

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ПУТИ И ФОРМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗРАБОТКИ
И ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**МАТЕРИАЛЫ 9-й МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ФАРМОБРАЗОВАНИЕ-2023»**

**28-29 сентября
2023 года
Воронеж**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**ПУТИ И ФОРМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗРАБОТКИ
И ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Сборник трудов 9-й Международной
научно-методической конференции
«Фармообразование-2023»

г. Воронеж, 28–29 сентября 2023 г.

*Посвящается 25-летию создания фармацевтического факультета
в Воронежском государственном университете*

Воронеж
Издательский дом ВГУ
2023

УДК 615.07.014.2

ББК 52.81

П90

П о д о б щ е й р е д а к ц и е й

А. С. Беленовой, А. А. Гудковой, Н. А. Дьяковой

П90 Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : сборник трудов 9-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023» / [под общ. ред. А. С. Беленовой, А. А. Гудковой, Н. А. Дьяковой] ; Воронежский государственный университет. – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2023. – 682 с.

ISBN 978-5-9273-3827-6

В сборнике представлены материалы 9-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023», состоявшейся 28–29 сентября 2023 г. в Воронежском государственном университете и посвященной 25-летию создания фармацевтического факультета. Участниками конференции являлись ученые – провизоры, биологи, химики; преподаватели, аспиранты, ординаторы и студенты вузов России и стран зарубежья, научные работники, которые связаны с развитием фармации и фармацевтического образования.

Материалы публикуются в авторской редакции. Ответственность за достоверность, а также правомерность публикации в открытой печати представленных материалов несут авторы.

УДК 615.07.014.2

ББК 52.81

ISBN 978-5-9273-3827-6

© Воронежский государственный университет, 2023

© Оформление. Издательский дом ВГУ, 2023

Непрерывное фармацевтическое образование

**Роль ситуационных задач при изучении дисциплины
«Токсикологическая химия» для формирования компетенций
провизора**

Аносова Л.С., Агафонов А.М.

e-mail: anosova.lyudmila_84@mail.ru

ФГБОУ ВО Донецкий государственный университет им. М. Горького
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Изложенная в статье информация раскрывает особенности методики применения ситуационных задач, являющихся важным инструментом формирования компетентностей у провизора. Современная нужда в готовности выпускника к практической деятельности, связанная с его будущей профессией делает ситуационные задачи ведущей формой и методом обучения. В статье приводится обоснование необходимости сочетать классические формы обучения с интерактивными в виде ситуационных задач.

Ключевые слова: ситуационные задачи, токсикологическая химия, компетенции, провизор.

Введение. Высшее фармацевтическое образование находится в процессе реформирования, с целью усовершенствования учебного процесса. Эти изменения направлены на формирование конкурентноспособных специалистов, обладающих необходимыми профессиональными компетенциями. Такие изменения имеют потенциал сократить сроки адаптации выпускников на рабочем месте и облегчить их вхождение в профессиональную среду [1].

Компетентностный подход, основанный на понимании компетентности как самостоятельно реализуемой способности к практической деятельности, является ключевым фактором формирования конкурентноспособных выпускников. Важной идеей компетентностного подхода является развитие личности. Студенты, осознавая свои сильные стороны и уникальные возможности, могут активно развивать свои компетенции и стремиться к профессиональному и личностному росту. Компетентностный подход позволяет им овладеть новыми знаниями и технологиями, повышать уровень самообразования и успешно применять полученные навыки на практике [2]. Растут и требования рынка труда в области логистики, менеджмента, клинических и химико-токсикологических исследований. Для соответствия условиям рынка, провизору приходится постоянно повышать уровень своих знаний и умений.

Основной целью преподавания Токсикологической химии на медико-фармацевтическом факультете для студентов 5 курса очного отделения специальности «Фармация» является подготовка специалиста по учебной программе «Токсикологическая химия», который будет обладать своим мышлением, полученными знаниями, необходимыми навыками и умениями, а также способен применить полученную теоретическую базу в своей профессиональной деятельности в условиях инновационного развития рынка [3]. Данная дисциплина является симбиозом фармакологии, биохимии, фармацевтической химии.

Пассивный метод преподавания ушел в прошлое. На смену ему пришел активный и интерактивные методы преподавания [1,3]. Метод ситуационных задач является одним из ключевых, продуктивных интерактивных инструментов в образовательном процессе, который был впервые апробирован в школе Гарвардского университета в 1870 году. С тех пор он активно применяется в высшей школе и изучается в современной педагогике [2].

Л.Р. Салаватулина [4], М.А. Приходько и О.Б. Смирнова [5] подчеркивают, что ситуационные задачи должны быть реалистичными и иметь практическую значимость. Кроме того, авторы отмечают необходимость включения в ситуационные задачи элементов неопределенности и противоречий, чтобы стимулировать студентов к поиску различных решений и анализу возможных последствий.

Целью работы явилось исследование роли ситуационных задач и раскрытии их педагогического потенциала для формирования компетенций провизора при изучении дисциплины «Токсикологическая химия» в системе высшего образования.

Материалы и методы: Для достижения данной цели был проведен тестовый оценочный контроль студентов 5 курса очного отделения медико-фармацевтического факультета, обучающихся по специальности «Провизор» в 2022-2023 учебном году. Всего в исследовании приняли участие 27 студентов.

Теоретическая основа исследования – это ситуационная методика, которая позволяет педагогу моделировать практические профессиональные ситуации и искать решения задач в интерактивной форме, сочетая особенности субъекта знания со смыслами и методами коллективного взаимодействия. Исследование основывается на научных принципах: научность, целенаправленность, проблемность, практическая направленность.

Использованные методы исследования: теоретические (исследования первоисточников, современной учебной и научной литературы, анализ полученных результатов), эмпирические (сопоставление, анализ данных, сравнение) и организационные (анализ результатов деятельности).

Практическая подготовка провизора не может осуществляться без контакта обучаемого с реальной ситуацией и обстановкой. Только при таких условиях будет формироваться профессиональное мышление на основе реальных данных. Погружая обучаемого в реальные условия, в реальную ситуацию, мы предоставляем для него условия, в которых он должен научиться принимать верные решения, либо искать пути выхода из возникшей перед ним проблемы. Многократные усердные тренировки позволяют до автоматизма отточить необходимые навыки [1,3]. Для этого подходят именно ситуационные задания.

Сегодня метод ситуационных задач нашел широкое применение в высшей школе и стал неотъемлемой частью современной педагогики. Он используется для развития навыков проблемного и аналитического мышления, коммуникации и принятия решений.

Разрабатывать ситуационные задачи необходимо потому, что они являются действенным средством формирования профессиональных компетенций, которые наряду с общекультурными компетенциями служат основным критерием оценки результативности освоения основной образовательной программы. При этом следует понимать, что компетенция — это способность обучаемого применить полученные и усвоенные знания, умения, которые он приобрел и сформированные компетенции, а также личные свойства в своей профессиональной деятельности или условиях, которые имитируют эту деятельность [1,3].

Одним из важных компонентов компетентностного подхода при изучении Токсикологической химии являются когнитивные навыки [6,7]. Обучающиеся развивают свою способность к анализу, синтезу и критическому мышлению, что позволяет им эффективно решать сложные задачи. Кроме того, мотивационно-ценностные компоненты способствуют формированию у студентов высокой мотивации к достижению успеха и развитию своих профессиональных навыков. Студенты учатся планировать свою деятельность, эффективно организовывать рабочий процесс, а также принимать решения на основе анализа ситуации. Эти навыки позволяют выпускникам успешно адаптироваться к изменяющимся условиям рынка труда и быть востребованными специалистами.

Рефлексивные компоненты компетентностного подхода помогают студентам осознать свои преимущества и недостатки, а также анализировать свой профессиональный рост. Рефлексия позволяет обучающимся учиться на своих ошибках и постоянно совершенствоваться, что является важным фактором их конкурентоспособности.

Ситуационные задания (кейс-метод) составляются таким образом, чтобы задача включала в себя совокупность условий, направленных на решение практически значимой ситуации с целью осознанного усвоения обучающимися содержания учебного предмета, которая носит практико-

ориентированный характер, но для ее решения необходимы конкретные знания по данному предмету. Это развивает у студентов широту и гибкость мышления, учит их самостоятельно анализировать факты, находить оптимальное решение вопросов и задач [1,3].

Ситуационные задания ориентированы на формирование универсальных способов работы с большим потоком информации, которые опираются на таксономию, разработанную Б. Блумом [8]. Решение таких ситуационных задач включает несколько последовательных этапов: целевой, проблемный, выбора средств, результативный, генерализация.

Разрабатывая оценочный фонд по дисциплине, ситуационные задачи составляются таким образом, чтобы студент, проработав текст учебника и предложенные дополнительные источники информации, умел находить ответ на поставленную задачу, на возникший перед ним вопрос либо проблему, таким образом, проявив свои знания и творческие способности при анализе. Для решения задачи необходимо применить исследовательский подход при построении модели ситуации, поиска нескольких способов решения одной ситуативной задачи (уровень размышления). Благодаря такому подходу студенты узнают что-то новенькое, и учатся применять свои теоретические знания на практике [1,3].

С целью оценить роль ситуационных задач при изучении дисциплины «Токсикологическая химия», было проведено исследование студентов 5 курса очного отделения медико-фармацевтического факультета, обучающихся по специальности «Фармация». Студенты были разделены на 2 группы. В обеих группах предварительно был проведен тестовый контроль знаний по данному практическому занятию. Затем, у первой группы студентов занятие проводилось в стандартной форме без решения ситуационных заданий. Во второй группе студентов - занятие проводилось с использованием ситуационных заданий как индивидуальных, так и групповых. Далее студентам обеих групп предлагалось пройти тестовый контроль по данной теме. Результаты приведены на диаграмме №1. Обсуждение результатов приведено ниже.

Результаты и обсуждение: До проведения эксперимента (предварительный тестовый контроль), абсолютная успеваемость (оценки 3,4,5 по традиционной шкале) составляла - 96,6%, качественная успеваемость (оценки 4,5 по традиционной шкале) составляла -50,6%. После проведения занятий обычным методом (без применения ситуационных задач) успеваемость 1 группы студентов выглядела таким образом: абсолютная успеваемость – 97,9%, качественная успеваемость – 51,4%. Прирост по качественной успеваемости студентов составил 0,8%.

Ситуационная задача - адаптационный обучающий механизм, дающее студентам возможность примерить на себя роль специалистов: изучить

действительную ситуацию; применить свои знания для решения задач и принять ответственность за решение поставленной задачи.

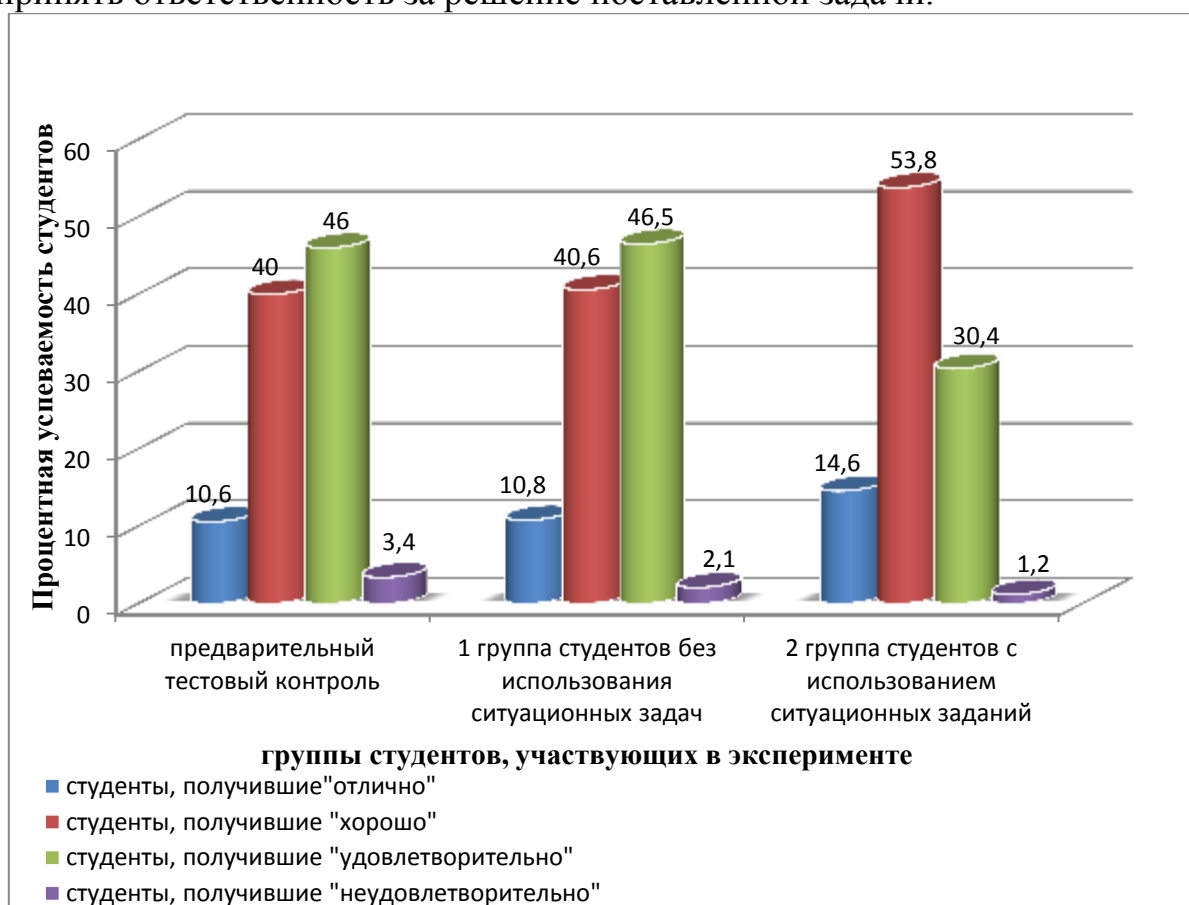


Схема 1. Изменение успеваемости и качества подготовки студентов при использовании ситуационных задач

Студентам предлагается анализировать сложные ситуации, описанные в задачах, и предлагать решения, основанные на своих знаниях и опыте. Это помогает им развить критическое мышление и применять полученные знания на практике.

Данные 2 группы студентов после проведения занятия с использованием ситуационных задач: абсолютная успеваемость (оценки 3,4,5 по традиционной шкале) составила – 98,8%, качественная успеваемость (оценки 4,5 по традиционной шкале) – 68,4%. Результат интерактивных методов обучения увеличил качественные показатели обучения студентов на 17,8%. При этом наблюдаем снижение показателя неуспеваемости студентов на 2,2 %.

Заключение. В современных условиях развития общества, рынка, производства, невозможно пользоваться только стандартными методами обучения студентов. Необходимо применение новых подходов, моделирующие элементы профессиональной деятельности специалиста в сфере фармации. Ситуационные задачи по дисциплине «Токсикологическая химия» заключают в себе существенные потенциальные возможности для

формирования компетенций провизора, его способности в дальнейшем осуществлять свою профессиональную деятельность.

Список литературы

1. Аносова Л.С., Агафонов А.М. Компетентностный подход при изучении профессионально-ориентированной дисциплины «Частная фармацевтическая технология» // Вузовская педагогика. 2022. Интеграция медицинского и фармацевтического образования, науки и практики: материалы I Международного научно-педагогического форума (Красноярск, 2-3 февраля, 2022). Красноярск, 2022, с. 644-649.

2. Воробьева С.А., Завершинская Н.А., Неронова М.Ю., Неронов А.В., Маймистов Д.Н. Педагогический потенциал ситуационных задач по дисциплине «Биоэтика» для формирования компетенций провизора // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31820> (дата обращения: 05.08.2023).

3. Аносова Л.С., Агафонов А.М. Роль образовательных учреждений и фармацевтических предприятий в профессиональной адаптации молодых специалистов-провизоров // Актуальные вопросы образования: содержание, технологии, качество: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию Дагестанского государственного университета (Хасавюрт, 27 ноября, 2021). Хасавюрт, 2021, с. 42-48.

4. Салаватулина Л.Р. Решение ситуационных задач как средство формирования профессиональных компетенций будущих педагогов // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2018. № 2. С. 138-147. DOI: 10.25588.

5. Приходько М.А., Смирнова О.Б. Ситуационные задачи как средство интеграции фундаментальных и специальных знаний // Мир науки. 2018. № 3. Т. 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/31PDMN318.pdf> (дата обращения: 05.08.2023).

6. Шабанова И.А., Ковалева С.В. Полещук О.Х., Минич А.С., Якутина Д.В. Ситуационные задачи в подготовке будущих учителей химии // Вестник ТГПУ. 2017. 12 (189). С. 92-99. DOI: 10.23951/1609-624X-2017-12-92-99.

7. Агеева Н.А., Шаповал Г.Н. Решение ситуационных задач как эффективный метод формирования у студентов-медиков навыков этико-правового измерения медицинской деятельности // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие: сетевой журнал. 2017. Т. 5. № 4 (19). [Электронный ресурс]. URL: <http://humjournal.rzgmu.ru/art&id=292> (дата обращения: 05.08.2023).

8. Касаткина Н.С. Ситуационные задачи как средство оценивания уровня сформированности профессиональных компетенций будущих

педагогов// Образование: прошлое, настоящее и будущее: материалы III Международная научная конференция (г. Краснодар, август 2017 г) – Краснодар; Новация, 2017. - С.59-62
<https://molus.ru/conf/ped/archive/269/12772> (дата обращения 05.08.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-10-15

УДК 625.1

Professional development of students of chemical-pharmaceutical industry on the example of the direction "Drug manufacturing"

Ahunyanova K.R., Efimova A.A.

e-mail: efimaxax@gmail.com

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The aim of the study is to identify students' intentions regarding their future profession, career prospects and further professional education on the example of the direction "Drug manufacturing". The article discusses the pharmaceutical labor market, career prospects in this field. In August 2023 a survey of undergraduate students of St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (hereinafter SPCPU) was conducted, which showed high motivation of students, in most cases the desire to continue professional education. However, some problems have also been identified. Some students doubt their choice and do not strive to continue their education, others are considering graduate admission in other universities.

Key words: pharmaceutical industry, labor market, higher professional education.

Introduction. An important role in the process of obtaining higher professional education is played by student's motivation, which directly depends on the confidence in their choice of profession and desire to work within their specialty. In 2020, the 'Public Opinion' Foundation conducted a survey among university students[1]. The research data showed that almost half of the respondents get higher education for the sake of a certain specialty, while the rest study at university simply because it is necessary, out of inertia.

The aim of our research is to identify the motivation of SPCPU students, their future profession expectations, career prospects and raising the level of higher professional education on the example of the direction "Drug manufacturing". The objectives of the study: analysis of career opportunities in obtaining higher education in this direction, conducting a survey of SPCPU undergraduate students, interpretation of the results. The relevance of the research is determined by the current development of the pharmaceutical labor market and the need to analyze trends in higher education in this area.

Materials and methods: in order to identify the professional intentions of student youth in the field under consideration, we studied the available research on this topic, analyzed the official websites of major employers, developed and conducted a survey of SPCPU undergraduate students. The results were processed on the Google forms platform using pivot tables. The methods of analysis and interpretation of the obtained data, comparison and contrast were used.

Results and discussion. Despite the instability of macroeconomics in recent years, the main enterprises of the pharmaceutical industry have been constantly developing[2]. The pharmaceutical market has a huge potential for further enhancing growth[3]. In addition, Russia has formed a system of strategic planning for the development of the pharmaceutical industry "Pharma – 2030", which provides a wide range of opportunities for career building in this industry[4]. In descending order by the degree of demand, the main vacancies in this field are: chemical technologist(26.2%), chemist(14.6%), operator/instrumentation worker(9.2%), research staff member(8.5%), employee of the quality control department (7.6%), project management engineer (7.6%), controller (5.4%), laboratory assistant (4.6%), purchasing department employee (3.8%)[5]. But if the requirements for a laboratory assistant, controller and instrumentation worker are not high, sometimes it is enough to have secondary vocational education, then for employment in more popular positions, it is necessary to have at least a Master's degree. SPCU offers various Master's degree programs, which you can enter after a Bachelor's degree. There is also an opportunity to enroll in postgraduate studies, to remain a teacher at the department and to engage in research activities.

As of January 2023, 544 organizations located on the territory of the Russian Federation had licenses for drug manufacturing, while 65 organizations (groups of organizations) are included in the list of system-forming organizations of the Russian economy. The largest organizations are located in the Central, Volga, Siberian, Northwestern, Ural, Southern, North Caucasus and Far Eastern Federal Districts[6], [7]. We analyzed the labor market of pharmaceutical companies and found out which specialists are most needed by pharmaceutical manufacturers. The 8 largest pharmaceutical companies were considered. According to the data presented on the official websites of companies, the most vacancies are offered by: R-Pharm (23%), Pharmstandard (20%), and Biocad (17%). Pharmasyntes (11%), Polysan (10%), Generium (8%) are in second place, and Geropharm (5%) and Vertex (3%) are in third place. Cosmetic companies need the least employees: Geltek offers two vacancies: an employee of the quality control department and a white-collared planner, and L'oreal one: a chemical engineer. In general, the analysis of the situation on the modern labor market shows that it is the chemical and pharmaceutical industry where young

specialists are in an favorable position even in the most difficult periods[8]. That is, they are more in demand and have a relatively high remuneration rate.

In August 2023, we conducted a survey among SPCPU students in order to identify their professional intentions after receiving a bachelor's degree. A total of 38 people, 2nd-4th year students of the Faculty of Industrial Drug Technology in the direction of "Production of Pharmaceuticals" participated in the survey. The majority of respondents were girls (78.95%), all were between the ages of 19 and 21. In order to determine the students' attitude to further development in their professional field, it was proposed to answer the question "Do you want to work within your specialty?" (Table 1).

Table 1. Distribution of answers to the question: "Do you want to work within your specialty?"

Possible answers	Female	Male	19 y.o.	20 y.o.	21 y.o.	Total
Yes	73,33%	75,00%	100,00%	60,00%	66,67%	73,68%
Not sure	26,67%	25,00%	0,00%	40,00%	33,33%	26,32%
No	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

The overwhelming majority of respondents (73.68%) intend to work in their specialty. Slightly more than a quarter (26.32%) are not sure about it. The gender indicators are almost the same. Not a single respondent chose the answer "no", which indicates a conscious choice of profession and a considerable interest of our students in their specialty. These data also confirm the results of our previous studies, which covered all SPCPU students receiving different levels of education[9]. At the same time, respondents aged 19 (those who completed the 1st year of study) are 100% confident in their desire to work within their specialty, senior groups express doubts (33-40%). Perhaps, with the complication of the program in senior courses, some of the students begin to feel uncertainty in their abilities.

In order to obtain a full-fledged highly qualified specialist, it is very important to promote the continuation of education in master's degree programs, and to replenish scientific personnel – in postgraduate studies. In order to identify the intentions of our students in this direction, respondents were asked to answer the question "Are you going to go on further academic study after receiving a Bachelor's degree?" (Table 2)

Table 2. Distribution of answers to the question: "Are you going to go on further academic study after receiving a Bachelor's degree?"

Possible	Gender		Do you want to work within your specialty		Total
	Female	Male	Yes	Not sure	
Yes, I am going to go into further academic study in graduate school	60,00%	50,00%	50,00%	80,00%	57,89%
Yes, I am going to go into further academic study in graduate and postgraduate schools	20,00%	25,00%	28,57%	0,00%	21,05%
No, I am not going to undertake further study	20,00%	25,00%	21,43%	20,00%	21,05%

The majority of respondents intend to continue their education in Master's degree (57.89%) and even in postgraduate studies (21.05%). It is interesting that regardless of the degree of confidence in their desire to work in the specialty, the percentage of those wishing to continue their education is approximately the same. To find out the preferred fields of education, we asked respondents to answer the question "If you want to go to graduate school, which of the proposed SPCPU program tracks would you choose?" (Table 3).

Table 3. Distribution of answers to the question: "If you want to go to graduate school, which of the proposed SPCPU program tracks would you choose?"

Possible answers	Female	Male	Total
Bioengineering and biomedicine	0,00%	25,00%	5,26%
The direction of the graduate school will not be related to my specialty, in which I am currently studying	13,33%	0,00%	10,53%
Organization and management of pharmaceutical production	33,33%	0,00%	26,32%
Industrial production and quality assurance of pharmaceuticals	0,00%	25,00%	5,26%
Development and technology of pharmaceuticals	20,00%	0,00%	15,79%
I'm going to finish my graduate school at another university, but the direction will be related to chemistry	26,67%	25,00%	26,32%

Preferences vary greatly depending on gender, but in general, all fields of graduate school are in demand. However, some students plan to continue their studies at another university, while a small percentage (10.53%) - not in their specialty. That is the majority of respondents still intend to go on further education in the chosen direction, albeit at another university. In order to retain students at our university, as well as attract graduates of other universities to our graduate school programs, we consider it advisable to study the preferences of future graduates in more detail in further research and recommend for the opening of those fields of graduate school that are most in demand. At the same time, it is necessary to take into account not only the interests of students, but also the needs of the labor market.

According to the results of the survey, it turned out that the majority of respondents intend to find a job in private companies (78.95%). At the same time, it turned out that the most popular of such companies among our students are JSC "Biocad", LLC "Geropharm", LLC "Vertex" and JSC "L'oreal". In the future, we plan to interview representatives of employers in order to identify the most popular areas of master's degree training in the interests of organizations.

Conclusion. A study of the pharmaceutical labor market and an analysis of career prospects in this field have shown that most of all companies need technical engineers and chemists. At the same time, pharmaceutical companies are ready to offer the most vacancies. Cosmetic companies offer only single vacancies. In general, the pharmaceutical industry's labor market is developing quite dynamically and young specialists in this field are in a more advantageous position compared to other professions.

