоязычных журналов в REFERENCES дается в *транслитерации, затем ставится знак = и дается английское название журнала* (не нужно самостоятельно переводить русское название журнала на английский язык, можно указать лишь ту версию названия на английском языке, которая, как правило, имеется на англоязычном сайте этого журнала. Если же ее нет, можно ограничиться транслитерацией).

Технология подготовки описания с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика на сайте <http://www.translit.ru>

1. Войти на сайт translit.ru. В окошке «варианты» выбрать систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставить в специальное поле ФИО авторов, название издания на русском языке и нажать кнопку «в транслит».
2. Копировать транслитерированный текст в готовящийся список.
3. Перевести с помощью переводчика Google название книги, статьи на английский язык, перенести его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединить транслитерируемое и переводное описания, оформляя в соответствии с принятыми правилами.

5. В конце описания в круглых скобках указывается (In Russ.).

Образец оформления списка литературы

Литература/References

1. Литература

Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: Издательский центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева; 2015. 272 с.

References

Nasyrova R. F., Ivanov M. V., Neznanov N. G. *Vvedenie v psikhofarmakogenetiku* [Introduction to psychopharmacogenetics]. St. Petersburg: Izdatel'skiy tsentr SPb NIPNI im. V. M. Bekhtereva; 2015. 272 p. (In Russ.).

2. Литература

Колесник А. П. Прогностическое значение экспрессии p53 у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого. *Онкология*. 2013;15(1):20–23

References

Kolesnik A. P. Prognostic value of p53 expression in patients with early non-small cell lung cancer. *Onkologiya*. 2013;15(1):20–23. (In Russ.).

3. Литература

Шульженко М. Г., Василенко И. А., Уграк Б. И., Шохин И. Е., Медведев Ю. В., Малашенко Е. А. Сравнительный анализ методов определения подлинности субстанции-порошок «Даларгин». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):111–117 DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-111-117.

References

Shulzhenko M. G., Vasilenko I. A., Ugrak B. I., Shohin I. E., Medvedev Yu. V., Malashenko E. A. Comparative analysis of methods for determining the authenticity of the substance – «Dalargin» inquiry. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):111–117. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-111-117.

4. Литература/References

Üçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. 2008;7(1):58–62. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x.

5. Литература/References

Cornier M. A., Dabelea D., Hernandez T. L., Lindstrom R. C., Steig A. J., Nicole R. S., Van Pelt R. E., Wang H., Eckel R. H. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):777–822. DOI: 10.1210/er.2008-0024.

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя. Недопустимо сокращать название статьи.

Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

Монографии

Выходные данные указываются в следующей последовательности: фамилия и инициалы автора (авторов), название монографии (полностью раскрывая все слова), номер повторного издания, место издания (город), издательство, год издания, количество страниц.

Образец оформления

Для русскоязычных источников

Литература

Соколова Г. Н., Потапова В. Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Анахарсис; 2009. 328 с.

References

Sokolova G. N., Potapova V. B. *Kliniko-patogeneticheskie aspekty yazvennoy bolezni zheludka* [Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer]. Moscow: Anacharsis; 2009:328 p. (In Russ.).

Для англоязычных источников

Jenkins P. F. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005. 194 p.

Статья из журнала

Выходные данные указываются в следующей последовательности: автор(ы) (фамилии и инициалы всех авторов). Название статьи. Название журнала (курсивом). Год; том (в скобках номер журнала): цифры первой и последней страниц.

Образец оформления

Для русскоязычных источников

Литература

Шишкин С. В., Мустафина С. В., Щербакова Л. В., Симонова Г. И. Метаболический синдром и риск инсульта в популяции Новосибирска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):53–57.

References

Shishkin S. V., Mustafina S. V., Shcherbakova L. V., Simonova G. I. Metabolic syndrome and risk of stroke in the population of Novosibirsk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):53–57. (In Russ.).

Для англоязычных источников

Dickerson F. B., Brown C. H., Kreyenbulh J. A., Fang L., Goldberg R. W., Wohlheiter K., Dixon L.B. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(4):306–313. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x.

Варианты библиографического описания материалов конференций: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7272/>

Варианты библиографического описания патентов: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7260/>

Варианты библиографического описания ресурсов удаленного доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7274/>

DOI

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор Digital Object Identifier (DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.citethisforme.com>.

Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Данный сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 г. и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 г.) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. За достоверность и правильность оформления представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до отказа в праве на публикацию.

ТАБЛИЦЫ И РИСУНКИ

Таблицы и рисунки должны быть представлены на русском и английском языках.

Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок на русском и английском языке и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию.

Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Для сноски применяется символ *. Если используются данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название.

Рисунки

Все рисунки (диаграммы, фотографии) нумеруются. В тексте должна быть ссылка на соответствующий рисунок.

Каждый рисунок должен сопровождаться подписью на русском и английском языках. В подписях не должно быть аббревиатур. Внутрисуточные обозначения подписываются цифрами или латинскими буквами.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

Список подписей рисунков на русском и английском языках размещается в конце статьи.