As a result of the survey, we found out that the majority of students studying for a bachelor's degree in the specialty "Drug manufacturing"

consciously approached the choice of profession and are going to work within the specialty. However, more than a third of students begin to doubt their choice over time, what should be paid attention to, perhaps this part of students needs additional classes for better assimilation of the material, as well as closer attention to industrial placement.

The overwhelming majority of respondents plan to go on into further education in graduate and postgraduate schools. In general, all SPCPU graduate school programs are in demand, but quite a large part of students (more than a third) intend to continue their studies at another university, while many in the same professional field. To enhance the attractiveness of our university's graduate school programs, we plan to study the needs of the most popular employers in further research and offer recommendations on the formation of training programs.

References

1. Телеушева, Д.Н. Мотивация к получению высшего образования у современной российской молодежи / Д.Н. Телеушева // [Электронный ресурс]. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-k-polucheniuyu-vysshego-obrazovaniya-u-sovremennoy-rossiyskoy-molodezhi/viewer> (дата обращения: 15.08.2023)

2. Галина, Э.Э. Проблемы и перспективы импортозамещения в фармацевтической отрасли / Э.Э. Галина // [Электронный ресурс]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54266540_43028695.pdf (дата обращения: 15.08.2023)

3. Колотий, М.Э. Тенденции и перспективы развития фармацевтического рынка РФ / М.Э. Колотий, Е.И. Кочубей // [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tendentsii-i-perspektivy-razvitiya-farmatsevticheskogo-rynka-rf/viewer> (дата обращения: 15.08.2023)

4. Доржиева, В.В. Стратегия новой индустриализации фармацевтической промышленности: национальные приоритеты и новые вызовы / В.В. Доржиева // [Электронный ресурс]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_53973099_68703744.pdf (дата обращения: 15.08.2023)

5. Пудриков, К.А. Трудовая деятельность и непрерывное профессиональное развитие молодых специалистов / К.А. Пудриков, Е.А. Максимкина // [Электронный ресурс]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21007622_27200143.pdf (дата обращения: 17.08.2023)

6. Распоряжение Правительства РФ от 7 июня 2023г. №1495-р О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г. [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406959554/> (дата обращения: 17.08.2023)

7. Сергеева, Н.М. Обеспечение финансовой устойчивости среди лидеров фармацевтической отрасли / Н.М. Сергеева, Е.Н. Ноздрачева, М.Н. Наджафова, Т.А. Зубкова // [Электронный ресурс]. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_50392539_70708749.pdf

8. Ефимова, А. А. Современные тенденции глобального рынка труда молодежи / А. А. Ефимова // Демографические факторы адаптации населения к глобальным социально-экономическим вызовам : Сборник научных статей / Редакторы О.А. Козлова [и др.]. – Екатеринбург : Институт экономики Уральского отделения РАН, 2023. – С. 158-170. – DOI 10.17059/udf-2023-2-7. – EDN BMVJHV.

9. Ефимова, А. А. Тенденции рынка труда молодёжи в столкновении с "новой реальностью" - санкциями и пандемией (на примере профессиональной области "медицина и фармацевтика") / А. А. Ефимова // Ремедиум. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 357-363. – DOI 10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363. – EDN GDZXQP.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-15-20

УДК 378.141

**Исследование мотивов выбора образовательной программы
первокурсниками фармацевтического факультета**

Буркут А.М., Бегина Д.Д., Чупандина Е.Е.

e-mail: dariabgnn@gmail.com

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Проведен анализ индивидуальных характеристик абитуриентов фармацевтического факультета Воронежского государственного университета за 2022 год. Выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на выбор учебного заведения и специальности, а также выделены основные источники информации о факультете. Ключевые слова: абитуриенты, первокурсники, фармацевтическое образование, фармацевтический факультет, среднее профессиональное образование, высшее образование.

Введение. В настоящий момент повсеместно наблюдается снижение интереса абитуриентов к образовательным программам фармацевтического факультета, в частности особо остро стоит вопрос с программами специалитета (количество первокурсников в 2022 году на 55%, чем этот показатель в 2017 году). При этом абитуриенты все чаще делают выбор в пользу среднего профессионального образования (СПО), что обусловлено

отсутствием необходимости сдавать ЕГЭ, меньшим сроком и стоимостью обучения, а также сложившейся структурой рынка труда с незначительными различиями между должностями провизор и фармацевт в аптечных организациях [1,2]. Как следствие, актуальным становится выявление факторов, определяющих выбор учебного заведения и образовательной программы абитуриентами, с целью увеличения контингента первокурсников на фармацевтическом факультете.

Цель исследования – разработка рекомендаций по набору студентов на основе анализа их мотивов по выбору вуза и образовательной программы.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования выступили статистические характеристики абитуриентов фармацевтического факультета за 2022 год (пол, расположение школы (городская/сельская), источник финансирования обучения), полученные путем обработки 437 заявлений на поступление, результаты анкетирования 44 студентов 1-ого курса специалитета. Методологическая основа данного исследования включает: оценку абсолютных и относительных показателей, анкетирование, графический метод.

Результаты и их обсуждение. За исследуемый период установлена смена тренда в структуре контингента обучающихся по критерию «уровень образования». Доминирование числа студентов, поступающих на программу специалитета, в 2020 году сменилось на доминирование студентов, зачисленных на программы СПО (рис. 1). Изменение произошло за счет студентов, зачисленных на договорной основе. По нашему мнению, в основе события лежат две группы причин: нормативно-правовые и рыночные.

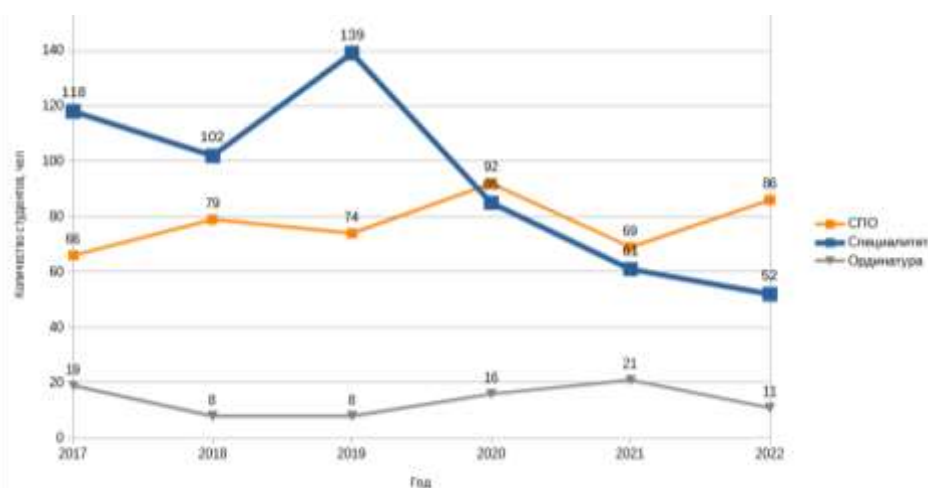


Рис 1. Результаты приемных кампаний фармацевтического факультета ВГУ за 2017-2022 годы

Первая группа причин связана с по-прежнему существующей неразберихой в квалификационных требованиях, где права провизоров и фармацевтов, работающих в розничном сегменте рынка, практически

уравнены. В условиях падения реальных доходов населения при выборе уровня образования на договорной основе предпочтение отдается СПО в силу меньшего срока обучения и стоимости обучения за год.

Вторая группа причин определена нарастающей конкуренцией на фармацевтическом рынке, особенно на розничном рынке, куда из вуза после окончания факультета, трудоустраивается более 70% выпускников. Экономия ресурсов – одна из наиболее распространенных конкурентных стратегий организаций. Работодатель предпочитает нанимать на работу специалистов с квалификацией «фармацевт», в силу экономии фонда заработной платы.

Усредненный портрет первокурсника специалитета на факультете: выпускник городской школы (84,91%), женщина (86,7%), житель Воронежской области (68,04%). Отмечается крайне низкая заинтересованность выпускников СПО в получении высшего образования (рис. 2).

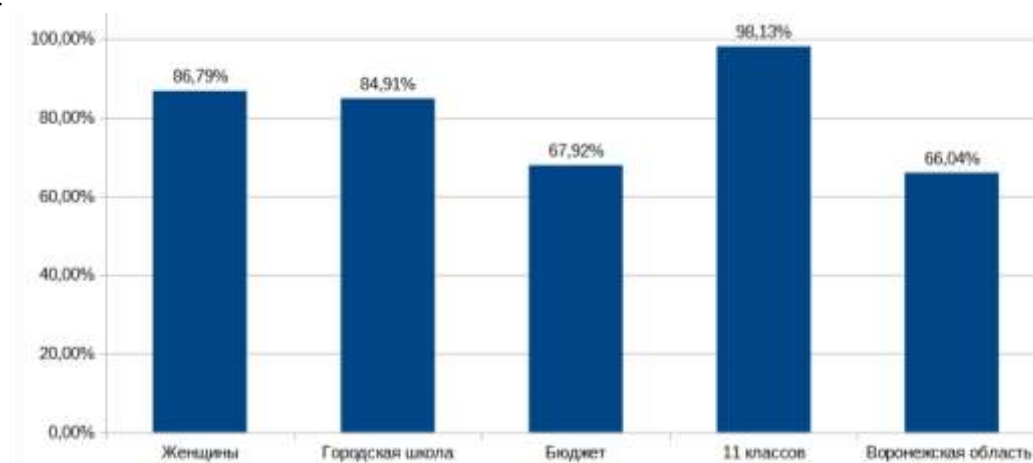


Рис 2. Индивидуальные характеристики первокурсников специалитета на фармацевтическом факультете

Для студентов, обучающихся за счет собственных средств, приоритетными при выборе вуза являются следующие факторы: наличие интересующей специальности, расположение университета престиж учебного заведения, количество бюджетных мест, стоимость обучения (рис. 3).

Сравнительный анализ оценки важности факторов, влияющих на выбор вуза, между бюджетными и договорными студентами показал их практическое совпадение. Незначительное расхождение относится к фактору «расположение университета». Студенты, обучающиеся на коммерческой основе, расценивали расположение университета как наиболее значимый фактор чаще, чем студенты, обучающиеся за счет государственного финансирования (67% и 54% соответственно) (рис.4). Престиж вуза для половины и более зачисленных играет существенную роль, что в совокупности отражается и на количестве бюджетных мест,

привлекая больше потенциальных абитуриентов [3]. Стоимость обучения, по-прежнему, играет одну из ключевых ролей при выборе вуза [4].

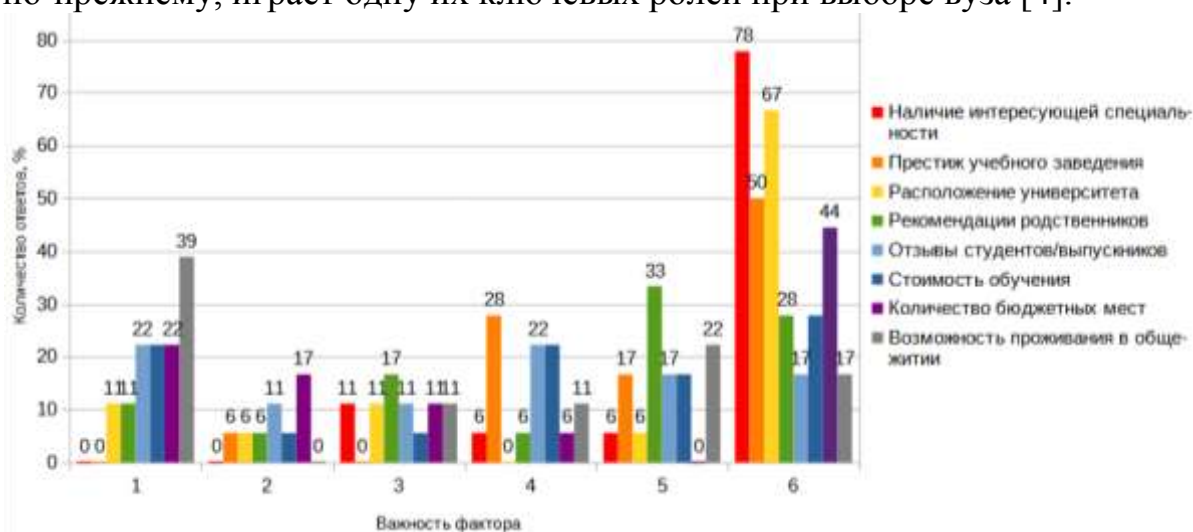


Рис 3. Оценка важности факторов, влияющих на выбор учебного заведения первокурсниками, обучающихся за счет собственных средств

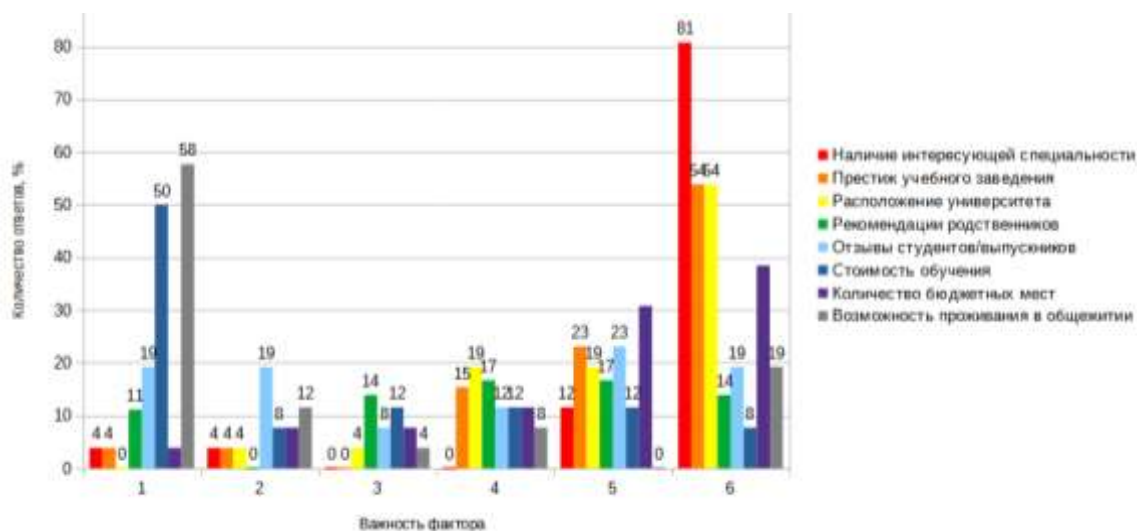


Рис 4. Оценка важности факторов, влияющих на выбор учебного заведения первокурсниками, обучающихся на бюджете

Основными факторами выбора специальности выступают интерес к специальности, высокий спрос на рынке труда, советы друзей, родственников, знакомых (рис. 5). Незначительное численное расхождение в оценке факторов для студентов бюджетного и договорного обучения указывает на основные направления работы факультета по привлечению абитуриентов – формирование центров притяжения на факультете для школьников, работа со студентами факультета как амбассадорами образовательной программы, привлечение работодателей как проводников специальности.

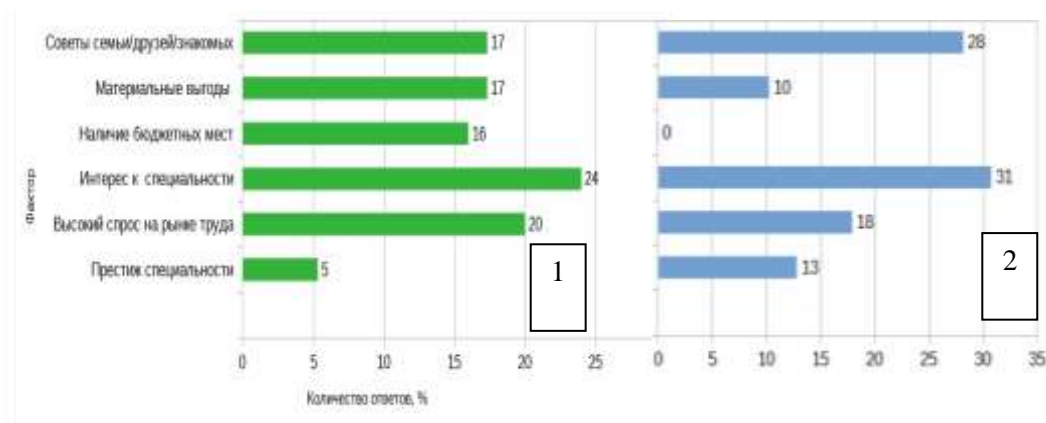


Рис. 5. Факторы, влияющие на выбор специальности первокурсниками, обучающимися на бюджетной (1) и коммерческой (2) основах

В условиях цифровизации и информатизации наиболее популярным источником информирования о факультете являются родственники, друзья и знакомые (27%), официальный сайт факультета (24%), прочие источники представлены незначительно (рис. 6). Это формирует еще одно направление совершенствования продвижения факультета – информационно-коммуникационное, в рамках которого необходимо использовать все возможности современного информационного пространства.



Рис 6. Источники информации для первокурсников о фармацевтическом факультете

Заключение. Полученные результаты указывают на формирование нескольких перспективных направлений работы факультета по набору студентов – работа с сельскими школами, формирование центров притяжения на факультете для талантливых школьников, использование студентов и работодателей в качестве амбассадоров образовательной программы и факультета.

Список литературы

1. Чупандина, Е. Е. Результаты приемной компании на образовательные программы фармацевтического факультета и пути повышения ее эффективности / Е. Е. Чупандина, А. М. Сизова, Н. П. Ивановская // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – № 1. – С. 109-115.
2. Фазуллина, А. Р. Анализ тенденций выбора учебных заведений среди современных абитуриентов / А. Р. Фазуллина, Р. В. Батурина // Актуальные проблемы науки в студенческих исследованиях : Сборник материалов VII Всероссийской студенческой научно-практической конференции, Альметьевск, 11–12 мая 2017 года / Под общей редакцией С.В. Юдиной. – Альметьевск: Издательство «Перо», 2017. – С. 407-410.
3. Валеева, Р. Р. Исследование факторов, влияющих на выбор высшего учебного заведения абитуриентами / Р. Р. Валеева, Г. Р. Хусаинова // Глобальный научный потенциал. – 2020. – № 12(117). – С. 136-138.
4. Квитко, Е. Д. Исследование рефлексий студентов - первокурсников о факторах выбора учебного заведения и будущей профессии / Е. Д. Квитко, А. А. Малюга, Н. А. Гаража // Вестник Тульского филиала Финуниверситета. – 2022. – № 1. – С. 425-429.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-20-25

УДК 159.9.072

Влияние некогнитивных навыков на образовательную траекторию обучающихся

Буркут А.М., Чупандина Е.Е.

e-mail: annsizova1@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Определена степень выраженности некогнитивных навыков обучающихся фармацевтического факультета на разных курсах для всех уровней образовательных программ (среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент внутренней согласованности). Преимущественно у студентов выражены следующие черты – доброжелательность и открытость опыту вне зависимости от курса и уровня образовательной программы.

Ключевые слова: некогнитивные навыки, большая пятерка, экстраверсия, добросовестность, открытость опыту, невротизм, доброжелательность, фармацевтический факультет

Введение. Некогнитивные навыки или черты личности предопределяют способность человека чувствовать, думать и использовать

«мягкие» компетенции, такие как лидерство, работа в команде [1,2]. Наличие и уровень развития некогнитивных навыков определяют будущие академические успехи студента, а также востребованность будущего выпускника на современном рынке труда, тем самым некогнитивные навыки формируют индивидуальную траекторию человека.

Цель исследования - Оценка влияния некогнитивных навыков обучающихся на их образовательную траекторию для прогнозирования академических результатов студентов.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования явились данные анкетирования за 2022 год (387 студентов фармацевтического факультета ВГУ, включая 283 (73,1%) обучающихся 1-5 курса по программе специалитета, 91 (23,5%) – по программе среднего профессионального образования (СПО) и 13 (3,4%) – по программе ординатуры), а также за 2023 год 44 анкеты первого курса специалитета.

Оценку некогнитивных навыков обучающихся проводили с помощью русскоязычной версии опросника Big Five Inventory-2 для измерения пяти основных черт личности: добросовестность, экстраверсия, открытость опыту, невротизм, доброжелательность [3].

Результаты и их обсуждение. В настоящее время инструментом для оценки некогнитивных навыков выступает опросник Большая пятерка (BFI-2), который основан на выделении пять характерных черт личности: экстраверсия, доброжелательность, добросовестность, открытость опыту и невротизм.

Добросовестность наиболее значима для академической успеваемости личности и объединяет в себя трудолюбие, организованность, аккуратность, точность и умение выстраивать алгоритм действий. Открытость опыту предполагает высокую интеллектуальную любознательность, что может позитивно влиять на интерес личности к обучению и как следствие привести к высоким академическим результатам. Экстраверсия отвечает за межличностные коммуникации, а именно за такие характерные черты как разговорчивость, оптимистичность, потребность в общении с людьми, что свойственно работникам аптечных организаций, склонность к более быстрой обработке информации и извлечение ее из памяти. Доброжелательность отвечает за способность к кооперации, поэтому личности, имеющие высокий уровень доброжелательности, толерантности, показывающие позитивное отношение к людям, склонны к работе в команде, не переносят конкуренции. Невротизм отражает степень эмоциональной стабильности, тревожности, при этом черта может неоднозначно влиять на академическую успеваемость студента [4-6].

Некогнитивные навыки наследуются генетически и их формирование начинается с раннего детства и продолжается в процессе обучения в школе [2,4], в высшее учебное заведение приходят уже сформированные личности

и в дальнейшем характерные черты подвергаются изменениям в минимальном соотношении.

Степень выраженности некогнитивных навыков оценивали по трем образовательным программам на разных курсах путем определения среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) суммы баллов по каждой черте личности. Для определения внутренней согласованности шкал опросника использовалась альфа Кронбаха (0,65; 0,78; 0,85; 0,83; 0,78) соответственно. Полученные коэффициенты внутренней согласованности позволяют рассматривать результаты исследования как достоверные (табл.1).

Таблица 1. Средние значения показателей некогнитивных способностей обучающихся фармацевтического факультета на разных уровнях образовательных программ (за 2022 год)

Шкалы	СПО				Специалитет										Ординатура	
	2 курс		3 курс		1 курс		2 курс		3 курс		4 курс		5 курс			
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Экстраверсия (0,65)	41,85	6,78	41,33	7,32	41,29	6,19	41,49	5,49	41,60	6,03	40,41	4,79	40,87	5,70	37,31	5,66
Доброжелательность (0,78)	44,92	7,24	41,40	8,29	44,24	6,63	43,93	6,45	42,57	7,38	43,99	5,61	43,83	6,71	44,00	5,43
Добросовестность (0,85)	41,36	7,08	40,23	7,50	39,95	8,27	40,15	7,27	42,57	5,28	39,88	6,56	41,79	6,63	41,85	6,80
Невротизм (0,83)	32,57	9,08	33,40	8,11	29,84	7,79	30,55	7,51	36,37	6,89	33,60	6,89	32,40	6,62	32,77	8,17
Открытость опыту (0,78)	44,84	6,74	44,17	6,73	44,21	7,85	43,93	7,36	44,83	5,60	42,36	7,16	43,64	6,18	42,08	5,19

Установлено, что преимущество у студентов фармацевтического факультета преобладают следующие черты личности: доброжелательность и открытость опыту.

У студентов, обучающихся на СПО выявлен наибольший уровень экстраверсии (41,85) и доброжелательности (44,92). При этом наибольший уровень невротизма отмечен на 3 и 4 курсе специалитета (36,37 и 36,60 соответственно), что может быть связано с увеличением нагрузки с 3 курса и появлением большего количества профильных дисциплин, что непосредственно может влиять на эмоциональное выгорание студентов.

Для первого курса специалитета также были посчитаны среднее значения, стандартное отклонения, минимальные и максимальные значения баллов по каждой из шкал и коэффициенты внутренней согласованности (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения показателей некогнитивных способностей студентов 1 курса специалитета (за 2023 год)

Шкалы	M	SD	Min	Max
Экстраверсия (0,79)	41,5	7,9	25	55
Доброжелательность (0,70)	46,3	5,8	35	60
Добросовестность (0,87)	47,0	8,4	29	60
Невротизм (0,82)	33,8	8,3	17	53
Открытость опыту (0,76)	46,1	7,5	29	59

Установлено, что наиболее выраженной чертой является добросовестность (47,0), при этом невротизм выражен в меньшей степени (33,8). Проводя аналогию с анкетированием в 2022 году, наименьший уровень невротизма был выражен также у студентов первого курса специалитета, что может говорить об эмоциональной устойчивости первокурсников.

При рассмотрении некогнитивных навыков у первокурсников в разрезе источника финансирования оплаты за обучение (рис.1) выявлено, что у студентов, обучающихся на договоре, отмечен более высокий уровень добросовестности (47,9), что может быть связано с тем, что им приходится прикладывать больше усилий для обучения, так как на данный момент наблюдается значительный разрыв в уровне подготовки студентов обучающихся на бюджетной и коммерческой основе. И при этом всем более низкий уровень невротизма (30,4), поскольку студенты, поступившие на бюджетные места, больше времени уделяли подготовке к ЕГЭ и в большей степени испытывали эмоциональное напряжение.

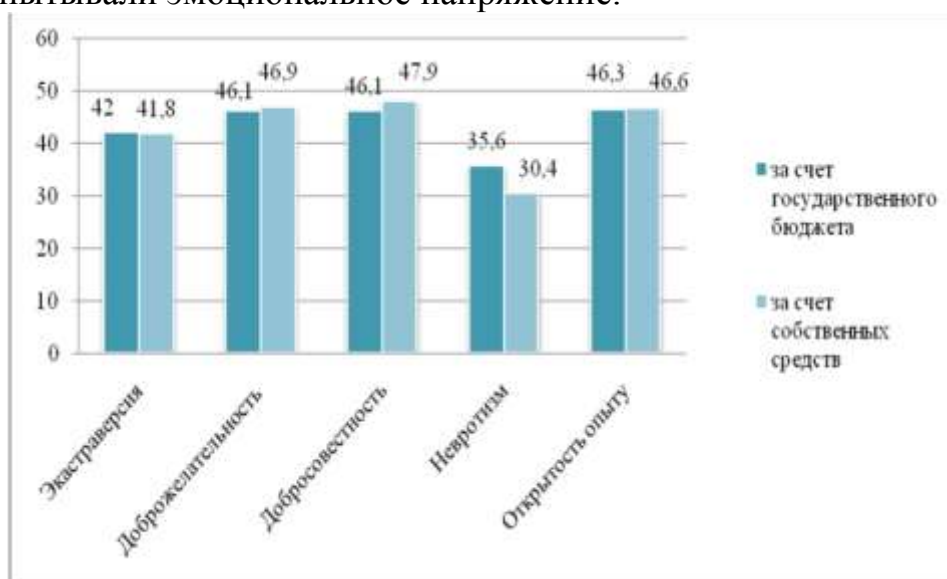


Рисунок 1. Различия в средних значениях некогнитивных навыков у студентов в зависимости от источника финансирования

Проводя корреляцию между баллами по каждой черте личности и результатами ЕГЭ первокурсников (табл. 3), было установлено, что доброжелательность отрицательно связана с результатами ЕГЭ. При этой наибольший вклад на результат по ЕГЭ оказываем невротизм, что может свидетельствовать о том, что эти абитуриенты больше переживают за результат ЕГЭ и испытывают стресс при подготовке к нему.

Таблица 3. Взаимосвязь черт личности с результатами ЕГЭ и средней оценкой на промежуточной аттестации

	Экстраверсия	Доброжелательность (Согласность)	Добросовестность	Невротизм	Открытость опыту
Взаимосвязь с результатами ЕГЭ	0,17080635	-0,06375535	0,03256763	0,18217333	0,04170582
Взаимосвязь со средним баллом зимней сессии	0,19059931	-0,1841022	-0,01264703	0,34583541	0,08193071

А также доброжелательность отрицательно влияет на средний балл по результатам промежуточной аттестации, при этом был получен нетипичный и неоднозначный результат (отрицательная связь по шкале добросовестность со средней оценкой по результатам зимней сессии), что может быть объяснено тем, что именно у студентов, обучающихся на коммерческой основе был обнаружен более высокий результат по шкале добросовестности, но при этом этот разрыв в исходном уровне подготовки обучающихся оказывает существенное влияние.

Нами также было установлено, что студенты, обучающиеся по договору, демонстрируют неопределенность в своем профессиональном пути и стремление работать на должность провизор, а студенты, обучающиеся на бюджете, показывают большее желание работать по специальности и именно на руководящих должностях (владельцы аптек, заведующие, специалисты в фарм. компаниях)

Заключение. Результаты анкетирования за 2022 год показывают, что в большей степени у студентов выражены следующие черты личности – доброжелательность и открытость опыту, при этом у студентов 3 и 4 курса отмечен высокий уровень невротизма. Для снижения эмоционального истощения можно предложить пересмотр объема самостоятельной работы студентов, а также распределение профильных предметов на более ранние курсы. Невротизм оказывает положительное влияние на результаты первокурсников по ЕГЭ, а на результаты промежуточной аттестации отрицательное влияние оказывает доброжелательность и добросовестность.

Список литературы

1. Рожкова, К. В. Некогнитивные характеристики и выбор в сфере высшего образования / К. В. Рожкова, С. Ю. Рошин // Вопросы образования. – 2021. – № 4. – С. 35-73.
2. Можно ли улучшить успеваемость школьников из беднейших семей, инвестируя в их некогнитивные навыки? Каузальный анализ методом сопоставления мер склонности / К. А. Аванесян, М. А. Боровская, В. С. Рыжова [и др.] // Вопросы образования. – 2022. – № 1. – С. 13-53.
3. Психометрика русскоязычной версии Big Five Inventory-2 / А. Ю. Калугин, С. А. Щебетенко, А. М. Мишкевич [и др.] // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 7-33.
4. Мишкевич, А. М. Половые различия по чертам «Большой Пятерки»: взгляд через призму установок на черты / А. М. Мишкевич, С. А. Щебетенко // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 562-572.
5. Рожкова, К. В. Влияние некогнитивных характеристик на выбор траекторий в высшем образовании: взгляд экономистов / К. В. Рожкова, С. Ю. Рошин // Вопросы образования. – 2021. – № 3. – С. 138-167.
6. Зудина, А. А. Некогнитивные навыки молодежи NEET в России / А. А. Зудина // Вопросы образования. – 2022. – № 4. – С. 154-183.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-25-28

УДК 615.15

Анализ успеваемости студентов онлайн, оффлайн и гибридных форм обучения

Габбасова И.М., Шумадалова А.В., Мунасипова Д.А., Мещерякова С.А.
e-mail: chemistry@bashgmu.ru

ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет
Минздрава России

Аннотация: целью исследования является оценка влияния оффлайн, онлайн и гибридной форм обучения на качество освоения образовательной программы по специальности 33.05.01 Фармация на кафедре общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Ключевые слова: онлайн, оффлайн обучение, непрерывность образования.

Введение. Изучение химических наук студентами, обучающимися по специальности 33.05.01 Фармация в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, является важной частью профессиональной подготовки высококвалифицированного и конкурентоспособного провизора.

Непрерывность фармацевтического образования в свете развития

знаний в области химических наук представлена на кафедре общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России следующими дисциплинами: физическая химия (1 семестр), физическая и коллоидная химия (1, 2 семестры), общая и неорганическая химия (1 семестр), органическая химия (2, 3 семестры), а также элективами: теоретические основы методов исследования строения химических соединений, синтетические и природные биологически активные соединения.

В связи с распространением штаммов коронавируса, начиная с весны 2020 года, образовательный процесс в нашем вузе можно поделить на три периода [1, 2]:

1. 2020 г. – онлайн обучение;
2. 2020-2021 гг. – гибридная форма обучения: оффлайн и онлайн;
3. 2021 г. - по настоящее время – оффлайн обучение.

Целью нашего исследования является оценка влияния оффлайн, онлайн и гибридной форм обучения на качество освоения образовательной программы по специальности 33.05.01 Фармация в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Объектом исследования стал образовательный процесс по дисциплинам, преподаваемым на кафедре общей химии студентам, обучающимся по специальности 33.05.01 Фармация в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использовался анализ результатов успеваемости студентов по дисциплинам физическая химия (1 семестр), физическая и коллоидная химия (1, 2 семестры), общая и неорганическая химия (1 семестр), органическая химия (2, 3 семестры), а также элективов: теоретические основы методов исследования строения химических соединений, синтетические и природные биологически активные соединения.

Выборку составили студенты фармацевтического факультета (49 человек), обучающиеся на 1 и 2 курсах в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по специальности 33.05.01 Фармация с 2019 по 2023 гг. Обработка данных проводилась с помощью классических методов математической статистики [3], использовался пакет компьютерной программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Статистическая значимость полученных результатов оценивалась согласно критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 сведены данные сравнительного анализа результатов освоения дисциплин, преподаваемых на кафедре общей химии, обеспечивающих непрерывность фармацевтического образования в области химических наук.

Таблица 1 – Средний балл по дисциплинам

Дисциплина	Оффлайн обучение	Онлайн обучение	Гибридная форма обучения
Физическая химия	3,5	3,7	3,6
Физическая и коллоидная химия	3,4	3,9	3,7
Общая и неорганическая химия	3,5	3,7	3,6
Органическая химия	3,4	3,7	3,5
Теоретические основы методов исследования строения химических соединений	4,0	4,2	4,1
Синтетические и природные биологически активные соединения.	4,1	4,2	4,2

Анализируя таблицу 1, можно отметить, что наиболее низкий средний балл по дисциплинам наблюдается при оффлайн форме обучения. При переходе с оффлайн к онлайн обучению успеваемость увеличивается, а при смене формы обучения на гибридную оценки становятся незначительно ниже.

Мы провели анкетирование студентов с целью выявления причин эффективности онлайн обучения с точки зрения успеваемости. Среди самых частых факторов, повышающих уровень успеваемости, студенты отмечают уменьшение стресса (так как атмосфера дома более комфортна), меньшую утомляемость (не нужно тратить энергию и время на дорогу до университета и обратно) и возможность прослушать/просмотреть запись несколько раз с целью наилучшего усвоения материала. Нужно подчеркнуть, что в анкетах студенты отметили неэффективность аттестационных работ в онлайн формате (легко списать, подсмотреть, подсказать), снижение мотивации и заинтересованности в предмете при онлайн обучении, а также невозможность качественно выполнить лабораторные работы. Наиболее приемлемой формой обучения студенты отметили гибридную форму, позволяющую сочетать оффлайн и онлайн формат обучения.

При анкетировании преподавателей нашей кафедры выяснилось, что предпочтительным форматом обучения педагоги считают традиционное обучение или же совмещение оффлайн и онлайн форм обучения. К основным причинам, ухудшающим качество онлайн образования, преподаватели относят снижение уровня мотивации студентов, невозможность учета индивидуальных особенностей студента, а также недостаточное овладение студентами и преподавателями техническими средствами.

Заключение. Таким образом, проанализировав результаты успеваемости студентов фармацевтического факультета по дисциплинам,

преподаваемым на кафедре общей химии, а также результаты анкетирования преподавателей, можно сделать вывод о том, что несмотря на преимущества онлайн обучения, обеспечить качественное непрерывное фармацевтическое образование в области химических наук удастся в большей степени при использовании традиционных оффлайн форм обучения или применяя гибридный формат обучения.

Список литературы

1. Габбасова И.М., Шумадалова А.В., Мещерякова С.А. Опыт преподавания дисциплины «Химия» студентам лечебного факультета в период пандемии / Сборник статей XII Международной научно-практической конференции: «Наука, образование, инновации: актуальные и современные аспекты». - 2022. - С. 10-12.

2. Чепуренко А. Вынужденная дистанция: каким будет общество после пандемии [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rbc.ru/opinions/society/01/04/2020/5e8306e79a79473434a103da>. (Дата обращения: 25.08.2023)

3. Спирина М.С. Теория вероятностей и математическая статистика: Учебник / М.С. Спирина. - М.: Academia. - 2019. - 144 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-28-33

УДК 615 (07.07)

Проблемы практико-ориентированного обучения клинической фармакологии на фармацевтическом факультете и пути их решения

Гончарова Н.Ю., Черенкова О.В., Батищева Г.А.

sumerki@mail.ru, cherenkova.o.v@yandex.ru, bat13@mail.ru

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

кафедра клинической фармакологии

Аннотация: формирование профессионально-значимых компетенций провизора требует комплексного подхода к процессу обучения, включая четкую сопряженность самостоятельной работы и аудиторных занятий. Эффективная организация внеаудиторной работы студентов включает сочетанное использование «традиционных» методов обучения (изучение теории, решение задач, тестов) и активную работу с общедоступными электронными платформами и источниками информации. Повышение мотивации к обучению возможно путем использования проектных форм обучения, а также ролевых игр на тематику, актуальную для будущей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: клиническая фармакология, фармацевтика, преподавание

Современные процессы на рынке труда постоянно ставят новые задачи и вопросы в процессе формирования профессиональных кадров, в том числе в сфере фармацевтического образования. Основная профессиональная компетенция, формирование которой должно происходить при освоении курса клинической фармакологии – проведение фармацевтического консультирования населения и медицинских работников. Практическая реализация данного навыка происходит в двух различных ситуациях. С одной стороны – это консультирование по вопросам применения рецептурных препаратов, что включает информирование о фармакологическом действии препаратов, возможных побочных эффектах и лекарственном взаимодействии. С другой стороны – консультирование по вопросам применения безрецептурных лекарственных средств, реализация которого требует дополнительных знаний симптомов и синдромов заболеваний [1, 2], а также представления о всей «линейке» лекарственных средств с необходимым фармакологическим эффектом с выделением наиболее значимых отличительных характеристик отдельных препаратов. Таким образом, необходимыми «инструментами» для формирования данной компетенции становятся не только фактические знания о фармакологических особенностях лекарственных средств, но и умение пользоваться интернет-источниками, анализируя степень их достоверности и актуальности, способность структурировать информацию, проводить фармако-экономический анализ различных вариантов лечения. Такой подход является залогом успешной адаптации выпускников к профессиональной среде и основой для реализации будущего медицинского образования [3].

В настоящее время существуют объективные и субъективные сложности в проведении учебного процесса при изучении дисциплины «клиническая фармакология» у студентов, обучающихся по специальности «провизор». Среди них можно выделить недостаточный уровень знаний по общей патологии и фармакологии, не всегда высокий уровень мотивации на учебу, недостаточная реализация коммуникативных навыков, необходимых для профессиональной работы [4]. С другой стороны, быстрые изменения фармацевтического рынка приводят к трудностям в организации учебного процесса, требуется срочное обновление учебно-методической литературы, разработка новых подходов к процессам обучения.

Реализация подготовки провизоров по дисциплине «клиническая фармакология» осуществляется в ВГМУ им. Н.Н. Бурденко на кафедре клинической фармакологии на 4 курсе и включает 6 зачетных единиц (216 ч.), из которых семинарские занятия занимают 105 ч., самостоятельная работа 88 ч., лекционный курс 14 ч. Промежуточная аттестация проводится в виде экзамена.

Дефицит аудиторного времени на фоне значительного объема теоретической информации требует четкой организации самостоятельной работы студентов во взаимосвязи между внеаудиторными заданиями и работой во время практических занятий.

Самостоятельная работа включает изучение теоретического материала на базе электронной платформы Moodle, а также выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради (практические задания, задачи, тесты). Структура заданий в рабочей тетради позволяет при заполнении создать небольшой конспект, включающий классификацию препаратов, основные сведения о механизме действия, фармакологических эффектах, неблагоприятных побочных реакциях. Задачи, предлагаемые для решения, носят практико-ориентированный характер, и предлагают ситуации, в которых необходимо провести фармацевтическое консультирование при работе в аптечной организации, направленное на выявление побочных эффектов лекарственных средств. Значительное внимание уделено практическим аспектам выбора безрецептурного препарата.

Задачи, предлагаемые для самостоятельной работы, являются аналогичными тем, которые относятся к фонду оценочных средств и используются при проведении промежуточной аттестации, то есть в последствии могут быть использованы для подготовки по дисциплине. Кроме того, отдельно следует отметить задания, направленные на поиск и структурирование информации по наиболее востребованным лекарственным препаратам, встречаемым в аптечных организациях (рис. 1). Студентам предлагается провести работу с инструкциями к препаратам и выделить ключевые различия в фармакологических эффектах и показаниях к применению, которые в дальнейшем могут быть использованы при проведении фармацевтического консультирования безрецептурных лекарственных средств.

Рис. 1 Пример задания для самостоятельного выполнения в рабочей тетради

Задание №7. Укажите состав комбинированных ЛС для симптоматического лечения ОРВИ.					
Препарат	α -адрено- миметик	H ₁ - гистоминнобло- катор	Антиоксп- дант	Жаропонижа- ющее средство	Психостиму- лятор
Максиколд					
Колдрекс					
Хотрем					
Терафлю					
Ринза					
Антигриппин					

Для достижения какого фармакологического эффекта в состав комбинированных ЛС были включены следующие компоненты:

- фенилэфрин: _____
- H₁-гистоминноблокаторы: _____
- кофенин: _____

При проведении практических занятий проводится выборочный контроль выполнения заданий для самостоятельного выполнения. При разборе теоретического материала предлагается заполнить «Дневник фармацевтического консультирования», в который включается информация о наиболее актуальных на текущий момент лекарственных препаратах, представленных на фармацевтическом рынке. «Дневник» состоит из следующих граф, включая сведения о фармакологической группе, международное непатентованное название, примеры торговых наименований, наличие в списке ЖНВЛП, рецептурный или безрецептурный отпуск, основные фармакологические эффекты, нежелательные реакции, особенности хранения, рекомендации по приему препарата. Заполнение «дневника» происходит под контролем преподавателя, что позволяет акцентировать внимание на наиболее важной информации из инструкций к препаратам, а также на тех симптомах неблагоприятных побочных реакций, которые могут быть выявлены к пациента непосредственно при визите в аптечную организацию.

Благодаря заполнению «дневника» в течение прохождения курса у студента постепенно формируется справочный материал, который является основой для подготовки к аттестации по дисциплине и может быть полезным в дальнейшей практической деятельности.

Список лекарственных средств, которые должны быть изучены при данной форме работы ежегодно пересматривается коллективом кафедры в начале учебного года, что позволяет своевременно его актуализировать в соответствии с текущим состоянием фармацевтического рынка.

Для закрепления теоретической информации и повышения мотивации к обучению на практических занятиях регулярно проводится выполнение заданий в форма «деловой игры». Например, по разделу «клиническая фармакология лекарственных средств в кардиологии» проводится обучающая игра «Клиент в аптеке», в ходе которой студенты делятся на группы по 3-4 человека. Каждой группе предлагается ситуация обращения клиента в аптечную организацию с рекомендациями о приобретении лекарственных средств от лечащего врача, в том числе в виде торговых наименований. С использованием различных поисковых систем (<https://grls.rosminzdrav.ru/>, <https://apteka.ru/>, <https://yavapteke.ru/> и др.) студентам предлагается рассчитать стоимость лечения по торговым наименованиям оригинальных препаратов, изменение стоимости терапии при использовании «небрендированных» генериков, а также стоимость терапии с использованием комбинированных «брендированных» препаратов. При проведении работы студенты должны учитывать режим дозирования препаратов, наиболее часто встречающиеся формы выпуска,

рекомендованное врачом время приема препарата при подборе комбинированных лекарственных средств.

В конце работы каждой группе необходимо провести фармацевтическое консультирование «клиента», в роли которого выступает преподаватель, при этом оцениваются коммуникативные навыки студентов, подача информации, способность выделить наиболее актуальные аспекты информирования пациента.

При организации обучения будущих провизоров на кафедре клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко в рейтинговой системе оценивания отдельно выделяется выполнение студентами учебно-исследовательской работы, результаты которой представляются в конце обучения в виде презентации и доклада. Выполнение данного вида работы позволяет развивать, наряду с профессиональными навыками, творческие способности студентов, формировать индивидуальный подход в образовательном процессе [5]

Одно из направлений проектной работы – «Изучение динамики изменения фармацевтического рынка», в ходе выполнения которой предлагается определить ассортимент ЛС, официально зарегистрированных в РФ (сайт ГРЛС) по предложенной тематике (группе ЛС), изучить реальный ассортимент, представленный в аптечных сетях, оценить динамику стоимости препаратов в нескольких крупных аптечных сетях за определенный период (6 - 12 месяцев).

Другое направление проектной работы - «Фармацевтическое консультирование в реальной клинической практике», целью которого является формирование навыков фармацевтического консультирования по вопросам безопасного применения ЛС. При реализации данного проекта студентам предлагается самостоятельно разработать «информационные материалы» (листовки, памятки, буклеты) для проведения на клинической базе кафедры «дня информации» для общения с пациентами, проходящими госпитализацию в условиях стационара. Данная форма работы позволяет отработать навыки коммуникации с пациентами, научиться выделять актуальную информацию для фармацевтического консультирования, получить «обратную связь» при общении с пациентами.

Постоянное совершенствование учебно-методических подходов при реализации дисциплины «клиническая фармакология» на фармацевтическом факультете направлено прежде всего на формирование профессионально-значимых практических навыков. Использование различных обучающих технологий способствует росту заинтересованности студентов в предмете и повышению мотивационной активности, а сочетание различных форм активности, четкая связь внеаудиторной работы и практических занятий, проектная деятельность студентов способствуют организации образовательного процесса.

Список литературы

1. Преподавание клинической фармакологии на фармацевтическом факультете Ярославского государственного медицинского университета / С. А. Спешилова, О. А. Сеницина, Е. Г. Лилеева [и др.] // Медицинская этика. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 19-22. – DOI 10.24075/medet.2022.061. – EDN IQRDPB.

2. Крюков, А. А. Компетентностный подход в преподавании патологии студентам фармацевтического факультета / А. А. Крюков, С. А. Додонова // Современные вызовы для медицинского образования и их решения : Сборник трудов по материалам Всероссийской учебно-методической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.Ф. Крутько и Году педагога и наставника. В 2-х томах, Курск, 02 февраля 2023 года / Под редакцией В.А. Лазаренко. Том 1. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 289-290. – EDN YUOABU.

3. Совершенствование методик преподавания фармакологии как основа профессиональной подготовки фармацевтических кадров / Е. Н. Зайцева, А. В. Дубищев, Т. Ю. Савирова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4. – С. 122-128. – EDN SWOJIL.

4. Андреева, Е. А. Исследование мотивации к профессии провизора студентов фармацевтического университета при усовершенствовании преподавания дисциплины "клиническая фармация" / Е. А. Андреева // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2014. – № 4(36). – С. 17-23. – EDN SZTQQP.

5. Арльт, А. В. Инновационные подходы к преподаванию клинической фармакологии с основами фармакотерапии для студентов медико-фармацевтического института / А. В. Арльт // Научный Лидер. – 2022. – № 22(67). – С. 49-50. – EDN IDHWAS.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-33-38

УДК 615.014, 371.65

Образовательная функция музея

Гузов К.С., Ноздрин К.В.

e-mail: guzev3@yandex.ru

Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды»,
Москва

Аннотация: В статье представлена точка зрения авторов на возможную воспитательную и образовательную функции фармацевтических музеев. На примере экспонатов Музея истории фармации АО «Ретиноиды»

показано разнообразие конструкций весов и способов взвешивания. Особое внимание обращено на весы, применяемые в фармации.

Ключевые слова: музей истории фармации, весы, метрология, клеймо.

Музей – научно-исследовательское или научно-просветительское учреждение, занимающееся сбором, комплектованием, изучением, хранением и экспонированием предметов – памятников естественной истории, материальной и духовной культуры. Они делятся на типы – научно-просветительские, исследовательские и учебные [1]. Экспонирование музейных артефактов как правило сопровождается комментариями экскурсовода, которые и решают образовательную и воспитательную задачу.

Музей истории фармации АО «Ретиноиды» и музеи подобные ему, с нашей точки зрения, и является той структурой, которая быстрее и эффективнее других воспитательных и образовательных организаций, использующих различные методы и методики, способна раскрыть перед молодым специалистом красоту нашей специальности.

Музей истории фармации АО «Ретиноиды» организован на базе Фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды» в конце 2021 года. Он расположен в Корпусе по производству готовых лекарственных средств в подмосковной Балашихе, создан на частные и корпоративные средства и является ведомственным. Основными задачами и направлениями работы Музея являются:

- создание представления о фармацевтической науке, как об отрасли здравоохранения в её историческом развитии, а также о роли этой отрасли в развитии АО «Ретиноиды»;
- взаимодействие с учебными заведениями фармацевтического и медицинского профиля в области профессионального ориентирования учащихся;
- формирование положительного имиджа АО «Ретиноиды» при проведении деловых встреч и переговоров;
- сохранение и развитие элементов корпоративной культуры АО «Ретиноиды».

Так, чтобы продемонстрировать возможности музея в формировании уважительного отношения к фармацевтической специальности, приведем несколько интересных фактов, касающихся обычных весов.

Наука, изучающая весы и системы мер, называется метрология. Согласно ей весы – один из самых древних изобретений человечества. Они появились под влиянием потребности в них. Сначала был обмен – меняли скот, зерно, шкуры, другие продукты питания и предметы. Но с возникновением торговли появились и весы. Они совершенствовались вместе с развитием торговли и изменением условий жизни людей.

История весов имеет многовековую историю, но начать ее нужно с Шумерской цивилизации, которая является самой древней, от которой остались материальные доказательства. Эти доказательства представлены глиняными табличками с плохо сохранившимися текстами. В монографии ведущего шумеролога Сэмюэля Н. Крамера «Все начинается в Шумере» (1965) в главе «О медицине» приведены первые рецепты древних врачей. В них нет указаний на весовые параметры веществ, которые надо взять для составления лекарства. Сухо указано взять того или иного средства, растереть, смешать, намазать, обернуть и т. п., следовательно, 6 тыс. лет назад весы в медицине ещё не применялись. Однако, их использовали в сельском хозяйстве и в особых случаях в судопроизводстве. Так, в разделе «Календарь земледельца» читаем: «Пусть волы с обвязанными копытами топчут поле для тебя, и после того, как сорняки будут вытоптаны, поверхность поля будет выровнена, подровняй его окончательно маленькими мотыгами, весящими не более чем две трети фунта каждая». И чуть ниже: «Пусть человек, бросающий ячмень в землю, бросает семена на одинаковую глубину в два пальца и высевает по одному шекелю ячменя на каждый гаруш». В разделе «Своды законов» приведены тексты трёх законов. Содержание этих законов для нас имеют особое значение, т.к. в них имеется упоминание меры веса, применявшиеся около 6 тыс. лет назад.

- если (человек человеку орудием) порезал ногу, 10 шекелей серебром он должен заплатить.

- если человек человеку орудием кости перебил – 1 мина серебром он должен заплатить.

- если человек человеку орудием «гешпу» отрезал нос – 2/3 мины серебром он должен заплатить.

Мина и шекель – меры веса, принятые в Шумере, равные 982,4 и 16,37 г соответственно [2]. Конечно, ни самих весов, ни их изображений с тех пор не сохранилось, а вот гири шумерской цивилизации хранятся во французском Лувре и Британском историческом музее в Лондоне.