Рисунки представляются отдельными файлами в формате *.tif, *.jpg, *.cdr, *.ai, с разрешением не менее 300 dpi.

Каждый файл именуется по фамилии первого автора и номеру рисунка.



Комплексные доклинические исследования лекарственных препаратов позволяют получить данные о безопасности, качестве и эффективности лекарственных средств:

- изучение общетоксических свойств (острая и хроническая токсичность)
- оценка местнораздражающего действия
- специфические виды токсичности (мутagenность, репродуктивная токсичность, аллергизирующее и иммунотоксическое действие)
- специфическая фармакологическая активность
- фармакокинетические исследования

МЫ РАБОТАЕМ ДЛЯ ВСЕЙ ФАРМЫ

WWW.OLPHARM.RU

Исследования в области микробиологии

- исследование и тестирование чувствительных патогенных микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам
- изучение антимикробного действия лекарственных средств в отношении определенных видов микроорганизмов во избежание неправильной оценки полученных результатов перед испытанием на микробиологическую чистоту и стерильность
- анализ антагонистической активности пробиотических штаммов и препаратов на их основе методом отсроченного антагонизма на плотной среде в чашках Петри



Исследования в области разработки лекарственных средств

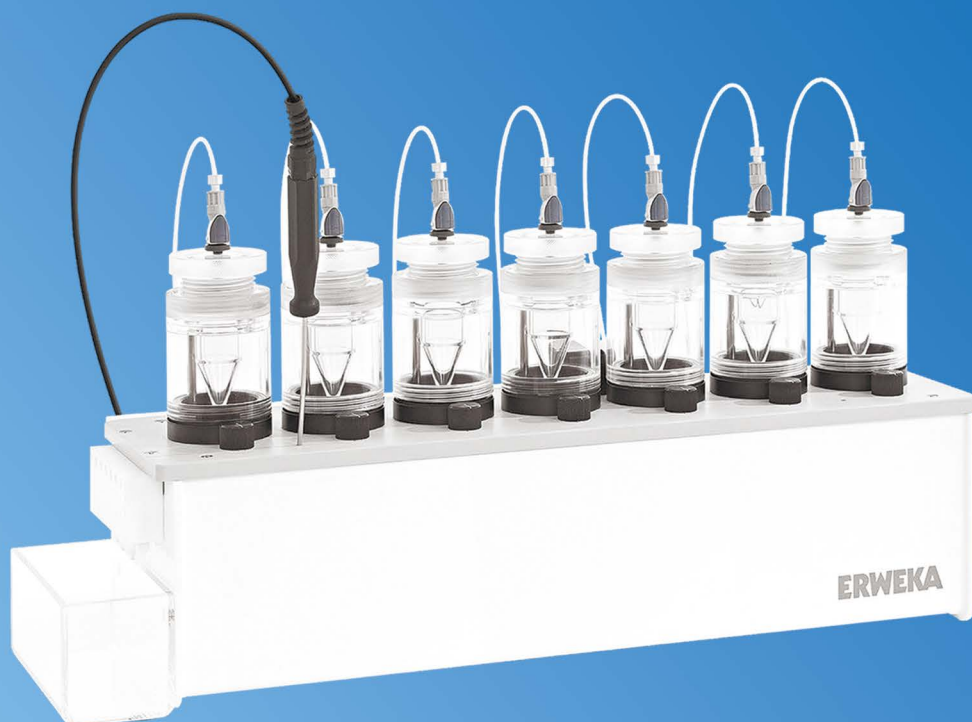
- разработка и валидация аналитических методик
- стандартизация НД на лекарственные препараты
- изучение стабильности лекарственных средств
- изучение кинетики растворения
- исследование фармакокинетики в рамках проведения биоэквивалентности
- проведение трансфера методик

Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.21ФЛ10
от 08.10.2014

Лицензия № 77.01.13.001.Л.000142.04.09
от 30.04.2009 на выполнение работ с
микроорганизмами 3-4 групп патогенности

ООО «ОЛФАРМ»
117105, Г. МОСКВА,
УЛ. НАГАТИНСКАЯ, Д. 3А
ТЕЛ./ФАКС: +7 (499) 611-40-36
E-MAIL: INFO@OLPHARM.RU

Тестер растворения «Проточная ячейка» Erweka DFZ II



Ячейка для
таблеток 12 мм



Ячейка для
таблеток 22,6 мм



Ячейка
для порошков
и гранулятов



Ячейка
для имплантов



Ячейка
для суппозиториев



Ячейка
для стентов



Ячейка для таблеток
22,6 мм
с диализным
адаптером



Ячейка
для таблеток
22,6 мм
с адаптером
для кремов



Ячейка для таблеток
22,6 мм
со стеклянными
шариками и
держателем
таблетки



Ячейка для таблеток
22,6 мм
со стеклянной
дробью и
без держателя
таблетки