Одно из первых изображений весов обнаружено в Египте на плитах некрополя в Саккаре (2,5 тыс. лет до н. э.). Ставшее классическим изображение весов обнаружено в «Книге мертвых» (1220 г. до н.э.). На нем изображена сцена суда над умершим. На весах взвешивают с одной стороны сердце умершего, с другой стороны перо богини правды Маат или с фигурку самой богини, символизирующую совесть умершего. Сердце и совесть умершего должны уравнивать друг друга и коромысло весов должно занимать строго горизонтальное положение. Эта сцена символизирует суд над земными поступками человека, проводимый богом Осирисом с помощью весов Анубиса (древнеегипетский бог погребальных ритуалов и мумификации), «стража весов» на суде Осириса в царстве

мёртвых. Как видим египетские весы мало изменились – станина, коромысло, чашки на веревочках, отвес, стрелка.

Изображения весов в Древней Греции встречаются чаще и сохранились они, как правило, на амфорах, вазах, блюдах и чашах. Из этих рисунков видно, что в обиходе использовались равноплечные весы, однако уже встречаются изображения и безмена (неравноплечные весы с дополнительной гирей).

Первую научную проработку весов и процесса взвешивания ученые обнаружили у Аристотеля (философ, эрудит 384–322 гг. до н.э.). Он рассматривал теорию равновесия, механизм действия равноплечного рычага, а также проблему чувствительности весов. Около 300 лет до н.э. Эвклид так же разрабатывал теорию равновесия и рычага. Не обошел проблему работы весов и Архимед (287–212 гг. до н.э.). В трудах «Статическая механика» и «О равновесии плоских фигур и о центрах тяжести плоских фигур» он обосновал законы равновесия и рычага. Весы упоминаются в трудах древних писателей и философов: Эсхила, Софокла, Еврипида, Аристофана, Геродота, Демосфена, Платона, Плутарха и других авторов древнего мира [3].

В средние века государства Европы сохранили традицию использования весов римской конструкции. Это были равноплечные весы небольших размеров или одноплечные безмены с градуированным коромыслом. Следует отметить, что в средние века взвешивание носило публичный характер. Пользоваться собственными весами не дозволялось. Нужно было обращаться к публичным весам, установленным местной властью и к назначенным весовщикам, ибо тогда можно было быть уверенным, что взвешивание происходило без насилия. Но главное было в другом – и весы и устройство рынка, и все операции на нем должны приносить доход, тому, кому принадлежит рынок (городская ратуша, монастырь или церковь). Наряду с рыночными пошлинами должен был уплачен весовой сбор, уплачиваемый со взвешенных товаров. Весами ведали особые чиновники, которые должны были наблюдать за правильным весом и торговлей. Они брали пошлину за взвешивание и продажу товара, причем эту пошлину платил не тот, кто продавал товар, а тот, кто его покупал. В результате вокруг весов появились новые специальности – монетчики, чеканщики, менялы, весовщики, маклеры, пробирщики.

На Руси запрет пользоваться незаорленными весами и проведении ежегодной поверке весов впервые появился в 996 г. в Уставе князя Владимира «О десятинах, судах и о людях церковных». В нем говорится, чтобы епископы «городские и торговые всякие мерилы ... блюли без пакости, ни умалити, ни множити...». В 1134 г. в Уставе князя Всеволода Мстиславовича «О церковных судах, людях и мерилах торговых» упоминается о проведении ежегодной периодической поверки мер и весов,

находящихся под надзором епископа. За нарушения законных мер устанавливались жестокие наказания вплоть до смертной казни и конфискация имущества. Новоторговый Устав от 1664 г. предписывал русским людям держать в домах весы до 10 пудов, а безмены до 3 пудов, но не для продажи, а для своего употребления; иноземцам никаких весов не держать, товары взвешивать только в таможенных, за применение ими незаконных весов налагались пени. В 1679 г. выходит приказ царя Федора Алексеевича «О сборе стрелецкого хлеба в клейменные меры с верхом и под гребло». Приказ предписывал изготавливать все меры равными; хлеб принимать только на таможенных орленных мерах с верхом под гребло. За употребление неуказанных и неклеяемых мер определена смертная казнь. В другом Указе царя Федора Алексеевича от 1681 г. Большой Московской таможне приказано – все весы должны быть сходны с таможенными, заорленными весами. Обязывал таможенного голову при вступлении в должность поверять контари, терезы, гири и фунты. За найденные у торговцев воровские весы определялась конфискация товаров и ссылка с семьей. Иногородним торговым людям давали из таможни на время торговли печатные железные аршины за пошлину; при отъезде брали их обратно. В августе того же года Федор Алексеевич требовал проведения ежегодной поверки торговых мер и весов в Померной избе, устанавливал размеры померных пошлин. Осьмины, полуосьмины и четверики у торговых людей должны быть верны против казенных заорленных медных мер, хранящихся в Померной избе. Контроль за верностью мер при проведении торговых операций обязаны были осуществлять голова Померной избы, ларечный и целовальники [4].

С развитием промышленности и торговли развиваются и способы взвешивания. Появляются весы для взвешивания тяжелых предметов, для взвешивания драгоценных камней, серебра или золота используют небольшие, но точные весы, а также весы с подъемным коромыслом, позволяющим предохранять призму от износа. Со временем кроме традиционных равноплечных весов, появляются весы со шкалой и передвижной гирей, весы безмены, весы контарики (или пружинные весы), специализированные почтовые весы. Весы начинают широко использовать в домашних условиях. С развитием наук – химии, медицины и фармации – начинают появляться весы с возможностью более точного взвешивания (от 1 кг до 1 г), конструируются сложные аналитические весы с точностью взвешивание до 0,0001 г.

Каждые весы имеют «паспорт» – клеймо. Оно, как правило, располагается на коромысле и состоит из изображения логотипа компании-производителя, рекомендуемой массы взвешивания, длины коромысла и годов клеймения. Последние имеют важное значение, так как свидетельствуют об их поверке и подтверждения их пригодности.

Обширную часть экспозиции Музея истории фармации АО «Ретиноиды» составляют обычные равноплечные весы российского и иностранного производства, современные и дореволюционные, отличающиеся по размеру, рекомендуемой массе взвешивания и составным элементам.

Таким образом, рассказав об истории весов, а лучше показав их разнообразие и заострив внимание слушателя на роли весов в фармации, можно не только привлечь внимание слушателя к фармацевтической науке, но и зародить в нем интерес, который со временем может развиваться в твердую уверенность в правильности выбранной профессии.

Список литературы

1. Советский энциклопедический словарь. Изд.: «Советская энциклопедия», М., 1980. – С. 852.
2. Крамер С.Н. История начинается в Шумере / С.Н. Крамер – М.: Книга по Требованию, 2012. – 69–78 с.
3. Пипуныров В.Н. История весов и весовой промышленности в сравнительно-историческом освещении. ММиП-СССР. [Главточмаш]. Научн.-исслед. ин-т весов и приборов «НИИВЕСПРОМ». – М., 1955. 355 с.
4. <https://studfile.net/preview/9374851/>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-38-41

УДК 615 (07.07)

Вопросы фармацевтической экспертизы рецептурных бланков в педиатрической практике

Жданова О.А., Батищева Г.А., Любавская С.С.

olga.vr9@yandex.ru

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

кафедра клинической фармакологии

Аннотация: В педиатрической практике важным является вопрос правильного оформления рецептурных бланков на лекарственные препараты. Врач-педиатр должен рассчитать режим дозирования с учетом массы тела ребенка, выбрать лекарственную форму, соответствующую возрасту и индивидуальным особенностям пациента, указать особенности применения лекарственного препарата. Ошибочный отпуск лекарственных препаратов может заключаться в выдаче не того наименования лекарственного препарата, неправильного количества или дозировки, не соответствующей возрасту пациента. Обучение вопросам фармацевтической экспертизы в педиатрической практике позволит сформировать ответственное отношение к отпуску лекарственных препаратов детям и предотвратить фармацевтические ошибки.

Ключевые слова: рецептурные бланки, фармацевтическая экспертиза, дети.

Проблема обеспечения детей безопасными и эффективными лекарственными препаратами остается до конца не решенной в связи с особенностями применения лекарственных препаратов в педиатрии [1].

Часть препаратов, в том числе входящих в клинические рекомендации по лечению различных заболеваний у детей, имеют возрастные ограничения и применяются с нарушением инструкции (off-label) [1, 2]. Так, терапия артериальной гипертензии у детей в соответствии с клиническими рекомендациями проводится с назначением off-label препаратов групп ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину и других лекарственных средств [3].

Для многих лекарственных препаратов, применяемых в педиатрической практике не существует детских форм выпуска, например, препарат фуросемид, таблетки 40 мг, противопоказан к применению у детей до 3 лет в связи с наличием твердой лекарственной формы. Детская форма препарата может быть зарегистрирована в Российской Федерации, но отсутствовать на фармацевтическом рынке, например, дигоксин, таблетки для детей 0,1 мг [4].

В педиатрической практике важным является вопрос правильного оформления рецептурных бланков на лекарственные препараты. Наряду с общими правилами проведения фармацевтической экспертизы, которые включают установление соответствия формы рецептурного бланка выписываемому лекарственному препарату, проверку обязательных и дополнительных реквизитов рецепта, установление срока действия рецепта, рецепты, выписываемые ребенку, включают проверку режима дозирования лекарственного препарата и соответствие выбранной лекарственной формы возрасту пациента.

В повседневной клинической практике врача-педиатра проведение эффективной и безопасной фармакотерапии должно осуществляться с учетом индивидуальных особенностей организма ребенка и в соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических характеристик лекарственного препарата.

Врач-педиатр должен правильно рассчитать режим дозирования, выбрать лекарственную форму, соответствующую возрасту и индивидуальным особенностям ребенка, указать особенности применения лекарственного средства [5].

Расчёт необходимой дозировки лекарственного препарата проводится в амбулаторной практике в миллиграммах на килограмм массы тела. Вначале рассчитывается суточная доза лекарственного препарата, затем выбирается разовая доза с учетом формы выпуска препарата, необходимой

кратности применения и возраста пациента. Ребенок в возрасте 5 лет может принимать препарат в форме таблеток или капсул, а пациенту младше 3 лет необходимо выписать препарат в виде капель, раствора для приема внутрь или суспензии.

Опрос фармацевтов и провизоров, отпускающих препараты по рецептам детям показал, что встречаются ошибки в указании дозы препарата, поэтому должна проводиться фармацевтическая экспертиза рецептурных бланков [6].

Ошибочный отпуск лекарственных препаратов может заключаться в выдаче не того наименования лекарственного препарата, неправильного количества или дозировки, отпуска дозировки, не соответствующей возрасту пациента [6]. Причиной таких ошибок может стать как спешка и невнимательность провизора, так и недостаточная клиническая подготовка, незнание симптомов заболеваний, привычка полагаться только на свой опыт [6].

Анализ отпуска лекарственных препаратов, проведенный в розничных аптеках Москвы и Московской области показал, что 15,3% ошибок связаны с отпуском лекарственных препаратов, предназначенных для взрослых, детям, 10,4% – ошибки, возникающие при расчете концентраций и доз лекарственных препаратов [7]. Подобные ошибки могут стать причиной тяжелых осложнений у пациентов.

В Германии в 2012 году сообщалось о случаях химических ожогов роговицы глаза у новорожденных детей, находившихся в стационаре. Причиной ожога стало использование атропина сульфата в форме глазных капель, изготовленных в больничной аптеке. Врач-офтальмолог правильно выписала рецепт, но заполнила бланк от руки. При внесении рецепта в электронную базу данных дежурный врач указал действующее вещество и консервант не в миллиграммах, а в граммах. При изготовлении препарата по рецепту концентрация консерванта бензалкония хлорида была превышена в 1000 раз. Ошибка в назначении не была замечена ни фармацевтом, принявшим рецепт в работу, ни провизором, проверяющим протокол изготовления и производящим отпуск лекарства. Трое новорожденных детей получили тяжелые повреждения роговицы, двое из них ослепли на один глаз [8].

Фармацевтическим работникам важно знать не только дозы лекарственных препаратов, но и дозы вспомогательных веществ, и не полагаться на рецепт врача.

Все перечисленные проблемы назначения лекарственных препаратов в педиатрической практике изучаются в процессе обучения врачей-педиатров и провизоров на кафедре клинической фармакологии. Особое внимание уделяется формированию навыков по выписыванию рецептов со

стороны будущих педиатров и навыков по фармацевтической экспертизе рецепта со стороны провизора.

Приоритетными задачами в плане обучения фармацевтической экспертизе рецептурных бланков в педиатрической практике являются правильный расчет дозировок лекарственных препаратов, учет вспомогательных веществ, выбор оптимальных лекарственных форм препаратов, что позволит проводить эффективную и безопасную фармакотерапию у детей.

Привлечение внимания к этой теме во время обучения будущих провизоров и фармацевтов позволит сформировать ответственное отношение к отпуску лекарственных препаратов детям и предотвратить фармацевтические ошибки.

Список литературы

1. Гиляревский С. Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. № 16(2). С. 324-334.

2. Медведева Д. М., Кожанова Е. А. Ключевые регуляторные аспекты off-label назначений в педиатрии на примере РОССИИ и стран Европейского союза / В сборнике: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 76-ой научной сессии ВГМУ. Под редакцией А.Т. Щастного. УО «Витебский государственный медицинский университет», 2021. С. 247-249.

3. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. 2020. Т. 17, № 2. С. 7-35.

4. Государственный реестр лекарственных препаратов <https://grls.minzdrav.gov.ru>

5. Солдатов В. С. Проблемы сегмента детских лекарственных средств в аптечных организациях // Фармация. 2020. Т. 69, № 6. С. 46-50.

6. Мальчёнкова С. С., Голяк Н. С. Фармацевтические ошибки при изготовлении лекарственных препаратов в аптеках // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022. Т. 21, № 6. С. 9-17.

7. Аносов И. С. Изучение факторов, влияющих на фармацевтическую безопасность при отпуске лекарственных препаратов // Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. Сер. Медицина. 2013. № S6. С. 10–12.

8. 6000 Euro Strafewegen Rezepturfehler [Electronic resource] // Apotheke Adhoc. 2014. Mode of access: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/panorama/falschedosierungsangaben-6000-euro-straefe-fuer-apothekerinnen/>.

**Оценка отношения студентов фармацевтического факультета к
лекционным занятиям**

Овод А.И., Солянина В.А., Миленина В.А.
aovod@mail.ru

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: На современном этапе образования лекция является одним из методов обучения, который создает фундаментальную базу знаний студентов по дисциплине, которую осваивают, и как организационная форма обучения – способ интерактивности взаимоотношения преподавателя и студента. В статье представлены результаты социологического исследования студентов фармацевтического факультета, которые показали, что, несмотря на наличие дистанционных технологий, студенты предпочитают посещать лекции в очном формате и при выборе формата проведения в зависимости от курса обучения; 27,6% респондентов считают оптимальным для любого курса смешанный формат; 23,8% придерживаются мнения, что на 1-3 курсах все-таки желательны лекции в аудитории с лектором, а на старших курсах они могут быть дистанционными (14,5%) или в смешанном формате (19,3%).

Ключевые слова: фармация, лекция, студенты, образовательный процесс

В приказе Минобрнауки РФ от 06.04.2021 N 245 «Об утверждении порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования - программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры» установлено, что занятия лекционного типа – лекции относятся к контактной работе [4]. Лекция по-прежнему одна из важнейших форм обучения в медицинском вузе. Но, в последнее десятилетие очень часто возникают дискуссии о необходимости традиционных лекций. Организация учебного процесса в период COVID19 показало новые возможности для чтения лекций с применением дистанционных образовательных технологий. Поэтому стали возникать вопросы, на сколько лекции полезны и актуальны для студентов в XXI веке? Современные технологии дают возможность значительной доли информации, предоставляемой на лекциях, находить студенту в открытом доступе, а соответственно, лекционная форма обучения стала терять свою актуальность.

Кроме того, как правило, лекции являются курсовыми (или несколько потоков, специальностей) то есть в аудитории присутствует большое количество студентов. В таких условиях лектору тяжело удерживать

внимание аудитории, а каждого конкретного студента отвлекают однокурсники, гаджеты и другие внешние факторы, поэтому информация не всегда усваивается должным образом. По мнению многих студентов и преподавателей, учебные часы, отведенные на лекции, было бы эффективнее тратить, к примеру, на большее количество семинарских занятий или же на какую-либо практическую деятельность [1,6].

В Курском государственном медицинском университете лекции, как одной из важных форм аудиторной работы, уделялось внимание и традиционно изучались методы и приемы организации эффективного освоения учебного материала в процессе интерактивного взаимодействия преподавателя и студента [3]. Активизация лекции в ее построении и в методике преподавания, активность использования технических способов, ораторских приемов было и остается в центре внимания при организации внутренней независимой оценки качества образования в университете [2,5]. Для администрации вуза, преподавателей важна оценка студентов о важности и качества лекций.

Цель исследования – изучение отношения студентов фармацевтического факультета к лекциям и оценка потребности в них.

Материалы и методы. Методы: системный, логический, социологический, статистический анализы.

Материалы: разработанная авторская анкета для проведения социологического опроса с использованием Google форм. В исследовании приняли участие 228 студентов 2-5 курсов фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что 100% респондентов стараются посещать лекции по всем дисциплинам учебного плана специальности «Фармация». Примерно половина опрошенных (49,3%) студентов имеют внутреннюю мотивацию и посещают лекции, так как они позволяют быстрее и лучше разобраться в теме, подготовиться к занятиям, зачетам и экзаменам. Однако, треть респондентов мотивированы только внешними факторами – обязательность посещения лекций, их учет в рейтинге дисциплины; для 17,9% – сочетаются эти внутренние и внешние мотиваторы.

В случае отмены обязательного посещения, большая часть респондентов 42,9% будут, по-прежнему, посещать все лекции, 27,6% – только по экзаменационным дисциплинам, примерно такая же часть студентов – выборочно или только интересные для них лекционные занятия. При свободном посещении лекций основным мотивирующим к посещениям фактором может стать материал, отсутствующий в доступной учебной литературе (средняя оценка 4,3 балла); интересная личность преподавателя и необходимость проходить промежуточную аттестацию (по

4,2 балла); в меньшей степени на студентов влияет форма организации лекции (средняя оценка 4,1 балла).

В качества самых интересных и востребованных лекционных курсов студенты фармацевтического факультета отметили дисциплины: химия, ботаника, микробиология, нормальная физиология, биохимия, фармакология и фармакогнозия.

Третья часть (32,0%) опрошенных считают, что наличие лекционных занятий по дисциплине не является обязательным, но значительная доля (47,8%) указали их как обязательный элементов обучения по дисциплине с существующей потребностью изменения формы и (или) содержания лекций.

Традиционно для студентов вузов наиболее важными являются экзаменационные дисциплины, что и подтверждает наше исследование. 36,9% студентов отметили, что лекции обязательно нужны, но только по отдельным «сложным» зачетным и экзаменационным дисциплинам, четвертая часть (25%) придерживаются мнения об обязательности лекций только по экзаменационным дисциплинам.

Важно то, что доминирующая часть респондентов (62,4%) поддерживает наличие лекционных занятий на всех курсах обучения; примерно пятая часть (17,9%) предлагают сохранить лекции на 1-3 курсах.

Среди студентов нет единого мнения о необходимом соотношении лекционных и практических занятий, и многие затруднились ответить на этот вопрос. Однако, пятая часть опрошенных хотели бы иметь возможность знакомиться с лекцией перед каждым практическим занятием. Также мнения студентов разделились по вопросу установления какого-либо единого соотношения между часами лекционных и практических занятий по всем изучаемым дисциплинам. 26,7% поддерживают эту идею, а 22,8% считают, что такое решение не является оптимальным, или должно зависеть от наличия доступной учебной литературы и материалов кафедры по дисциплине (14,5%).

На сегодняшний день существует большое разнообразие видов лекций, которые используются в нашем университете. 38,6% студентов предпочитают «классический формат» чтения лекций; 33,5% – хотели бы заранее получать «распечатанный» конспект (презентацию) лекции, в тоже время примерно четвертая часть респондентов (24,2%) предпочитают конспектировать материал в процессе лекции самостоятельно. Половина студентов предлагают использовать смешанный формат чтения лекций (часть лекций очно в аудитории с лектором, часть – с применением дистанционных технологий электронных платформах).

При выборе формата проведения лекции в зависимости от курса обучения, выявлено, что 27,6% респондентов считают оптимальным для любого курса смешанный формат; 23,8% придерживаются мнения, что на 1-

3 курсах все-таки желательны лекции в аудитории с лектором, а на старших курсах они могут быть дистанционными (14,5%) или в смешанном формате (19,3%).

Очень часто на посещение лекций влияет время ее проведения. Большая часть студентов (77%) отметили, что время лекции, указанное в расписании, не должно влиять на форму ее проведения. Это может быть обусловлено фронтальным расписанием, отсутствием цикловых занятий и большими перерывами между парами. Остальные респонденты считают, что все лекции после 17-00 часов могут быть перенесены в дистанционный формат.

Для студентов важна доступность лекционного материала независимо от посещения лекций, что подтверждается результатами исследования. Установлено, что 84,7% хотели бы, чтобы лекторы размещали презентации лекций на платформе Moodle, и они были доступны постоянно студентам в период изучения дисциплины. При отсутствии лекций по дисциплине в учебном плане, доминирующая часть студентов (75,8%) указали о необходимости размещения презентаций лекций, и только 22,7% хотели бы иметь полные или короткие видеозаписи лекций.

Заключение. Таким образом, проведенные социологические исследования, показали, что студенты фармацевтического факультета считают необходимыми наличие лекций, которые дают им возможность узнать новую и актуальную информацию, обобщенную лектором. Лекционные занятия позволяют с меньшими трудозатратами и эффективнее разобраться в теме, подготовиться к практическим занятиям, промежуточной аттестации. Использование дистанционных технологий позволяет широко применять новые возможности для студентов и преподавателей. Результаты исследования были предоставлены кафедрам фармацевтического факультета для повышения качества организации лекционных занятий с учетом полученной информации.

Список литературы

1. Ибрагимов, Г.И. Лекция в вузе: теория, история, практика: монография / Г.И. Ибрагимов, Р. Г. Гайнутдинов; под ред. Г.И. Ибрагимова. – Казань: Редакционно-издательский центр «Школа», 2017. – 196 с. (1)

2. Калуцкий, П.В. Организация внутренней независимой оценки качества образования в университете // П.В. Калуцкий, А.И. Овод, В.А. Солянина // Сб. трудов Международ. науч.-практич. конф., посвящ. 84-й годовщине. – 01.02.2019 г., Курск: КГМУ, – С. 269-272.(5)

3. Организация контроля чтения лекций в университете/ А.И Конопля., А.И. Овод А.И., Оейникова Т.А. и др. // Сб. трудов Всеросс. науч.-метод. конф. с межд. участием «Традиционные и инновационные подходы

к модернизации медицинского образования». – 02-08.02.2010 г., Курск, КГМУ, 2010. – С. 205-207. (4)

4. Приказ Минобрнауки РФ от 06.04.2021 N 245 "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования - программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры" Режим доступа (дата обращения 4.09.2023) <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446245&cwi=158> (2)

5. Солянина, В.А. Опыт организации внутренней системы оценки качества образования в медицинском вузе/ В.А. Солянина, А.И. Овод, Т.А. Олейникова // Сб.статей Всеросс. науч.-практ. конф. с межд. участием, посвящ. 75-летию Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.– 01.02.-02.02.2017 г., Красноярск: КГМИ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, – С. 61-65.(6)

6. Шип, С.А. Лекция – основная форма учебного процесса в вузе, ее востребованность среди студентов гуманитарных специальностей / С.А. Шип, Н.Д. Мисюкевич, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2016. – №1. – С.97-102. (3)

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-46-51

УДК 378:615.15

Роль преподавателя в формировании профессиональных и универсальных компетенций будущего провизора

Попова О.И.

e-mail: beegeeslover@mail.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Аннотация: Целью работы явилось определение роли и задач преподавателя фармацевтического вуза при реализации компетентностного подхода образовательного процесса. Проведены исследования по соответствию профессиональной подготовки выпускников требованиям реальной фармацевтической практике и надлежащей фармацевтической помощи. Выявлены основные принципы и векторы развития педагогики высшей школы, определяющие роль преподавателя фармакогнозии в формировании профессиональных и универсальных компетенций будущего провизора.

Ключевые слова: компетенции, провизор, федеральный государственный отраслевой стандарт, педагог

Оценка удовлетворенности работодателей является важным вектором совершенствования качества подготовки специалиста с высшим фармацевтическим образованием. Это требует от вуза и преподавателей другого подхода к качеству образования, к уровню образовательных услуг, к самооценке и самообразованию в течение всей жизни. Поэтому в настоящее время мы перешли от принципа «дать знания» к принципу «научить получать необходимые знания и умения» [1, 2]. Ключевая роль при разработке образовательных программ принадлежит профессиональным стандартам.

Согласно новому федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования по специальности 33.05.01 «Фармация» (специалитет) (ФГОС ВО 3 ++), каждая компетенция превращается в единицу учебной программы [3].

Разрабатываемая система компетенций по специальности является конечным результатом профессионального образования.

Компетентностная модель (от идеи к образовательной программе) предусматривает компетентностный подход определения целей образования, отбора содержания образования, организации образовательного процесса и оценки образовательных результатов.

Современная ситуация в формировании профессиональных и универсальных компетенций связана с совершенствованием работы провизора и образовательного учреждения, предполагает проведение глубоких преобразований в сфере образовательной политики.

Известно, что Новый образовательный стандарт включает универсальные, обязательные профессиональные и профессиональные компетенции. Профессиональные компетенции могут быть сформулированы на основе Примерной основной образовательной программы (ПООП).

Цель исследования – определить роль и задачи преподавателя фармацевтического вуза при реализации компетентностного подхода образовательного процесса.

Материалы и методы. Теоретический анализ научных и научно-методических публикаций и обобщение педагогического опыта работы в вузе, прямое и косвенное наблюдение, устный опрос и анкетирование, тестирование, статистические методы обработки результатов.

Результаты и их обсуждение.

В 2019 году был разработан проект ПООП Федеральным учебно-методическим объединением в системе высшего образования по специальности «Фармация» (специалитет) [4]. В ПООП представлены 27 профессиональных компетенций, из них 6 – обязательных (ПКО) и 21 – рекомендуемая (ПК).

Активное внедрение компетентного подхода в практику фармацевтического образования решают преподаватели Пятигорского медико-фармацевтического института, используя идею модели научно-педагогического работника – «идеальный педагог высшей школы» [5, 6].

Вопросы методического совершенствования образовательного процесса, его инновационного развития рассматриваются на кафедральных заседаниях, учебно-методических совещаниях, семинарах и конференциях. Мы констатируем, что происходящие изменения в образовательном процессе в основном обусловлены новыми техническими информационными технологиями, способствуют формированию определенных компетенций, но, к сожалению, не влияют на уровень и качество профессиональной подготовки. О трудно объяснимом явлении – противоречия между большим количеством научно-методических работ и медленным (а иногда и отсутствующим) ростом качества подготовки выпускников – говорят специалисты и других областей [7, 8].

Все вышесказанное подчеркивает важнейшую роль профессионального мастерства преподавателя, который стремится использовать современный подход и реализует идеологию и требования практико-ориентированного обучения, создает условия для творческой активности студентов и преподавателей, развивает их профессиональные способности [9, 10].

Нами проведены исследования по соответствию профессиональной подготовки выпускников требованиям реальной фармацевтической практике и надлежащей фармацевтической помощи. Исследование проводилось методом опроса и анкетирования.

Результаты анкетирования показали, что уровнем знаний и умений, приобретенных в рамках программ базового фармацевтического образования, не в полной мере удовлетворены около 30% руководителей аптечных организаций.

Среди провизоров и фармацевтов отмечена востребованность в расширении знаний по новым лекарственным средствам и их применению, в том числе из лекарственного растительного сырья. В вопросе фармакогнозии анкетлируемые выделили избыточность одних знаний и недостаток других.

Оценивая роль преподавателя как проводника в передачи знаний, умений и навыков, необходимых молодому специалисту, студенты отметили такие важные качества как доброжелательность, готовность к общению, выдержка и спокойствие, умение определять, формулировать, обосновывать.

Основные характеристики, которые хотят видеть студенты в лице современного преподавателя фармакогнозии:

– Консультация и наставничество студентов в сфере научных исследований.

– Междисциплинарное взаимодействие при выполнении научных исследований, написании статей, подготовки докладов.

Все опрошенные подчеркнули важнейшую роль преподавателя в повышении мотивации, вовлеченности и активности студентов при освоении профессиональных знаний.

Основными задачами и векторами педагогической работы преподавателя в настоящее время нами видятся:

– Высокая личная заинтересованность преподавателей в получении студентами профессиональных знаний и компетенций, использования современных технологий обучения и оригинальных учебных программ.

– Индивидуальная работа со студентами, пропаганда научной деятельности, приобщение к научным открытиям и инновационным подходам в профессиональной деятельности.

– Проведение внутренней идеологической работы в целях повышения имиджа специальности среди обучающихся.

– Разработка актуальных учебных курсов, их методологическое и методическое обеспечение, подготовка и издание научных и методических трудов с применением технологического и мультимедийного контента.

– Консультационная и индивидуальная работа со студентами, пропаганда научной деятельности кафедры, приобщение к научным исследованиям и инновационным подходам.

– Организация разноформатных студенческих мероприятий научной, профессионально ориентированной направленности.

– Демонстрирование знаний объектов изучения на фоне понимания их в системе фармакогнозии и междисциплинарных связей.

Необходима методология поведения преподавателя на лекции, семинаре, практическом занятии, учебной практике, студенческой конференции.

Для педагога важен навык научить другого. Например, во время практики выделять главные векторы ресурсоведческих исследований, включающих гармонизацию человека и природы (сырьевая база, природоохранные мероприятия, экологическая чистота ЛРС). Преподаватель должен понимать, что его компетентность определяется не только объемом и качеством профессиональных знаний, умений и навыков, но и опытностью, которая характеризуется способностью предвидеть ошибки и трудности, по возможности не допускать их в трудовой деятельности, а при их возникновении быстро исправлять ситуацию.

К сожалению, иногда преподаватели недостаточно осведомлены в таких областях как мотивация студентов, способы активации учебного процесса, педагогические технологии и методы их реализации.

На лекциях и практических занятиях в пояснениях основных мотивационных векторов должна прослеживаться сущность раскрываемых понятий, четкая структура, логическая последовательность и объективность в оценке знаний.

Тесты, ситуационные задачи, работа с нормативной документацией на занятии – это важные атрибуты, но важнейшим является общение с преподавателем.

Заключение. В работе выявлены основные принципы и векторы развития педагогики высшей школы, определяющие роль преподавателя фармакогнозии в формировании профессиональных и универсальных компетенций будущего провизора. На основании проведенного опроса и собеседования с практикующими провизорами, фармацевтами и студентами вуза установлено каким видится преподаватель и что наиболее важно для получения будущей квалификации, на какие недостатки следует обратить внимание.

Список литературы

1. Кулдыркаева О.В. Инновационные педагогические технологии в контексте современного образовательного пространства // Гуманитарные и социальные науки. 2021. №4. С. 222-228. DOI: 10.18522/2070-1403-2021-87-4-222-228

2. Попов И.В. Оценка качества фармацевтических услуг в фитотерапии с использованием современных форм аудита эффективности // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск. 2015. С. 409-412.

3. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация». Утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 27.03.2018 №219 URL: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/Fgos%20v0%203++/Spec/33501C326062018/> (дата обращения: 29.04.2021).

4. Примерная основная образовательная программа (проект). Специальность 33.05.01 «Фармация». Уровень высшего образования – специалитет. Федеральное учебно-методическое объединение в системе высшего образования по УГСН "33.00.00 Фармация" 2019. URL: <http://www.xn-n1aabc.xn-p1ai/поор/973099ade5fb41d1a62b9f491cба67ba> (дата обращения: 29.04.2021).

5. Ефимова Г.З., Сорокина А.Н., Грибовский М.В. Идеальный педагог высшей школы: личностные качества и социально-профессиональные компетенции// Образование и наука. 2021. Т. 23 №1. С.202-230. Doi:10.17853/1994-5639-2021-1-202-230.

6. Попов И.В., Рудакова Ю.Г., Попова О.И., Никитина А.С., Василенко Е.А., Ганина М.М. Фармацевтические аспекты сохранения и

укрепления здоровья населения на основе фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3-6. С. 1911-1913.

7. Исаев А. П., Плотников Л. В. Адаптация или деградация: что происходит с образовательной инновацией в условиях типового образовательного процесса? // Высшее образование в России. 2023. Т. 32, № 2. С. 149-166. DOI: 10.31992/0869-3617-2023-32-2-149-166

8. Попова О.И., Коновалов Д.А., Лукашук С.П., Попов И.В., Круглая А.А. Повышение мотивации учебной деятельности студентов при изучении фармакогнозии // В сборнике: III Гаммермановские чтения. Сборник научных трудов научно-методической конференции. 2017. С. 106-108.

9. Демина О.А., Тепленева И.А. О трансформации методического мышления преподавателей вузов // Высшее образование в России. 2020. Т. 29. № 7. С. 156-167. DOI: <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-7-156-167>

10. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. 2015. № 2 (9). С. 67-71.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-51-57

УДК 37.062.3, 37.062.5

Интерактивные методы обучения изнутри

Сафарзода Р.Ш., Шарифзода Ш.Б., Абдукаримзода Х.

Кафедра фармацевтической технологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Аннотация: Преподаватель, действительно эффективно обучающий в медицинском университете, обязан обладать выдающейся экспертизой в своей области. Ему необходимо быть в постоянном контакте с последними достижениями, исследованиями и современными методами лечения в медицине. Только такой преподаватель способен передать студентам актуальные и точные знания, которые позволят им успешно развиваться и применять современные методики в будущей медицинской практике.

Ключевые слова: медицина, образования, интерактивные методы.

Процесс обучения играет решающую роль в жизни каждого человека. Эффективные преподаватели играют ключевую роль в этом процессе, влияя на развитие студентов и их успех[1,3]. Но что делает преподавателя действительно эффективным? В данной статье мы рассмотрим ключевые характеристики и навыки, которые определяют успешного преподавателя. [2,4]

Эффективный преподаватель в медицинском университете должен обладать высокой экспертизой в своей области. Он должен быть в курсе последних медицинских достижений, исследований и методик лечения. Только такой преподаватель сможет передать студентам актуальные и точные знания. [1,3,4]

Цель исследования. Оценить эффективность применения интерактивных методов обучения, на кафедре фармацевтической технологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», с целью определения их влияния на академический успех студентов и развитие их профессиональных навыков.

Материалы и методы. Объектом исследования является применение интерактивных методов обучения на кафедре фармацевтической технологии с целью определить их эффективность в улучшении усвоения учебного материала студентами.

Методы для исследования работа в малых группах, индивидуальная работа, групповая дискуссия, деловая игра, организационно-деятельностная игра. Для оценки эффективности каждого из интерактивных методов обучения будет использоваться статистический анализ данных. Будут проведены сравнения средних значений оценок, результатов тестов и анкетирования до и после применения каждого метода.

Результаты и их обсуждение. Эффективный преподаватель в медицинском университете - это человек, который объединяет в себе выдающиеся знания, страсть к обучению и умение общаться с будущими медицинскими специалистами. Его задача не только передавать информацию, но и вдохновлять студентов на достижение высших результатов, развивать их профессиональные навыки и формировать лидерские качества, необходимые в медицинской практике. Эффективные преподаватели в медицинской сфере играют решающую роль в подготовке квалифицированных и ответственных медицинских специалистов.

Интерактивные методы обучения на кафедре фармацевтической технологии способствуют активному участию студентов, улучшают понимание сложных концепций и развивают практические навыки, необходимые для будущей профессиональной деятельности в области фармацевтики. Эти методы создают более интересную и учебную среду, способствуют обучению через опыт и развивают навыки, которые студенты смогут применить в будущей карьере.

Использование интерактивных методов обучения является эффективным способом привлечения студентов к изучению и пониманию сложных материалов на кафедре фармацевтической технологии. Ниже рассмотрим пять интерактивных методов обучения, которые можно успешно применять на данной кафедре:

Таблица 1. Методы обучения на кафедре фармацевтической технологии

Методы обучения	Описание метода	Преимущества
Работа в малых группах	Студенты делятся на небольшие группы, обычно от 3 до 5 человек, и работают вместе над решением задач, кейсами или проектами, связанными с фармацевтической технологией.	Этот метод способствует активному взаимодействию студентов, обмену идеями, совместному решению проблем, что помогает им лучше усвоить материал и развивать навыки командной работы.
Индивидуальная работа	Студенты получают индивидуальные задания или проекты, которые они должны выполнить самостоятельно. Может включать в себя исследования, написание отчетов или анализ научных статей.	Индивидуальная работа помогает развить самостоятельность, критическое мышление и исследовательские навыки у студентов.
Групповая дискуссия	Студенты обсуждают вопросы, проблемы или кейсы в группах. Могут использоваться различные методы стимуляции дискуссии, такие как дебаты или ролевые игры.	Групповая дискуссия способствует анализу и обсуждению различных точек зрения, что помогает студентам развивать аргументацию, критическое мышление и навыки коммуникации.
Деловая игра	Студенты играют в роли профессионалов фармацевтической индустрии и решают реальные бизнес-задачи, связанные с производством и продажей лекарств.	Деловая игра позволяет студентам применить теоретические знания на практике, развивать управленческие навыки и принимать решения в условиях бизнес-симуляции.
Организационно-деятельностная игра	Студенты участвуют в специальных играх или симуляциях, которые моделируют определенные аспекты работы в фармацевтической индустрии, например, контроль качества или процесс производства лекарств.	Этот метод обучения помогает студентам понять, как происходит практическая деятельность в фармацевтической сфере и какие навыки необходимы для успешной работы.

Работа в малых группах и индивидуальная работа на кафедре фармацевтической технологии являются важными инструментами в образовательном процессе, особенно в медицинском университете. Эти интерактивные методы обучения позволяют студентам углубленно изучать материал, развивать критическое мышление и применять теоретические

знания на практике. Давайте подробнее рассмотрим их преимущества и способы эффективной реализации.

Работа в малых группах: *активное взаимодействие:* в малых группах студенты активно взаимодействуют друг с другом и с преподавателем. Это способствует обмену идеями, обсуждению сложных вопросов и решению задач в коллективе; *индивидуальное внимание:* преподаватель может уделить больше времени каждому студенту, что позволяет выявить индивидуальные трудности и потребности, а также предоставить более глубокое понимание материала; *развитие навыков командной работы:* работа в малых группах способствует развитию навыков командной работы, обучая студентов сотрудничеству, лидерству и решению конфликтных ситуаций. *формирование критического мышления:* обсуждение материала в группе побуждает студентов к анализу и критической оценке информации, а не простому запоминанию.

Индивидуальная работа на кафедре фармацевтической технологии: *поддержка самостоятельности:* индивидуальная работа позволяет студентам самостоятельно исследовать темы, которые их интересуют, и глубже изучать специализированные вопросы; *адаптация под потребности:* преподаватели могут адаптировать программу обучения под конкретные потребности и интересы студентов, что особенно важно в фармацевтической технологии с ее многообразием областей; *практические навыки:* индивидуальная работа позволяет студентам проводить эксперименты, исследования и практические задания, что важно для подготовки будущих специалистов в области фармацевтической технологии; *формирование самодисциплины:* самостоятельная работа требует от студентов организации времени и самодисциплины, что является важным навыком в будущей профессиональной деятельности.

Учебная зачетная форма. Фармацевтическая технология

Итого: работа в малых группах: _____, _____ 2012

Ф.И.О. _____

Курс: 3, группа: 4

№	ФИО	Оценки										Оценки по полной программе	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2 (100%) А (100%) В (100%) С (100%) D (100%) F (100%) G (100%) I (100%) J (100%) K (100%) L (100%) M (100%) N (100%) O (100%) P (100%) Q (100%) R (100%) S (100%) T (100%) U (100%) V (100%) W (100%) X (100%) Y (100%) Z (100%)
2	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
3	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
4	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
5	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
6	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
7	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
8	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
9	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
10	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
11	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
12	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
13	Александр Александров	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	

Преподаватель: _____ Начальник Ф.И. _____

Зам. кафедры: _____ Софьяна Е.Ш. _____

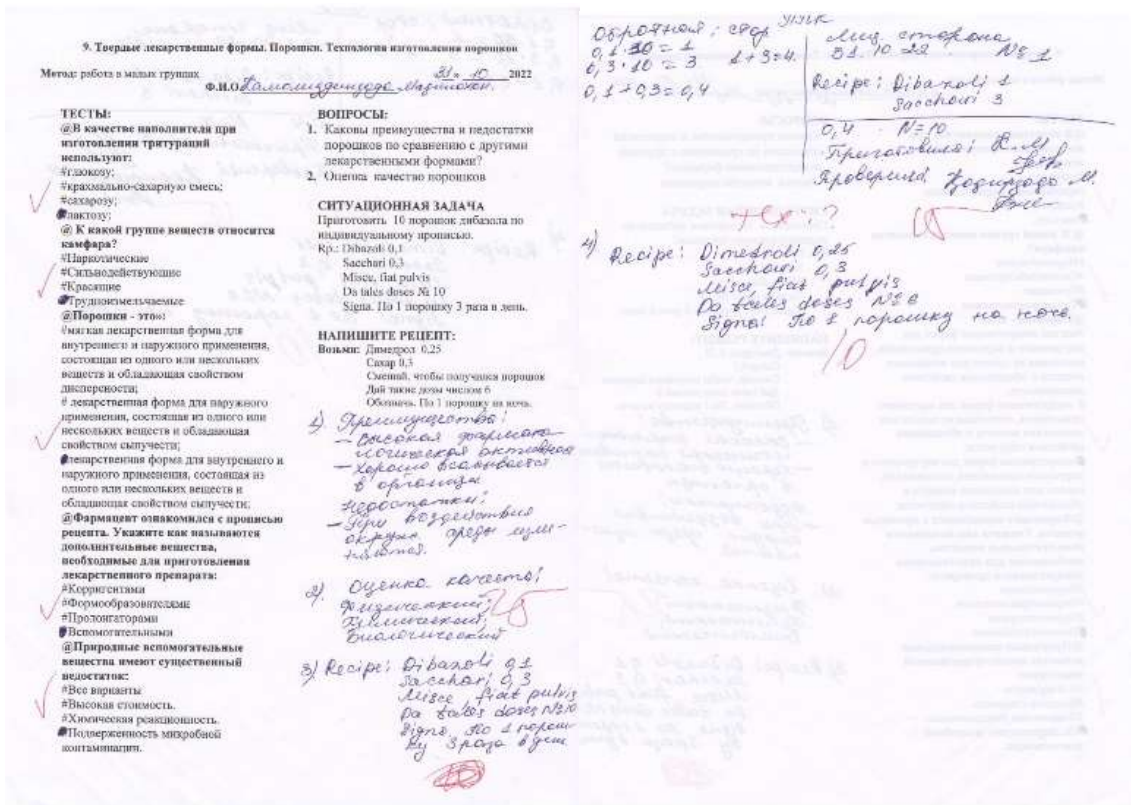


Рисунок 1. Интерактивные методы обучения на кафедре фармацевтической технологии

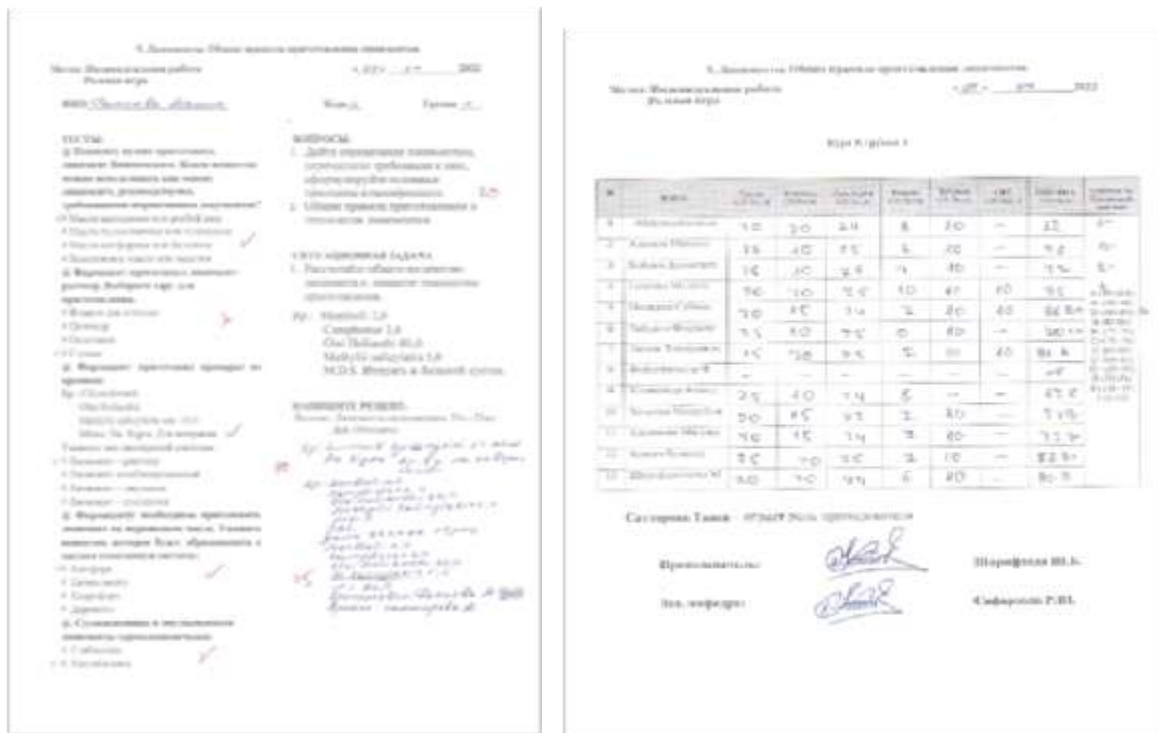


Рисунок 2. Метод индивидуальная работа и ролевая игра

Для эффективной реализации этих методов обучения необходимо создать подходящие условия, включая современное оборудование для

лабораторных работ, доступ к актуальным исследованиям и учебным материалам, а также поддерживать мотивацию студентов к самостоятельному обучению и коллективной работе. Комбинирование работы в малых группах и индивидуальной работы на кафедре фармацевтической технологии помогает формировать комплексный и глубокий уровень подготовки будущих специалистов в этой важной области здравоохранения.

Групповые дискуссии - это эффективный способ вовлечь студентов в активное обсуждение актуальных проблем и вопросов, связанных с фармацевтической технологией. В рамках этого метода, студенты делятся своими мнениями, анализируют различные точки зрения и обсуждают решения. Групповая дискуссия может быть структурированной, с определенными вопросами и заданиями для каждой группы, или неструктурированной, где студенты свободно высказывают свои идеи.

Деловые игры - это симуляции реальных бизнес-ситуаций или фармацевтических задач. В рамках этого метода студенты играют роли, представляя различные стороны проблемы, и решают ее в условиях соревнования или сотрудничества. Например, они могут рассматривать вопросы качества лекарственных препаратов, разрабатывать маркетинговые стратегии для нового лекарства или моделировать процессы производства.

Организационно-деятельностные игры позволяют студентам вживаться в роли работников фармацевтической отрасли и выполнять конкретные задачи и проекты. Этот метод предоставляет студентам возможность опытного обучения, где они могут применять знания на практике.

Важно отметить, что эти методы обучения могут быть успешными, только если они интегрированы в учебный план и правильно организованы. Преподаватели на кафедре фармацевтической технологии должны обеспечивать структурированный процесс обучения, обратную связь и поддержку студентам, чтобы максимально эффективно использовать эти интерактивные методы и обеспечить качественное образование будущих фармацевтов.

Заключение. Эффективный преподаватель - это тот, кто обладает педагогической компетентностью, страстью к обучению, адаптивностью, коммуникационными навыками, эмпатией и способностью оценивать и давать обратную связь. Он играет важную роль в жизни студентов, помогая им развиваться, достигать своих целей и готовиться к будущим вызовам. Эффективные преподаватели - это источник вдохновения и знаний, который оставляет неизгладимый след в образовательной и профессиональной жизни своих студентов.

Список литературы

1. Бордовский, Г.А., Нестеров, А.А., Трапицын, С.Ю. Управление качеством образовательного процесса: Монография. – СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2019. – 169 с.
2. Иванова Е.О., Осмоловская И.М. Теория обучения в информационном обществе. – М.: Просвещение, 2011. – 190 с.
3. Панфилова А.П. Игровое моделирование в деятельности педагога. – М.: Академия, 2009. – 368 с.
4. Якиманская И.С. Основы личностно ориентированного образования. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2011. – 220 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-57-62

УДК 615.1:378

Оценка качества профессиональной подготовки специалистов фармацевтического профиля г. Воронеж

Сафонова Е.Ф., Рудакова Л.В., Дьяченко-Каляпина Ю.О.

E-mail: safonova1962@yandex.ru

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

Кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Аннотация: На основе данных научной литературы, характеризующих современное состояние фармацевтического образования, установлены критерии эффективности процесса профессионального становления специалистов фармацевтической отрасли. Проведено социологическое исследование фармацевтических работников г. Воронеж о востребованности и качестве полученного ими фармацевтического образования. Предложены практические рекомендации, направленные на совершенствование процесса профессионального становления фармацевтических работников.

Ключевые слова: фармацевтическое образование, специалист фармацевтического профиля, эффективность фармацевтического образования, качество фармацевтического образования.

Введение. Сформировавшаяся в нашей стране система фармацевтической помощи населению зависит от высококвалифицированных специалистов фармацевтической отрасли, компетентность которых формируется в процессе обучения и профессионального становления. От фармацевтических работников требуется не только использование полученных в учебных заведениях знаний, умений, навыков, но и готовность к профессиональному саморазвитию.

В то же время, в фармацевтической отрасли отмечается нарастание таких негативных тенденций, как несовершенство механизма

взаимодействия профессионального образования и фармацевтического рынка, замедленная адаптация и специализация выпускников фармацевтических учебных заведений, несоответствие между возрастающими запросами потребителей лекарственных средств и уровнем знаний специалистов, что оказывает влияние на процесс профессионального становления специалистов и, как следствие, на качество оказываемой фармацевтической помощи [1].

Целью настоящей работы является оценка качества профессиональной подготовки специалистов фармацевтического профиля среди сотрудников фармацевтических организаций г. Воронеж.

Метод исследования – социологический (анонимное анкетирование). В анкетировании приняли участие 154 сотрудника различных фармацевтических организаций г. Воронеж: «АМП», «Картинки», «Воронежфармация», «Вита-Фарм», «Максавит», «Апрель» и аптека ВОКБ № 1.

Материалы исследования – данные анкетирования фармацевтических работников.

Результаты и их обсуждение. Сотрудникам аптечных организаций было предложено ответить на вопросы анкеты, составленной на основе изучения данных отечественной и зарубежной литературы, характеризующие современное состояние фармацевтического образования [1-6].

Социологический портрет респондентов представлен на рисунках 1-3.

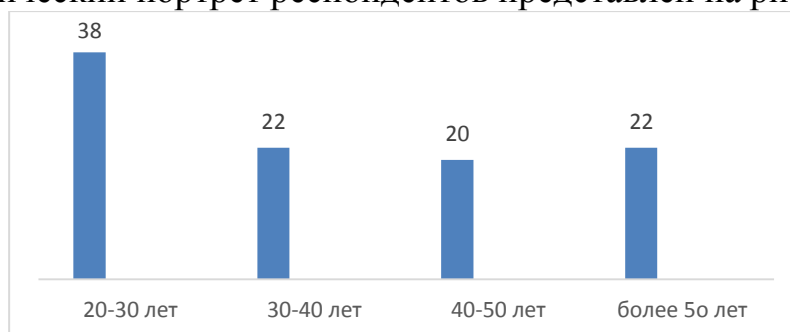


Рисунок 1 - Распределение респондентов по возрастным группам, %

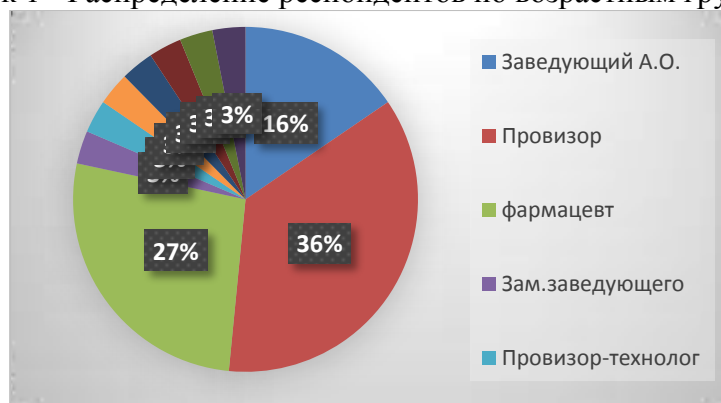


Рисунок 2 - Должности респондентов, %

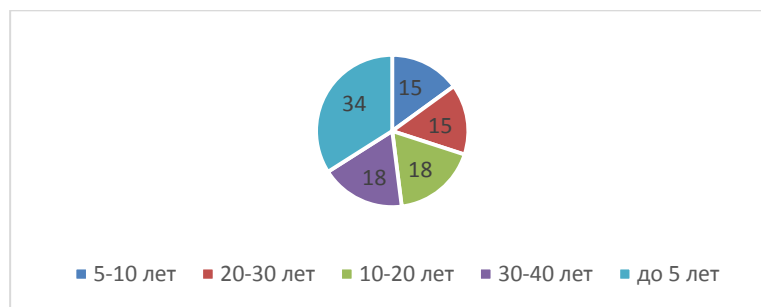


Рисунок 3 - Стаж работы респондентов, %

Как следует из данных, представленных на рис. 1-3, основной контингент респондентов представлен специалистами в возрасте от 20 до 30 лет, имеющих небольшой стаж работы. На долю остальных возрастных групп приходится по 16 %. Таким образом, основная доля опрошенных получили профессиональное образование в постсоветский период по последним образовательным стандартам. Основным контингентом опрошенных являются провизоры, фармацевты (61 %) и заведующие аптеками (15 %). 97 % респондентов работают в аптеках, по 3 % в аптечных пунктах и в пунктах по продаже оптики.

На рис. 4 представлены данные по уровню профессионального образования респондентов.

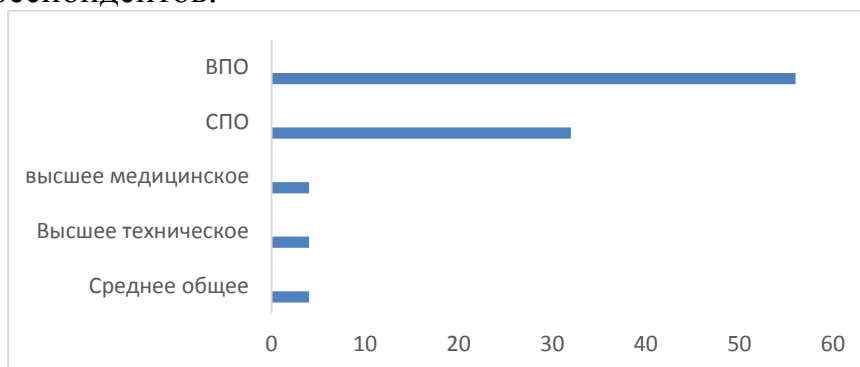


Рисунок 4 - Уровень образование респондентов, %

В анкетировании приняли участие 55 % специалистов с высшим и 32% со средним фармацевтическим образованием. На долю работников со средним, высшим техническим и высшим медицинским образованием приходится по 4 %. Таким образом, большинство респондентов имеют высшее и среднее профессиональное фармацевтическое образование, что придает исследованию достаточно объективный характер. Учитывая, что большинство рабочих мест в аптеках, в соответствии с нормативными требованиями, могут занимать специалисты как с высшим, так и со средне-профессиональным уровнем образования, данные цифры выглядят вполне закономерными.

Следующий вопрос анкеты касался места получения профессионального образования. Проведенный опрос показал, что большинство респондентов (66 %) получили фармацевтическое образование в высших и средне-профессиональных учебных заведениях г.

Воронеж и Воронежской области: ВГУ – 26 %; ВГМУ им. Н.Н.Бурденко – 16 %; ВБМК – 21 %; Острогожский медицинский колледж – 3 %.

На долю других учебных заведений приходится: Курский медицинский университет – 9 %; Пятигорский медицинский институт, Рязанский медицинский университет, Белгородский университет, Луганский медицинский университет и Харьковский национальный фармацевтический университет – по 3 %; Курский медицинский колледж – 6 %; Калужский медицинский колледж – 3 %.

Таким образом, большинство респондентов получили фармацевтическое образование в ВГУ, ВГМУ и ВБМК. Следовательно, аптечные сети нашего города представлены, в основном, специалистами Воронежских высших и средних учебных заведений.

Мотивация выбора профессии провизора/фармацевта является одним из важнейших критериев качества профессиональной подготовки фармацевтических специалистов. Самыми актуальными вопросами мотивации являются престиж профессии, востребованность на рынке труда, социальная ценность деятельности специалиста в современном обществе, а также уровень заработной платы [2-8].

На вопрос анкеты о мотивации выбора фармацевтической профессии большинство респондентов указали на интерес к данной профессии (68 %), примерно треть опрошенных получили фармацевтическое образование по совету родителей (41 %), друзей и знакомых (6 %), некоторые респонденты выбрали по 2 ответа.

Примерный размер заработной платы (ответ на этот вопрос проводился по желанию) представлен на рис. 5. На этот вопрос анкеты ответили примерно половина опрошенных.

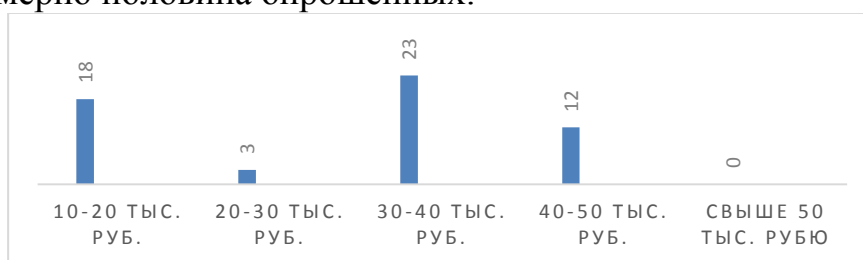


Рисунок 5 - Примерный размер заработной платы респондентов, %

Большинство специалистов с фармообразованием (рис. 5) имеет средний уровень заработной платы по региону. Поэтому, на вопрос анкеты «довольны ли вы уровнем Вашей заработной платы» 64 % опрошенных ответили отрицательно, 30 % довольны и 6 % респондентов воздержались от ответа на этот вопрос. Действительно, получение высшего и среднего фармацевтического образования требует огромных умственных, физических и материальных (платное образование) затрат, что не соответствует заработной плате дипломированных специалистов в нашем

регионе и, особенно, в сравнении с уровнем доходов аналогичных специалистов в странах западной Европы.

На вопрос анкеты о мерах по повышению качества работы фармацевтической организации респонденты отметили: установление нормативов и расширение номенклатуры штатных должностей в соответствии с видом фармацевтической организации; изменение требований к кадровому составу и квалификации персонала фармацевтических организаций; приведение в соответствие законодательных и нормативных документов регламентирующих сферу деятельности специалиста с фармацевтическим образованием; изменение нравственных ценностей в сознании молодежи; воспитание ответственных во всех отношениях кадров.

Как следует из проведенного нами опроса об удовлетворенности качеством полученного образования большинство респондентов осветили положительно (88 %), причем большая часть специалистов получили образование в учебных заведениях г. Воронеж (66 %).

Ответы на последний вопрос анкеты о том, в каком объеме имгодились полученные в учебном заведении знания для осуществления своей профессиональной деятельности, представлен на диаграмме рис. 6.

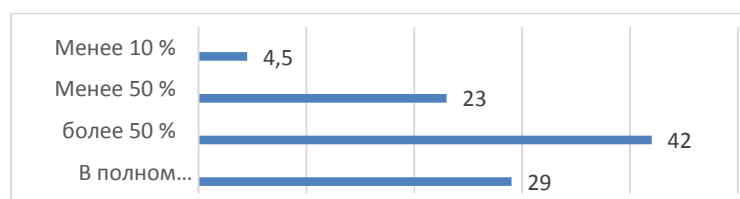


Рисунок 6 - Востребованность знаний, полученных в учебном заведении, %

Из данных, приведенных на диаграмме (рис. 6) следует, что большая часть респондентов использует полученные в учебных заведениях знания в объеме более 50 %. Менее 30 % опрошенных считают, что не получили необходимые для осуществления профессиональной деятельности знания в высших и средних учебных заведениях. Следует отметить, что респонденты, которые не довольны качеством полученного образования относятся к возрастной группе от 20 до 30 лет и имеют стаж работы в непромышленных аптечных организациях менее 5 лет.

Заключение. Проведенный опрос показал, что фармацевтическое образование в нашем городе является востребованным, уровень подготовки специалистов фармацевтического профиля является достаточным для осуществления профессиональной деятельности, а фармацевты и провизоры являются конкурентоспособными на рынке труда.

Для повышения эффективности фармацевтического образования, с нашей точки зрения, необходимо внедрение проблемно-ориентированного обучения, позволяющего специалисту решать любые задачи в области фармации на высоком профессиональном уровне; придание учебному

процессу исследовательской ориентации; развитие и совершенствование образовательных технологий и, особенно, дистанционных.

С точки зрения фармацевтических работников, для улучшения деятельности фармацевтических организаций необходимо изменение образовательных стандартов высшего и среднего фармацевтического образования в соответствии с потребностями рынка труда и вызовами современного мира.

Список литературы

1. Крупнова, И.В. Методическое обоснование оптимизации требований к фармацевтическому персоналу аптечных организаций: автореф. дис. канд. фармацев. наук / Крупнова И.В. — 2009. — 25с.

2. Алова, Н.Н. Оценка удовлетворенности трудом и мотивации аптечных работников Текст. / Н.Н. Алова, Е.А. Марченко, Т.Н. Пучинина // Новая аптека. 2003. - №3. - С.25-30.

3. Василевская Е.С. Изучение факторов, влияющих на выбор специальности студентами фармацевтического факультета Текст./ Василевская Е.С.// Тезисы докладов 7-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2018», Воронеж, 2018.

4. Голубкина, Л.В. Оценка факторов, формирующих систему мотивации фармацевтического персонала Текст. / Л.В. Голубкина, В.В. Дорофеева // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса. «Человек и лекарство», М., 2006. - С.778.

5. Ибрагимова, Г.Я. Оценка престижа профессии провизора Текст. / Г.Я.Ибрагимова, Г.Ф.Лозовая, Д.З Муратаев // Новая аптека. 2002. - № 11. - С. 47-48.

6. Кострюкова, И.Н. Профессионально значимые качества работника первого стола Текст. / И.Н. Кострюкова // Экономический вестник фармации. 2005. -№ 6. - С. 19-21.

7. Соколова О.В. Совершенствование процесса профессионального становления фармацевтических работников в системе фармацевтической помощи: автореф. дис. . канд. фармацев. наук / Соколова О.В. - 2009. - 129 с.

8. Ягудина, Р.И. Изучаем образовательные потребности фармацевтического персонала Текст. / Р.И. Ягудина, А.И. Лазарев, И.Г. Комиссинская, Н.Г. Денисова // Новая аптека. — 2006. — № 12. С. 51—54.

Изучение факторов мотивации выбора специальности фармация студентами первого и второго курса фармацевтического вуза

Щербакова Н. Г.¹ Мезенцева Е.С.²

¹Колледж фармации и наук о здоровье Университета Западной Новой Англии, Спрингфилд, Массачусеттс, США

² ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Email: ¹natalia.shcherbakova@wne.edu, ²ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

Аннотация: Авторами проведена оценка и ранжирование факторов, повлиявших на выбор специальности «Фармация» студентами начальных курсов обучения (1 и 2 курсов) фармацевтического вуза. Установлено, что наиболее значимыми факторами при выборе специальности стали: возможность поступить на бюджетное место и хорошие перспективы выпускника (т.е. финансовая стабильность профессии, востребованность специалистов на рынке труда и разнообразие карьерных перспектив).

Ключевые слова: фармация, факторы мотивации выбора специальности

Введение. Приемные кампании в вузы 2022-2023 годов по специальности «Фармация» (33.05.01) выявили профицит бюджетных мест [1]. Поэтому для понимания мотивации выбора специальности «Фармация» является актуальным ее изучение у студентов. Среди исследований в российских вузах, изучавших факторы мотивации выбора специальности «Фармация», наблюдался дефицит комплексного анализа и ранжирования по степени важности многочисленных возможных факторов влияния. Так в недавнем анкетировании, проведенном Тарабукиной С. и коллегами в Северо-Восточном Федеральном университете, фокус исследования был сдвинут в сторону оценки причин выбора конкретного вуза, а не специальности [2]. В исследовании студентов старшекурсников шести вузов Москвы, проведенным Голиковой Н.С. и коллегами, были включены многие факторы, но не проводилось ранжирование каждого отдельного фактора мотивации по степени его важности [3].

Цель исследования: оценить и ранжировать факторы, повлиявшие на выбор специальности «Фармация» студентами начальных курсов обучения фармацевтического вуза.

Материалы и методы. Исследование базировалось на теории социального научения Бандуры. Кросс-секционное исследование было проведено методом добровольного анкетирования среди студентов 1-го и 2-го курса Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА). Приглашение принять участие в исследовании было размещено на

электронном портале ПГФА, доступ к которому ограничен студентами целевой группы исследования. Анкета была адаптирована из исследования Osmond et al (2022) [4]. Анкета состояла из 15 вопросов, включавших вопросы на ранжирование важности факторов, повлиявших на выбор специальности «Фармация», используя шкалу (неважно - скорее неважно - нейтрально - достаточно важно - очень важно), вопросы о людях, повлиявших на выбор, и ряд демографических вопросов. Анкета была пилотирована среди студентов 5 курса для уточнения ясности вопросов и определения времени для заполнения (n=10). В феврале 2023 года приглашение с анкетой было отправлено всем студентам целевой группы ПГФА (n=208), из которых 140 студентов приняли участие в анкетировании (67% согласие).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст респондента составил 20 лет; 88% (n=124) девушки; 41% (n=58) обучаются на 1 курсе; 15% (n=21) первые в семье, получающие высшее образование; 44% (n=61) из семьи с высшим или средним медицинским образованием и 23% (n=32) из семьи с высшим или средним фармацевтическим образованием. При поступлении 31% (n=43) опрошенных рассматривали только фармацевтическую специальность. Медицинскую специальность дополнительно рассматривали 54% (n=75) респондентов. Среди причин предпочтения фармации медицине были названы в порядке убывания следующие: 30% (n=41) «провизор может раньше начать работать по специальности»; 29% (n=40) «недостаточное количество баллов ЕГЭ для поступления на медицинскую специальность»; 27% (n=36) «учеба на фармацевтической специальности легче, чем на медицинской».

Анализ факторов мотивации выбора фармацевтической специальности показал, что наиболее важными факторами (оценено респондентами как важно и очень важно) являлись:

- 1) возможность обучаться на бюджетной основе – 87% (n=122);
- 2) гарантированная финансовая стабильность – 86% (n=120);
- 3) высокая востребованность специалистов на рынке труда – 85% (n=119);
- 4) профессия с разнообразием карьерных перспектив – 78% (n=109).

Факторы, отмеченные студентами как неважные или скорее неважные, включали: 47% (n=66) меньше взаимодействия с кровью и другими биологическими жидкостями (в сравнении с медицинской специальностью); 31% (n=44) возможность поступления в аспирантуру; 23% (n=32) взаимодействие и общение с людьми (пациентами).

Анализ предпочтений будущих мест трудоустройства студентов был проведен в форме выбора варианта ответа на вопрос «работа мечты». Анализ показал, что наиболее предпочитаемая деятельность – провизор на фармацевтическом производстве 41% (n=57); владелец собственной аптеки

– 37% (n=51); провизор в центре контроля качества лекарств – 32% (n=45); провизор – медицинский представитель в фармацевтической компании – 30% (n=42).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование расширило и углубило понимание факторов выбора специальности фармацевция российскими студентами, а также раскрыло предпочтения студентов в отношении занятости по специальности по окончании обучения.

Список литературы

1. Погонцева Е. Вузы не смогли набрать первокурсников на направление «Фармация» // Фармацевтический вестник. – 23.08.2023. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vuzy-ne-smogli-nabrat-pervokursnikov-na-napravlenie-Farmaciya.html?ysclid=lm9gddr21k450527810>

2. Тарабукина, С.М. Мотивационные параметры выбора профессии провизора и основные аспекты профессиональной самоидентификации молодого поколения провизоров / С.М. Тарабукина, А.Д. Кондратьева, Я.И. Абрамова // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия Медицинские науки. – 2019. – №3(16). – С.47-55. – doi: 10.25587/SVFU.2019.3(16).39468

3. Голикова, Н.С. О выборе профессии провизора студентами вузов г. Москвы / Н.С. Голикова, Е.Ф. Савосина, Н.В. Присяжная, В.В. Тарасов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т.25. – №6. – С.366-370. – doi:10.1016/0869-866X-2017-25-6-366-370

4. Osmond, D. Prestige and financial stability: motivating factors to pursue a doctor of pharmacy degree / D. Osmond, N. Shcherbakova, S. Huston // Int J Pharm Pract. – 2022. – doi:10.1093/ijpp/riac086

Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-67-70

УДК 615.45, 615.46

***In vitro* моделирование как способ совершенствования разработки стимулочувствительных *in situ* систем доставки лекарств**

Бахрушина Е.О.

E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет)

Аннотация: Создание биорелевантных *in vitro* моделей особенно перспективно для разработки *in situ* систем – совершающих фазовый переход, зависящий от физиологических условий места применения. В Институте фармации имени А.П. Нелюбина Сеченовского Университета разработаны и апробированы *in vitro* модели носовой полости, альвеолярной лунки, стекловидного тела и влагалища, которые могут быть использованы для эффективного скрининга при создании как традиционных лекарственных форм, так и стимулочувствительных систем доставки лекарств.

Ключевые слова: *in situ* системы, *in vitro* моделирование, 3D печать, агаровые модели, степень удерживания

Введение. *In situ* системы доставки лекарств представляют собой стимулочувствительные матрицы, нагруженные фармацевтическими ингредиентами, активно разрабатываемые во всем мире в течение последнего десятилетия. Значительные преимущества по сравнению с аналогичными системами, *in situ*-формы приобретают за счет фазового перехода, осуществляемого ими только при попадании в локус действия. Стимулом, потенцирующим фазовый переход, может являться как физиологический, так и патологический – наиболее часто для *in situ* систем рассматриваются температурный стимул, pH, содержание определенных ионов – как наиболее селективные. Имеются в арсенале исследователей *in situ* систем и более универсальные стимулы – на их основе создаются системы фоточувствительные, влагоактивизируемые и образующиеся после диффузии растворителя в окружающие мягкие ткани. Для увеличения степени таргентности фазового перехода подобных систем доставки конкретному месту применения, часто используются мультисенсорные матрицы, учитывающие сразу несколько факторов внутренней среды организма.

На сегодняшний день известно более 5,000 исследований по всему миру, рассматривающие *in situ* системы как перспективные системы доставки различных фармацевтических субстанций. Однако, по-прежнему ограниченное количество подобных исследований проходят клинические

испытания и выходят на фармацевтический рынок. Причиной этому является, в том числе, сложность проведения фармацевтической разработки стимулочувствительных систем – низкая релевантность проводимых *in vitro* испытаний, дорогостоящие исследования на живых моделях, низкая этическая оценка проводимых скрининговых тестов, предполагающая умерщвление животных для изучения технологических показателей большого пула образцов.

Цель исследования: разработка и апробация *in vitro* моделей носовой полости, альвеолярной лунки, стекловидного тела глаза и влагалища для совершенствования создания интраназальных, стоматологических постэкстракционных, интравентрикулярных и интравагинальных *in situ* систем.

Материалы и методы. По вопросам *in vitro* моделирования интересующих органов и тканей для оценки технологических параметров разрабатываемых систем была проанализирована научная литература и выявлены основные современные направления и вопросы, требующие модернизации. В качестве метода получения твердых многоцветных моделей (носовой полости и вагинальной модели) применялась 3D печать, для однокрасочных пластичных моделей (модель стекловидного тела и альвеолярной лунки) – выливание в силиконовые формы [1].

Результаты и их обсуждение.

Модель носовой полости. По данным МРТ-исследований широкого пула пациентов, опубликованного в работах [2] была произведена 3D печать модели. Для лучшего сцепления с искусственным носовым слизистым секретом, поверхность модели была обработана и сделана шероховатой. Искусственный носовой слизистый секрет содержал в своем составе хлориды натрия, калия и кальция до pH $6 \pm 0,1$, а также 4% водный раствор муцина свиного желудка типа II. Для проведения экспериментов, модель неподвижно закреплялась на специальной подставке под углом 25 градусов, что соответствует физиологическим параметрам. Сверху модель покрывали полиэтиленовой пленкой и изнутри обрабатывали искусственным слизистым секретом до появления постоянного слоя на твердой части модели и полиэтиленовой пленке. Со стороны носоглоточного канала на модели закрепляли приемник для измерения объема истечения образца. Изучаемые образцы вводились под углом 45 градусов с помощью распылительной насадки. После введения образца модель термостатировалась, после экспозиции в течение 5 минут, снимались показания. Модель использовалась для определения удерживания составов на искусственной слизистой (по разности вводимых и истекающих доз), а также для определения распределения окрашенных образцов, интерпретация результатов которого выполнялась с помощью фотофиксации и обработки в программе Adobe Photoshop (Adobe, USA).

Модель альвеолярной лунки представляла собой агаровые блоки, объемом 120 мм² с полостями в виде двукорневого зуба объемом 400±5 мкл. Для их приготовления использовался 4% (по массе) раствор пищевого агара, который, согласно литературным данным, по плотности может быть сравним с мягкими тканями десны. Модель использовалась для определения распределения красителя из *in situ* формирующегося имплантата (для аппроксимации полученных данных использовалось 3D-моделирование в программе Tinkercad©, а также для количественного изучения высвобождения действующего вещества из системы доставки. Для проведения эксперимента блоки, загруженные жидкими имплантатами, помещались в среду буферного раствора pH 6,8, моделирующего слюнную жидкость, в стеклянную чашку Петри, и термостатировались в течение всего времени эксперимента в климатической камере, периодически (каждые 30 минут), опрыскиваясь буферным раствором сверху, во избежание засыхания агара. Таким образом, также было смоделировано периодическое слюноотделение.

Модель стекловидного тела глаза использовалась при исследовании интравитреальных *in situ* имплантатов по параметру степени диффузии красителя из них. Для разработки биорелевантной модели важным является учет физических параметров стекловидного тела – плотности, вязкости, pH [3]. Разработанная модель представляла собой агарово-гиалуроновую полую сферу (9% агара, 0,9% низкомолекулярной гиалуроновой кислоты) с толщиной стенки 2,0±0,5 мм, заполненную 1% полиакрилатным гелем, который по плотности и pH соответствовал физиологическим параметрам (плотность 0,9956 г/см³, pH 7,4). Для проведения испытаний в модель с помощью шприца вводили 0,5 мл окрашенных составов. Модель помещалась в термостатируемую камеру на 30 минут, после чего она замораживалась при температуре -20°C в течение 24 часов. По прошествии суток модель изымалась из морозильной камеры и разрезалась на 4 равные части. Измерялся объем распределения составов по полости модели. Результаты эксперимента фотофиксировали. Распределение состава по модели наблюдали визуально после построения 3D модели в программе Tinkercad©.

Модель влагалища была создана по физиологическим параметрам методом 3D печати и закреплена на подставке под физиологическим углом. Модель сделана разборной для удобства работы с ней. В процессе работы внутренняя часть модели выстилалась нетканым материалом, на который наносился искусственный вагинальный секрет. В процессе измерения вагинальная модель термостатировалась, для анализируемого образца изучалась степень удерживания в модели, а также распределение окрашенного состава.

Заключение. Разработанные *in vitro* модели являются в большей степени релевантными физиологическим условиям, чем широко применяемые для оценки технологических параметров *in situ* систем *in vitro* тесты. Их внедрение в практику позволит ускорить процесс разработки препаратов, а также увеличить эффективность скрининга еще на этапе R&D в лаборатории.

Список литературы

1. Бахрушина Е.О. Применение *in vitro* моделирования для проведения фармацевтической разработки *in situ* систем // *Медико-фармацевтический журнал "Пульс"*. - 2022. - №6 (Т.24). - С. 137-142 <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-137-142>.
2. Kundoor V., Dalby R.N. Assessment of Nasal Spray Deposition Pattern in a Silicone Human Nose Model Using a Color-Based Method // *Pharm Res.* - 2010. № 27. - P. 30–36. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0002-4>
3. Shinoda K. et al. Intraocular Temperature Distribution in Eyes Undergoing Different Types of Surgical Procedures during Vitreous Surgery // *J Clin Med.* -2022. - №11(7). - P.2053. doi: 10.3390/jcm11072053.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-70-73

УДК 615.1

Увеличение растворимости хлорнитрофенола путём получения его твёрдых дисперсий

Беленова А.С., Зиновьева С.Ю., Звягинцева Т.К., Бегина Д.Д.,
Гудков А.Д.

e-mail: alenca198322@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Проведены исследования по обоснованию возможности использования некоторых высокомолекулярных веществ для повышения растворимости хлорнитрофенола в воде путем образования ТД с выбранными полимерами. Изучено влияния солюбилизаторов на высвобождение и растворимость хлорнитрофенола из ТД.

Ключевые слова: хлорнитрофенол, твердые дисперсии, соллюбилизаторы.

Введение. Хлорнитрофенол – (2-хлор-4-нитрофенол) – активная фармацевтическая субстанция (АФС), которая применяется при лечении грибковых заболеваний кожи, а также микоза наружного слухового прохода. Хлорнитрофенол подавляет рост *Microsporum canis*, *Trichophyton gypseum* (в концентрации 0,0001%), *Candida albicans* (в концентрации 0,0007%). 0,003% раствор оказывает фунгицидное действие. В высоких

концентрациях проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Хлорнитрофенол практически не растворим в воде (менее 1 г в 10000 л). По этой причине данная активная фармацевтическая субстанция представлена на фармацевтическом рынке одной лекарственной формой (ЛФ) – спиртовой раствор для наружного применения, который обладает существенными недостатками.

Для повышения растворимости плохо и не растворимых АФС возможно применение метода получения твердых дисперсий (ТД). Твердые дисперсии – это би- или поликомпонентные системы, состоящие из фармацевтической субстанции (ФС) и носителя и представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ФС или твердые растворы, формирующие комплексы с материалом носителя [1]. Использование ТД позволяет решить ряд проблем, возникающих при создании различных лекарственных препаратов (ЛП) (регулирование времени высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из лекарственной формы (ЛФ), устранение нежелательных свойств ФС (нежелательные побочные реакции, неприятные органолептические свойства), повышение стабильности ЛВ при хранении и устойчивости к воздействию факторов окружающей среды, оптимизация технологии изготовления ЛФ [2, 3, 4]. Данная технология не сложна в исполнении, экономична и выгодна, а также универсальна. Анализ литературы показал, что данный метод используется при получении ЛФ для внутреннего и наружного применения АФС различных фармакологических групп.

Цель исследования. Обоснование возможности использования некоторых высокомолекулярных веществ для повышения растворимости хлорнитрофенола в воде путем образования ТД с выбранными полимерами.

Материалы и методы. В работе использовались хлорнитрофенол, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-1500, поливинилпирролидон-10000, производства компании Sigma-Aldrich. Для получения твердых дисперсий использовали метод замешивания. При этом использовали полимеры в соотношениях ЛВ-полимер 1:1, 1:2, 1:5. В качестве солюбилизаторов использовался Твин-80 и лаурилсульфат натрия

Результаты и обсуждение. Получены твердые дисперсии хлорнитрофенола с ПЭГ-400, ПЭГ-1500, ПВП-10000. Полученные ТД хлорнитрофенола с ПЭГ-400 представляли собой вязкую прозрачную жидкость желтого цвета, ТД хлорнитрофенола с ПЭГ-1500 представляли собой воскообразную непрозрачную, желтого цвета массу. ТД хлорнитрофенола с ПВП-10000 представляли собой стеклообразную, желтого цвета массу. Результаты измерений концентрации хлорнитрофенола в растворах при изучении его растворимости в виде субстанции и ТД представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты изменения концентрации хлорнитрофенола в растворах субстанции и твердых дисперсий во времени

Состав образца	Соотношение ЛВ-полимер	Концентрация хлорнитрофенола (мкг/мл)							
		Время отбора пробы (мин)							
		5	10	15	20	30	40	50	60
субстанция Хлорнитрофенола	-	1,58	1,71	2,33	2,10	2,89	2,58	3,11	2,92
ТД ЛВ-ПЭГ-400	1:1	5,20	5,67	5,43	5,87	5,53	5,44	5,02	5,30
ТД ЛВ-ПЭГ-400	1:2	6,61	6,10	6,22	5,99	6,08	5,53	5,44	5,29
ТД ЛВ-ПЭГ-400	1:5	6,18	6,51	5,90	5,70	5,47	5,65	5,18	5,01
ТД ЛВ-ПЭГ-1500	1:1	1,05	1,27	1,10	1,17	1,15	1,17	1,17	1,22
ТД ЛВ-ПЭГ-1500	1:2	0,79	0,96	1,02	1,14	1,38	1,83	1,83	1,79
ТД ЛВ-ПЭГ-1500	1:5	1,96	2,03	2,01	2,05	2,19	2,07	2,04	2,03
ТД ЛВ-ПВП-10000	1:1	0,33	0,46	0,86	0,52	0,67	0,70	1,20	0,92
ТД ЛВ-ПВП-10000	1:2	0,36	0,94	0,72	0,74	0,90	1,38	1,05	1,09
ТД ЛВ-ПВП-10000	1:5	1,68	1,83	2,36	2,06	2,35	2,69	2,92	2,59

Данные представленные в таблице 1 показывают, что хлорнитрофенол лучше растворяется в присутствии ПЭГ-400 в виде ТД. Через 60 минут от начала растворения в изучаемых растворах установилась максимальная концентрация ЛВ: из субстанции хлорнитрофенола – 2,92 мкг/мл, из ТД ЛВ-ПЭГ-400 (1:1) – 5,30 мкг/мл, из ТД ЛВ-ПЭГ-400 (1:2) – 5,29 мкг/мл, из ТД ЛВ-ПЭГ-400 (1:5) – 5,01 мкг/мл. Определен оптимальный полимер (ПЭГ-400) и соотношение ЛВ-ПЭГ-400 1:5 в ТД, при которой, увеличение растворимости ЛВ было максимальным.

На следующем этапе работ была изучена растворимость твердых дисперсий хлорнитрофенола в присутствии солюбилизаторов: Твин -80 и лаурилсульфат натрия.

Данные показывают, что в ТД изготовленных с использованием Твин-80 и лаурилсульфата натрия, растворимость хлорнитрофенола увеличилась в 2,5 и 2 раза соответственно.

Определено оптимальное соотношения ЛВ-полимер-ПАВ, которое составило 1:2:1 для обоих, использованных в эксперименте, ПАВ.

Заключение. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют об увеличении растворимости в воде хлорнитрофенола из ТД с ПЭГ различной молекулярной массы и ПВП-10000 по сравнению с растворимостью чистой субстанции. Растворимость в воде хлорнитрофенола из твердых дисперсий увеличивается при добавлении лаурилсульфата натрия и Твин-80 в соотношении 1:2:1. Полученные данные будут использованы для совершенствования технологии лекарственных форм путем применения твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП с целью увеличения растворимости хлорнитрофенола.

Список литературы

1. Sekiguchi, K. Studies on absorption of eutectic mixtures: a comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man / K. Sekiguchi, N. Obi // Chem. Pharm. Bull. – 1961. – Vol. 9 – P. 866-872.
2. Solid dispersion – a approach to enhance the dissolution rate of poorly water soluble drugs / Debjit Bhowmik [et al.] // The Pharma Innovation Journal. – 2013. – Vol. 1(12). – P. 24–38.
3. Теслев, А.А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. - № 2. – С. 18-21.
4. Применение твердых дисперсных систем в фармации / С.Ю. Силаева [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2020. – № 22(2). – С. 173-181.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-73-77

УДК 543.062

Определение антибиотиков цефалоспоринового ряда ПМО-сенсорами в жидких средах

Выборный А.Ю., Петрова О.К., Голопятова А.С., Зяблов А.Н.

e-mail: alex-n-z@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью работы являлось создание селективного сенсора на основе полимера с молекулярным отпечатком для определения антибиотиков цефалоспоринового ряда в жидких средах. Отработку методики определения антибиотиков проводили в модельных водных растворах для установления их концентрации использовали метод градуировочного графика. Предел обнаружения антибиотиков ПМО-сенсорами составил $1.0 \cdot 10^{-5}$ г/дм³.

Ключевые слова: цефазолин, цефуроксим, цефотаксим

Введение. В наши дни антибиотики широко используются в различных сферах человеческой деятельности. Такие отрасли, как медицина, пищевая промышленность, сельское хозяйство, животноводство и ветеринария уже немыслимы без антибиотиков [1-2]. Однако столь широкое распространение привело к тому, что данные вещества в остаточных количествах часто могут попадать в продукты питания животного происхождения и окружающую среду, например сточные и

природные водоемы, что может оказывать негативное влияние на экосистему и здоровье людей.

Для определения антибиотиков, в том числе и их остаточных количеств сейчас широко применяются ВЭЖХ, спектральные, а также микробиологические методы анализа [3-5]. Однако, учитывая уход большинства мировых производителей с российского рынка, и без того высокая стоимость оборудования, комплектующих и расходных материалов сильно возросла. Всё это ограничивает широкое применение этих методов на производствах, государственных предприятиях и в различных коммерческих лабораториях. Ввиду этого, перспективным является разработка экспресс-методов анализа с использованием отечественных портативных устройств, для анализа образцов во внелабораторных условиях. Для этих целей отлично подходит использование пьезоэлектрических сенсоров, модифицированных полимерами с молекулярными отпечатками антибиотиков (ПМО) на основе полиимидов.

Целью работы являлось создание селективного сенсора на основе полимера с молекулярным отпечатком для определения антибиотиков цефалоспоринового ряда в жидких средах.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования были выбраны цефазолин, цефуроксим и цефотаксим из группы цефалоспоринов.

Для определения антибиотиков использовали оригинальную установку [6]. Эксперимент проводили с использованием пьезоэлектрических кварцевых резонаторов АТ-среза с серебряными электродами диаметром 5 мм и толщиной 0,3 мм (производство ОАО «Пьезокварц», Москва) с номинальной резонансной частотой 4,608 МГц. Синтез ПМО проводили на основе сополимера 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты и 4,4'-диаминодифенилоксида производства ОАО МИПП НПО «Пластик», г. Москва по методике [7, 8].

Для построения градуировочного графика готовили стандартные растворы антибиотиков, квалификации «фармакопейные» производства ПАО «Биосинтез»из и ПАО «Красфарма» по навеске, взятой на аналитических весах, а затем путем последовательного разбавления получали серию растворов в диапазоне концентраций $0.1 - 1.0 \cdot 10^{-7}$ г/дм³.

Результаты и их обсуждение. В данной работе получены ПМО-сенсоры с отпечатками цефазолина, цефуроксима, цефотаксима. Эксперименты проводили на модельных водных растворах. Установлено, что для всех ПМО-сенсоров наблюдается линейная градуировочная зависимость с коэффициентом детерминации $R^2 > 0,95$. В ходе работы экспериментально установлены метрологические характеристики полученных сенсоров (таблица 1).

Таблица 1 – Метрологические характеристики определения антибиотиков сенсорами на основе ПМО

Сенсор	Определяемый антибиотик	Диапазон определяемых концентраций, г/дм ³	C _{min} , г/дм ³
ПМО-цефазолина	Цефазолин	0.1 – 0.1·10 ⁻⁵	1.0·10 ⁻⁶
ПМО-цефотаксима	Цефотаксим	0.1 – 0.1·10 ⁻⁴	1.0·10 ⁻⁵
ПМО-цефуросима	Цефуросим	0.1 – 1.0·10 ⁻⁵	1.0·10 ⁻⁶

Показано, что диапазон определяемых концентраций антибиотиков составляет для цефазолина – 0.1 – 0.1·10⁻⁵ г/дм³, для цефотаксима – 0.1 – 0.1·10⁻⁴ г/дм³ и для цефуросима 0.1 – 0.1·10⁻⁵ г/дм³, а предел обнаружения для цефазолина – 1.0·10⁻⁶ г/дм³, для цефотаксима – 1.0·10⁻⁵ г/дм³, для цефуросима 1.0·10⁻⁶ г/дм³.

Оценка селективности полученных ПМО-сенсоров была проведена ранее и представлена в работе [9]. Сравнение результатов определения антибиотиков сенсорами и спектрофотометрически выявило хорошую чувствительностью к целевым антибиотикам.

Апробацию полученных сенсоров проводили при анализе молока на содержание антибиотиков (таблица 2).

Таблица 2 – Определение антибиотиков ПМО-сенсорами в жидких средах методом «введено-найдено»

Анализируемые вещества	C, г/дм ³		S _r , %
	Введено	Найдено	
ПМО-цефазолина			
Цефазолин	0.100	0.101+ 0.005	4.1
	0.010	0.010+0.001	8.2
Цефазолин	0.010*	0.011+0.0003	6,3
Цефотаксим	0.010	–	–
	0.001	–	–
ПМО-цефотаксима			
Цефотаксим	0.100	0.0976+0.00317	0.4
	0.0100	0.01029+0.00033	0.7
	0.00100	0.001045+0.00011	2.9
Цефазолин	0.0100	–	–
	0.00100	–	–
Молоко фермерское	–	2.93·10 ⁻³	–

Примечание: * Концентрация установлена спектрофотометрически

Установлено, что относительное стандартное отклонение проведенного сравнения концентраций приготовленных модельных растворов и установленных сенсорами на основе ПМО составляет не более 10 %, а содержание антибиотика в пробах молока находится на границе предела обнаружения.

Заключение. В работе разработаны пьезоэлектрические сенсоры на основе полимеров с молекулярными отпечатками цефазолина, цефуросима

и цефотаксима и проведено определение их в модельных водных растворах и молоке. Показана высокая чувствительность и избирательность полученных сенсоров.

Список литературы

1. Жукова О.В. Фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных препаратов в многопрофильном стационаре – элемент управления качеством медицинской помощи и основа оценки импортозамещения / Жукова О. В., Руина О. В., Хазов М. В. [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2022. - Т. 15, №1. - С. 51-58. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.046
2. Мурленков Н. В. Проблемы и факторы развития антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве / Н. В. Мурленков // Биология в сельском хозяйстве. – 2019, № 4 (25). – С. 11-14.
3. ГОСТ 33526-2015. Молоко и продукты переработки молока. Методика определения содержания антибиотиков методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – 14 с.
4. ГОСТ 34137-2017. Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания цефалоспоринов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. – 24 с.
5. ГОСТ 31502-2012. Молоко и молочные продукты. Микробиологические методы определения наличия антибиотиков. – 14 с.
6. Шаповалова А.А. Определение цефазолина и цефотаксима в жидких средах модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами / А.А. Шаповалова, А.Н. Зяблов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2021. – Т. 21, №5. – С. 755-763. DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3782
7. Пат. 138636 Российская Федерация, МПК G01N27/406, G01N27/12. Пьезоэлектрический сенсор на основе молекулярно импринтированного полимера для определения пальмитиновой кислоты / Зяблов А. Н., Дуванова О. В. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Воронежский госуниверситет. – № 2013144501/28, заявл. 03.10.2013 ; опубл. 20.03.2014, Бюл. № 8. – 6 с.
8. Пат. 137946 Российская Федерация, МПК H01L41/08. Пьезоэлектрический сенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера для определения олеиновой кислоты / Зяблов А. Н., Дуванова О. В. [и др.]; заявитель и патентообладатель Воронежский госуниверситет. – № 2013144500/28, заявл. 03.10.2013; опубл. 27.02.2014, Бюл. № 6. – 6 с.
9. Петрова О.К. Определение антибиотиков цефалоспоринового ряда пьезоэлектрическими сенсорами в водных растворах / О.К. Петрова, И.И.

Иванова, А.А. Шаповалова, А.Н. Зяблов // Прикладные информационные аспекты медицины. 2023. - Т. 26, № 1. - С.56-62.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-77-80

УДК 547.114.083

Изучение антацидных свойств гидрогелей хитозана полученного из рачка *Gammarus lacustricus*

Гартман О.Р.

e-mail: ol.gartman2011@yandex.ru

ФГБОУ Алтайский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: В экспериментах in vitro изучена антацидная активность гидрогелей хитозана полученного из рачка Gammarus lacustricus и гидрогелей переосажденного хитозана методом потенциометрического титрования. Установлено, что хитозан, являющийся аминополисахаридом обладает высокой способностью нейтрализовать активную кислотность. Ключевые слова: хитозан, антацидные свойства, гидрогель.

Введение. Действующими веществами в антацидных и гастропротекторных лекарственных препаратах (Альмагель, Де-нол, Гелусил–лак, Маалокс и др.) являются малорастворимые соли, оксиды и гидроксиды, проявляющие слабые основные свойства. В кислой среде желудка часть этих веществ, проявляет только антацидное действие, химически разрушая хлороводородную кислоту. При этом сами действующие вещества образуют растворимые формы (хлориды), которые способны всасываться сквозь стенки желудка и кишечника, вызывая различные побочные эффекты. Среди побочных эффектов при лечении антацидными препаратами описаны: повышение концентрации ионов кальция, магния, алюминия в крови, развитие системного алкалоза, растяжение желудка, диарея, запоры [1].

Среди полисахаридов природного происхождения второе место по распространенности занимает хитин (поли-N-ацетил-D-глюкозамин). Хитин плохо растворим в большинстве доступных растворителей, что значительно ограничивает его применение, при этом его деацетилированное производное – хитозан, обладает хорошей растворимостью в разбавленных кислотах, является полиэлектролитом и за счет первичной аминогруппы проявляет основные свойства. Продуктом гидролиза хитозана является моносахарид D-глюкозамин, имеющий также как и хитозан высокое сродство в организме человека. В результате исследований [2] установлен регенерирующий (стимулирует заживление ран, язв, ожогов) эффект хитозана. Таким образом, основные свойства и биологическая активность

хитозана делают перспективным его применение в качестве антацидного препарата [3].

Цель исследования - оценка антацидных свойств гидрогелей хитозана, полученного из хитина рачка *Gammarus lacustricus*.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов были взяты образцы хитозана, полученные из хитина рачка *Gammarus lacustricus* [4] и охарактеризованные по основным физико-химическим параметрам. Из образцов хитозана приготовлены гидрогели с различной концентрацией хитозана и определена их способность нейтрализовать кислоту методом потенциометрического титрования.

Результаты и их обсуждение.

Исследованы образцы хитозана полученные деацетилированием хитина, выделенного из рачка *Gammarus lacustricus*. Хитозан переосаждали по известной методике [5], максимальный выход переосажденного по данной методике хитозана составил 50%. Образцы переосажденного хитозана исследовали по основным параметрам, характеризующим полимеры природного происхождения. Установлено, что степень деацетилирования (СД) переосажденного хитозана составляет 100%, тогда как исходный образец имел СД 95%, при переосаждении хитозана такие характеристики как остаточное содержание белка и минеральных солей (зольность) становятся практически равны нулю. Изучение вязкости растворов исходного и переосажденного хитозана вискозиметрическим методом с последующим расчетом средневесовой молекулярной массы показало, что переосаждение приводит к уменьшению средневесовой молекулярной массы, т.к. меняются размеры и форма частиц хитозана. Очевидно, что переосаждение как способ активации основан на известном факте неполного восстановления системы водородных связей в полисахаридах и, следовательно, изменения их надмолекулярной структуры. Растворение и последующее переосаждение хитозана также делает аминокруппы более доступными.

Важнейшей характеристикой сыпучих материалов является удельная поверхность, представляющая собой отношение суммарной поверхности к массе или объему. Определение удельной поверхности было основано на принципе расчета величины максимальной сорбции красителя на поверхности твердой фазы в режиме статистической сорбции в равновесных условиях. Удельную поверхность определяли по методике, описанной в работе [6], показано, что при переосаждении удельная поверхность увеличилась на 21%, вследствие изменения надмолекулярной структуры.

Предварительные испытания показали, что переосажденный хитозан с большей удельной поверхностью, чем нативный лучше набухает и растворяется в слабокислых растворах, образуя коллоидный раствор и

сильно адгезирует к любым, особенно к шероховатым поверхностям. Также было установлено, что при добавлении децимолярного раствора хлороводородной кислоты в нейтральный гель хитозана (массовое соотношение 1:10) не происходит увеличения кислотности геля. В качестве объектов дальнейшего исследования были взяты нейтральные гели хитозана с концентрацией: 1,3; 2,0; и 2,6 масс.%, приготовленные из уксуснокислого раствора хитозана путем переосаждения. Они представляли собой устойчивые коллоидные системы разной консистенции, практически непрозрачные белые. Максимально возможная концентрация хитозана в геле составляла 2,6%.

Исследование антацидной способности проводили на модели (*in vitro*) методом потенциометрического титрования геля хитозана децимолярным раствором хлороводородной кислоты, погрешность измерений составляла не более 1%. По результатам определения рН построены кривые титрования гелей хитозана хлороводородной кислотой. Анализ кривых титрования показывает, что гель хитозана обладает высокой буферной емкостью по отношению к кислоте. Способность геля к нейтрализации хлороводородной кислоты зависит от концентрации хитозана в нем; гель с концентрацией 2,6 масс.% хитозана обладает буферной емкостью в 2 раза больше, чем гель с концентрацией 1,3 масс.% хитозана. В процессе титрования гидрогеля наблюдается набухание хитозана с образованием однородной клейкой массы, по окончании титрования на стенках сосуда формируются пленки из хитозана. Контрольное измерение рН титрованных растворов хитозана через сутки показало, что гель хитозана удерживает все добавленное количество кислоты.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показывает, что гидрогель хитозана обладает антацидным действием, нейтрализуя при небольших концентрациях хитозана достаточные объемы кислоты, при этом основным преимуществом хитозана перед известными антацидными препаратами является его биоактивность и способность к биodeградации без образования электролитов, вызывающих побочные эффекты.

Список литературы

1. Рабдиль О.С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии: Справочник. М: Медицина. - 1991.- 416 с.
2. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение / Под ред. К.Г Скрыбина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. - М.: Наука, 2002. – 360 с.
3. Muxika, A. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications / A. Muxika, A. Etxabide, J. Uranga, P. Guerrero, K. de la Caba// Int. J. Biol. Macromol. - 2017. - V. 105. - P. 1358-1368.

4. Патент РФ 2065447 С 08 В 37/08. Способ получения хитозана / Голицин В.П., Цветков В.Г., Иванов А.В., Гартман О.Р., 20. 08. 1996 БИ. №23.- С.164.

5. Матвеева, В.Г. Модификация хитозана для повышения эффективности синтеза наночастиц и пленок/ В.Г. Матвеева, Б.Б. Тихонов, Д.Р. Лисичкин, П.Ю. Стадольникова, М.Г. Сульман// Вестник Тверского государственного университета. Серия «Химия». 2023.- № 1 (51). - С. 17–27.

6. Леваньков, С.В. Удельная поверхность хитозана и способ ее определения/ С.В. Леваньков, Е.В. Якуш // Изв. Тихоокеан. н.-и. рыбохоз. центра. 2001.- Т. 129.- С. 109-115.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-80-85

УДК 615.072-071

Перспективы применения биополимерного гранулята в разработке средства для лечения глубоких ран

Грих В.В.¹ Васильева С.И.², Сливкин А.И.² Бондарь М.С.², Терских К.А.¹
e-mail: grikh_v_v_1@staff.sechenov.ru; provotorova-svetlana@mail.ru;
slivkin@pharm.vsu.ru; bondar.marg-bondar@yandex.ru;
kotmatroskin3004@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

² ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлась разработка биополимерного гранулята на основе хитозана с обоснованием его стабильности и исследования физико-химических, технологических и адсорбционных свойств гранулята различных фракций, полученных методом влажного гранулирования. Установлено, что наибольшей смачивающей способностью и стабильностью обладают гранулы, полученные просеиванием увлажненной массы биополимера через сита с размером пор 0,500 мм.

Ключевые слова: биополимер, хитозан, гранулят, раны

Введение. В комплексном подходе к проблеме лечения глубоких ран в условиях ограниченности ресурсов и риска контаминации и инфицирования ран актуальным является разработка лекарственного препарата на основе полимера, обладающего регенерирующим и противомикробным действием [3]. Глубокие раны представляют собой деструкцию подфасциальных пространств и мышц с последующими реактивными изменениями со стороны организма, в связи с чем,

использование пленкообразующих ранозаживляющих препаратов, например, гелей и мазей представляется малоэффективным. Наибольший интерес вызывает обеспечение имплантации глубокозалегающей таргетной зоны биополимером, обладающим высокой смачиваемостью для предотвращения воспаления и нагноения раны. При этом требуется как активное взаимодействие материала с биотканями, так и его максимальная инертность. Ответная реакция живого организма на введенный в него материал может быть весьма различна – это и разложение, и рассасывание, и возможное включение в живую ткань. При этом и сам материал может воздействовать на живые ткани, вызывая процессы воспаления, обрастания и т.д. В каждом случае необходимо исследовать влияние конкретного полимера на живой организм, устанавливать характер взаимодействия, совместимость с кровью и стабильность полимера [2].

Цель исследования – обоснование выбора хитозана в качестве основного ранозаживляющего компонента, создание и исследование гранулята изучаемого полимера как перспективной лекарственной формы для лечения глубоких ран.

Принципом выбора активного вещества для разработки лекарственной формы для лечения глубоких ран стали физико-химические и фармакологические свойства хитозана. Хитозан представляет собой линейный полисахарид, полученный путем деацетилирования хитина. Это кристаллический порошок светло-желтого цвета без запаха, не растворим в воде очищенной, растворяется в растворах уксусной и лимонной кислот с образованием гидрогелей [1]. Проявляет противомикробное, антиоксидантное, регенерирующее действие, обладает высокой биодоступностью, биосовместимостью, нетоксичностью, биоразлагаемостью [4, 5]. Для хитозана также характерно ранозаживляющее действие, которое объясняется двумя возможными механизмами – это активация иммунного ответа через стимуляцию макрофагов и использование ацетилглюкозамина в качестве предшественника мукополисахаридов, которые непосредственно участвуют в создании биоструктур, стимулируют пролиферацию фибробластов, увеличивают выделение медиаторов иммунного ответа [1, 6].

Материал и методы. В качестве объекта выбрана субстанция: хитозан сукцинат («ЗАО Биопрогресс», Россия). Содержание влаги в порошке хитозана сукцината устанавливали согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании»; определение фракционного состава порошка проводили в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ». Гранулы хитозана сукцината получали методом влажного гранулирования водой очищенной с последующим втиранием массы через поры сита. Микрорентгенографию гранул хитозана проводили с помощью микроскопа «Биомед» при десятикратном увеличении. Определение

сыпучести гранулированного порошка, а также угла естественного откоса и насыпного объема проводили согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Адсорбционную способность оценивали визуально с помощью покапельного нанесения 18 капель крови крысы на навеску гранул (0,200) разных фракций. рН-метрию проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Экспериментальные исследования проведены с помощью научно-технической базы фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ВГУ.

Результаты и их обсуждение.

Исследовано влагосодержание в навесках порошка изучаемого полимера (таблица 1).

Таблица 1 – Потеря в массе при высушивании порошка хитозана сукцината

№ бюкса	m бюкса	m _{исх} навески	m _{исх} общая	m общая после высушивания	m навески после высушивания	Потеря в массе	W %
1	20,5835	2,0002	22,5897	22,3330	1,7435	0,2567	12,55
2	16,7761	3,0031	19,7792	19,4223	2,6462	0,3569	11,87

Полученные данные свидетельствуют об оптимальном содержании влаги в массе порошка биополимера и о возможности применения метода влажного гранулирования для получения гранул хитозана сукцината.

Результаты ситового исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Анализ фракционного состава порошка хитозана сукцината

Размер пор сита, мм	m сита	m сита и порошка	m порошка после просеивания	W %
3,000	133,06	133,05	0	0
2,000	97,21	97,23	0,02	0,07
1,000	91,32	96,07	4,75	15,83
0,500	95,37	106,24	10,87	36,23
0,200	84,66	92,84	8,18	27,38
менее 0,200	125,73	131,85	6,12	20,4

Для дальнейшего получения гранул хитозана сукцината выбраны фракции с наибольшей массой биополимера – 0,200 и 0,500 мм.

Результаты микрокристаллоскопии гранулятов представлены на рисунке №1

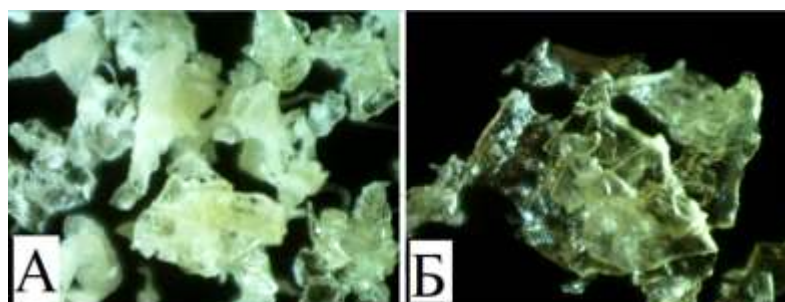


Рисунок 1 – Микрокристаллоскопический анализ гранулятов хитозана сукцината

А – Образец гранулята фракции 0,200 мм

Б – Образец гранулята фракции 0,500 мм

По результатам исследования гранулят фракции 0,200 мм (образец А) – полупрозрачные и плотные желтовато-белого цвета кристаллы с шероховатой поверхностью; гранулят фракции 0,500 мм (образец Б) представлен сросшимися прозрачными кристаллами зеленовато-желтого цвета с неровными гранями.

Результаты изучения сыпучих свойств гранулятов представлены в таблицах 3-4.

Таблица 3 – Данные сыпучести и угла естественного откоса

№ Измерения	Образец гранулята фракции 0,200 мм		Образец гранулята фракции 0,500 мм	
	Время сыпучести, с	Угол, °	Время сыпучести, с	Угол, °
1	82,9	60	4,15	55
2	79,3	70	3,86	35
3	79,1	70	3,63	35
4	84,0	65	4,20	40
5	85,0	70	3,89	35
	Ср. = 82,06	Ср. = 67	Ср. = 3,95	Ср. = 40

В соответствии с классификацией Карра из данных таблицы 3 можно сделать вывод, что гранулят хитозана сукцината фракции 0,200 обладает приемлемой сыпучестью, гранулят фракции 0,500 наоборот обладает плохой сыпучестью.

Таблица 4 – Коэффициенты прессуемости гранулятов хитозана сукцината различных фракций

Количество соскоков цилиндра	К прессуемости гранулята фракции 0,200 мм, %	К прессуемости гранулята фракции 0,500 мм, %
10	20,512	16,666
500	28,205	26,315
1250	28,205	33,333
	Ср. = 25,64	Ср. = 25,438

Исходя из данных таблицы №4 по шкале сыпучести можно сделать вывод, что грануляты обеих фракций обладают удовлетворительной сыпучестью.

Результаты исследования смачиваемости хитозана сукцината иллюстрированы рисунком №2.



Рисунок 2 – Процесс смачивания поверхности гранулятов разной фракции и чистой субстанции хитозана сукцината кровью.

А – Образец гранулята фракции 0,200 мм

Б – Образец гранулята фракции 0,500 мм

В – Чистая субстанция

Визуально установлено, что наиболее выраженной поглощающей способностью обладает образец Б.

Получены следующие данные ионометрии: рН водного раствора чистой субстанции хитозана сукцината равен 7,582; рН водного раствора гранулята фракции 0,500 мм равен 7,567.

Заключение. В ходе эксперимента установлено, что получение гранул хитозана сукцината, в частности фракции 0,500 мм, способствует повышению степени поглощения относительно чистой субстанции. При этом показатели рН раствора гранулята и чистого вещества остаются сходными. Разработка ранозаживляющего средства на основе гранулята хитозана сукцината, обладающего смачиваемостью и адсорбирующей способностью, является перспективным в лечении глубоких ран и позволяет решить 2 важные задачи: применять биополимер в качестве ранозаживляющего и противомикробного компонента, а также в теории обеспечить направленный транспорт в целевую зону в виде дозируемых гранул вещества с помощью аппликатора.

Список литературы

1. Федосов П. А. Обоснование выбора компонентов и их совместимости для разработки ранозаживляющего геля на основе хитозана / П. А. Федосов, С. И. Провоторова, А. И. Сливкин и др. // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - Т. 9(40). № 4. - С. 83-85.

2. Подорожная М. Г. Разработка состава и технологии геля ранозаживляющего действия / М. Г. Подорожная, Е. В. Гладух // Norwegian Journal of development of the International Science. - 2018. - Т. 20. - С. 54-58.

3. Zahra Sh. Pharmaceutical applications of chitosan / Zahra Sh. // Advances in Colloid and Interface Science. - 2019. - № 263. - PP. 131-194.

4. E Abd El-Hack M. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review / E. Abd El-Hack M., T. El-Saadony M., E. Shafi M. [et all] // International Journal of Biological Macromolecules. - 2020. - № 164. - PP. 2726-2744.

5. Peng W. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications / Peng W., Li D., Dai K. [et all] // International Journal of Biological Macromolecules.- 2022. - № 208. - PP. 400-408.

6. Zhao Y. Hydroxypropyl Chitosan/Soy Protein Isolate Conduits Promote Peripheral Nerve Regeneration / Zhao Y., Tian Ch., Wu P. [et all] // Tissue Eng Part A. - 2022. - № 28. - PP. 225-238.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-85-89

УДК 615.014

Перспективы применения рибавирина в форме интраназальной стимулочувствительной системы в терапии опухолей головного мозга

Михел И.Б., Бахрушина Е.О.

e-mail: mikheliosif@gmail.com

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Аннотация: Онкологические заболевания головного мозга являются одними из самых агрессивных типов рака. Использование известной субстанции рибавирина в лечении опухолей головного мозга ускоряет процесс разработки инновационного лекарственного препарата с новым показанием к применению. Наиболее перспективным и логичным методом доставки рибавирина до головного мозга является интраназальный путь введения. In situ системы, являясь перспективной заменой нынешним интраназальным лекарственным формам, позволяют достигать максимальной биодоступности лекарственного препарата без оказания системных побочных действий на организм. Осваивая новые подходы к лечению опухолей головного мозга, повышается комплаентность пациентов к предлагаемой терапии.

Ключевые слова: химиотерапия, рибавирин, интраназальное введение, in situ системы, механизм nose-to-brain.

Введение. По статистике с каждым годом увеличивается число пациентов с раковыми заболеваниями примерно на 2%, что превышает показатель роста населения на 0,3-0,5%. Вместе с этим, опухоли головного мозга составляют около 6% от всех новообразований в организме человека, а заболеваемость достигает 10-15 человек на 100 000 населения (статистика по РФ). Помимо высокой заболеваемости опухоли головного мозга сложно

подвергаются терапии и хирургическому вмешательству. Также головной мозг является «мишенью» метастазирования при других типах рака (рак легкого, почки, молочной железы, меланома и др.). Учитывая столь стремительный рост заболеваемости, требуется разработка новых лекарственных препаратов для терапии онкологических заболеваний. Так как создание новой молекулы с заданными характеристиками является очень длительным и трудоемким процессом, то наиболее целесообразным является испытание уже существующих активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) на предмет возможности оказания нового фармакологического эффекта.

Рибавирин является экономически и логистически доступной субстанцией в РФ. В современной практике данный АФИ используется для приема внутрь при лечении хронического гепатита, парентерально при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, либо наружно при инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами Herpes simplex 1 и 2 типов в составе комплексной терапии. Механизм действия данного препарата не полностью понятен, но точно известно, что имеет место ингибирование инозин-монофосфат-дегидрогеназы, что в свою очередь приводит к значительному снижению уровня ГТФ.

Несмотря на узкую направленность фармакологического эффекта рибавирина в последние несколько лет ведется изучение ранее не исследованных возможностей молекулы – лечение вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, COVID-19, лечение онкологических заболеваний [1, 2]. Наиболее перспективным направлением использования рибавирина является внедрение АФИ в противоопухолевую терапию.

Особенностью рибавирина, как противоопухолевого агента, является его способность воздействовать на опухоли головного мозга. Из-за низкой биодоступности исследуемого АФИ (~45%) возможно рассмотрение альтернативного метода доставки рибавирина – nose-to-brain (из носа в мозг) механизм доставки препаратов при интраназальном введении субстанции. Nose-to-brain механизм доставки является единственным неинвазивным путем доставки АФИ в головной мозг и ЦНС, минуя гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Также удобство использования данного пути доставки заключается в отсутствии эффекта первого прохождения через печень, что позволяет получить максимальную биодоступность препарата без его модификации.

Цель исследования – обосновать перспективы применения рибавирина в качестве химиотерапевтического агента для терапии опухолей головного мозга, а также предложить наиболее целесообразный путь доставки АФИ в головной мозг с наименьшим вредом для организма человека.

Материалы и методы. Во время изучения материала было проанализировано 52 статьи в базах данных научных публикаций eLibrary, PubMed, Google Scholar.

Результаты и их обсуждение. В последние несколько лет была доказана эффективность рибавирина в борьбе с онкологическими заболеваниями головного мозга, толстой кишки, молочной железы и кроветворных органов. Считается, что механизмы противоопухолевого действия рибавирина опосредуются несколькими путями, включая внеклеточно регулируемые протеинкиназы (ERK) в пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E), митоген-активируемая протеинкиназа, взаимодействующая с протеинкиназой 1 (MNK1), инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа и усилитель гомолога zeste 2 (EZH2). EZH2 также влияет на репрессию транскрипции путем триметилирования H3K27 и считается привлекательной эпигенетической мишенью для терапии рака [2, 3]. Присутствие данного механизма доказал коллектив ученых США и Франции [4]. Испытания проводились *in vitro* на культурах раковых клеток, а *in vivo* на мышах с имплантированными клетками опухоли. Доклинические исследования доказали ингибирование роста раковых клеток в головном мозге животных.

В исследовании Volpin F. et al. было доказано повышение противоопухолевой активности терапии при использовании рибавирина в комбинации с радиационным облучением и темозоломидом [5]. Лечение глиобластомы рибавирином *in vivo* значительно повышает эффективность химиолучевой терапии. Выживаемость животных моделей с имплантированными клетками глиосаркомы.

Исследование Colombo G. et al. стало одним из первых, описывающим изучения всасывания рибавирина в носовой полости и его распределения в головном мозге [6]. Рибавирин вводился как интраназально, так и внутривенно для сравнения биодоступности. Несмотря на то, что внутривенный путь введения является самым эффективным при анализе базальных ганглиев и гиппокампа было доказано определенное превосходство интраназальной доставки АФИ.

Механизм доставки препаратов «из носа в мозг» заключается в переносе молекул по черепно-мозговым нервам, иннервирующим носовую полость. Изучение пути доставки препаратов nose-to-brain ведется с 1980-х годов, но современные ученые продолжают активно исследовать данный механизм и перспективы его применения на практике. Хотя механизм доставки nose-to-brain обладает множеством преимуществ и достаточно давно применяется в клинической практике лечения ряда заболеваний, он также имеет некоторые препятствия в применении. Ограничениями подобного подхода являются сложная геометрия носа, затрудняющая

доставку лекарственного средства в целевые участки полости носа, и мукоцилиарный клиренс, который сокращает время пребывания лекарственного средства на слизистой оболочке носа. В настоящее время новые технологии разработки направлены на увеличение времени экспозиции препарата на поверхности носовой полости с целью достижения максимальной биодоступности. Самым многообещающим методом нивелирования большинства недостатков интраназального введения можно считать разработку *in situ* систем. *In situ* системы представляют собой инновационные системы направленной доставки лекарственных препаратов. В своем первоначальном состоянии имеют вид маловязких жидкостей, но при воздействии различных стимулов (температура, значение pH, ионный состав места аппликации, влага, смена растворителя, воздействие УФ-излучения) претерпевают фазовый переход и образуют гелеобразную структуру [7, 8]. Таким образом увеличивается вязкость конечной лекарственной формы (ЛФ), а также и время пребывания ЛФ на поверхности слизистой.

В подтверждение эффективности интраназальных *in situ* систем для доставки рибавирина по механизму nose-to-brain Vasa DM et al. разработали матрицу на основе полоксамера 188 [9]. За счет образования геля и увеличения времени удерживания на поверхности слизистой АФИ высвобождался постепенно и в то же время оказывал пролонгированный эффект. Полоксамер 188 повысил проницаемость рибавирина через эпителий обонятельного и тройничного нерва, тем самым увеличил биодоступность субстанции.

В современной стратегии импортозамещения наиболее остро стоит вопрос разработки новых подходов терапии опухолей головного мозга. Достижение максимальной биодоступности химиотерапевтического агента с минимальными побочными действиями является приоритетом в терапии онкологических заболеваний. В отсутствие системного воздействия, интраназальные *in situ* системы доставки рибавирина по механизму nose-to-brain дают колоссальные возможности в разработке оригинальных противоопухолевых препаратов. Немаловажным преимуществом рибавирина можно считать его экономическую доступность на российском рынке фармацевтических субстанций.

Заключение. Внедрение рибавирина в противораковую терапию опухолей головного мозга позволит повысить комплаентность пациентов к предлагаемому лечению. Данный АФИ не обладает тем спектром побочных эффектов, которые возникают во время стандартной химиотерапии. Неинвазивное интраназальное введение *in situ* систем позволит достигать таргетного и пролонгированного воздействия на опухоль посредством механизма nose-to-brain. Дальнейшее исследование этой темы и разработка новых *in situ* матриц для доставки рибавирина даст возможность внедрения

инновационных препаратов в терапию онкологических заболеваний
головного мозга.

Список литературы.

1. Poulakou G., Barakat M., Israel R.J., Vacci M.R., Virazole Collaborator Group for COVID-19 Respiratory Distress. Ribavirin aerosol in hospitalized adults with respiratory distress and COVID-19: An open-label trial. // Clin Transl Sci. . - 2023. - С. 165-174.
2. Chen J., Xu X., Chen J. Clinically relevant concentration of anti-viral drug ribavirin selectively targets pediatric osteosarcoma and increases chemosensitivity. // Biochem Biophys Res Commun.. - 2018. - С. 604-610.
3. De la Cruz-Hernandez E., Medina-Franco J.L., Trujillo J. et al. Ribavirin as a tri-targeted antitumor repositioned drug. // Oncol Rep. . – 2015.
4. Casaos J., Huq S., Lott T. et al. Ribavirin as a potential therapeutic for atypical teratoid/rhabdoid tumors. // Oncotarget. – 2018.
5. Volpin F., Casaos J., Sesen J. et al. Use of an anti-viral drug, Ribavirin, as an anti-glioblastoma therapeutic. // Oncogene. - 2017. - С. 3037-3047.
6. Colombo G., Lorenzini L., Zironi E. et al. Brain distribution of ribavirin after intranasal administration. // Antiviral Res.. - 2011. - С. 408-414.
7. Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Шумкова М.М. и др. Интраназальные системы доставки in situ: перспективы применения и основные фармацевтические аспекты разработки (обзор). // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2021. - С. 54-63.
8. Бахрушина Е.О., Михел И.Б., Пыжов В.С. и др. РАЗРАБОТКА IN SITU ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОРМИАТА ХИТОЗАНА // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2022. - С. 324-328.
9. Vasa D.M., Bakri Z., Donovan M.D. et al. Evaluation of Ribavirin-Poloxamer Microparticles for Improved Intranasal Absorption. // Pharmaceutics. - 2021. - С. 54-63.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-89-93

УДК 615.322: 615.451: 615.072

Изучение стабильности скорректированной лекарственной формы – сиропа лимонника китайского плодов в эксперименте

Морозов Ю.А.

e-mail: moroz52@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени
Коста Левановича Хетагурова» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

Аннотация: На основании всесторонних экспериментальных данных разработана жидкая лекарственная форма – сироп лимонника китайского

плодов. Основной целью настоящих исследований явилось изучение стабильности предложенного сиропа. В качестве критериальных показателей качества рассматривались следующие: «Описание», «Подлинность», «Количественное содержание действующих веществ в лекарственном препарате», «Осмотическая активность», «Плотность», «Динамическая вязкость» и «Микробиологическая чистота». Исследования проводились в формате долгосрочных испытаний в естественных условиях и первичной упаковке. Результаты эксперимента позволяют считать, что оптимальный срок годности для рассматриваемой лекарственной формы составляет 2 года.

Ключевые слова: лимонник китайский, сироп, стабильность, срок годности.

Введение. Стабильность лекарственного средства (ЛС) – способность ЛС сохранять свои главные свойства (качество, терапевтическая эффективность, безопасность) в процессе хранения при надлежащих условиях и транспортировки [1].

Изучение стабильности ЛС в рамках технологического этапа фармацевтической разработки позволяет получить необходимые данные о влиянии на их качество следующих основных факторов: температура, влажность, свет [2, 3].

На основании полученных результатов исследования стабильности осуществляется выбор используемых материалов и вида подходящей первичной и вторичной упаковки, определяются условия хранения и устанавливается срок годности ЛС [1, 2].

Ранее нами с помощью фармацевтико-технологических (биофармацевтических *in vitro*), физико-химических и микробиологических исследований предложены оптимальный состав, рациональная технология получения и нормы качества скорректированной жидкой лекарственной формы (ЛФ) – сиропа на основе сока свежих плодов лимонника китайского [4].

Цель исследования – проведение исследований по изучению стабильности и определению срока годности сиропа лимонника китайского плодов.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объекта выступала экспериментальная серия сиропа, полученная в лабораторных условиях, включающего в свой состав (на 100,0 г готового продукта (ГП), г; № заявки на изобретение 2022120188 от 22.07.2022 г.): сок свежих плодов лимонника китайского, полученный с предварительной ферментацией – 30,0; фруктоза – 59,84 и ксилит – 10,0 (подсластители; ХИММЕД, Россия); метилпарагидроксибензоат – 0,12 и пропилпарагидроксибензоат – 0,04 (антимикробные консерванты; ХИММЕД, Россия).

Изучение стабильности исследуемых образцов сиропа проводились посредством долгосрочных испытаний в естественных условиях хранения (в стеклянных флаконах, выполненных из оранжевого стекла при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$) в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) Российской Федерации (РФ) XIV издания.

Описание сиропа проводилось путём оценки его внешнего вида (визуально), цвета и запаха (органолептически).

Испытания на подлинность (цветная реакция на обнаружение лигнанов) и определение количественного содержания суммы лигнанов в пересчете на схизандрин (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) в сиропе проводились в соответствии с ФС.2.5.0082.18 «Лимонника китайского семени» ГФ РФ XIV издания. При этом использовался ВЭЖХ микроколоночный с УФ-спектрофотометрическим детектором Милихром А-02 (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия). Условия проведения анализа приведены в таблице 1.

Таблица № 1 – Хроматографические условия проведения анализа

Наименование	Значение
Неподвижная фаза	Колонка из нержавеющей стали ProntoSIL-120-5-C18 с диаметром частиц 5 м
Подвижная фаза	Смесь ацетонитрил - вода (80:20)
Рабочая длина волны детектора	248 нм
Продолжительность анализа	30 мин
Объём вводимой пробы	2 мкл
Детектор	Диодная матрица/ УФ-спектрофотометрический
Скорость потока	0,2 мл/мин
Примечание - методика воспроизводима, правильна, линейна и прецизионна на уровне внутрилабораторной сходимости	

Для обнаружения лигнанов при тщательном перемешивании 3,0 г ГП растворяли в 20 мл спирта этилового 95 % (ООО «Константа-Фарм М», Россия); полученный раствор упаривали на кипящей водяной бане до сухого остатка, после добавления, к которому 2 мл хлористого метилена ч., стабилизированного 0,5 % этанола (АО «База № 1 Химреактивов», Россия) и 5 капель кислоты серной концентрированной х.ч. («ХИММЕД», Россия) фиксировалось появление красно-коричневого окрашивания характерного для лигнанов.

Значение водородного показателя (рН) 1 % водного раствора сиропа определяли потенциометрическим методом при 20°C .

Плотность сиропа определяли с использованием пикнометра (метод 1 ОФС.1.2.1.0014.15 «Плотность» ГФ РФ XIV издания); осмотическую активность с использованием осмометра (Gonotec Osmomat 3000, Германия).

Определение кинематической вязкости (ОФС.1.2.1.0015.15

«Вязкость» ГФ РФ XIV издания) осуществляли с применением стеклянного капиллярного вискозиметра ВПЖ-4 (АКЛ 2842034; заводской № 531; ГОСТ 10028-81, Россия); динамическую вязкость рассчитывали по соответствующей формуле.

Результаты и их обсуждение. При визуальном осмотре рассматриваемые образцы сиропа представляли собой флаконы из оранжевого стекла, с навинчивающимися металлическими колпачками; укупорены герметично, без следов подтеков. Содержимое флаконов – гомогенная сиропообразная прозрачная жидкость, насыщенно красного цвета с характерным запахом лимонника. Признаки кристаллизации сиропообразующих компонентов отсутствуют.

По показателю «Микробиологическая чистота» (двухслойный агаровый метод) рассматриваемые образцы сиропа лимонника китайского соответствовали категории 3 А (ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» ГФ РФ XIV издания): общее число аэробных микроорганизмов (менее 100 в 1 г ГП), дрожжевых и плесневых грибов (менее 10 в 1 г ГП) не превышает величину допустимых значений при полном отсутствии *Escherichia coli* (в 1 г ГП).

Основные результаты экспериментальных исследований по изучению стабильности и установлению срока годности скорректированной ЛФ – сиропа лимонника китайского плодов (свежего сока) представлены в таблице 2.

Таблица № 2 – Результаты изучения стабильности и срока годности сиропа лимонника

Наименование показателя	Характеристика и норма	Срок хранения, месяцы				
		6	12	18	24	36
Описание	Флаконы оранжевого стекла с прозрачной жидкостью красного цвета с характерным запахом лимонника	+	+	+	+	+
Подлинность	Качественная реакция на лигнаны с хлористым метиленом и кислотой серной концентрированной. Красно-коричневое окрашивание.	+	+	+	+	+
Количественное содержание суммы лигнанов в пересчете на схизандрин (по дифенилу), %	0,160±0,007	0,164 ± 0,001	0,160 ± 0,003	0,158 ± 0,002	0,154 ± 0,001	0,140 ± 0,001
Осмотическая активность, mOsmol/kg	6770±5	6774 ±2	6773 ±1	6769 ±2	6766 ±1	6749 ±1

Наименование	Характеристика и	Срок хранения, месяцы				
		5,7	4,7	4,4	4,3	4,3
рН	4,3-4,8	5,7	4,7	4,4	4,3	4,3
Плотность (с учетом плотности воды и воздуха при 20 °С), г/см ³	1,368±0,002	1,369 ± 0,001	1,368 ± 0,002	1,368 ± 0,001	1,367 ± 0,001	1,367 ± 0,001
Динамическая вязкость, мПа·с	817±4	819 ±2	816 ±3	816 ±2	815 ±2	814 ±1
Микробиологическая чистота	Категория 3 А	+	+	+	+	-
Примечание: «+» - соответствует; «-» - не соответствует.						

Представленные в таблице № 2 результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что разработанный нами сироп на основе сока свежих плодов лимонника китайского является стабильным на протяжении 24 месяцев. При продолжении эксперимента к 36 месяцам образцы рассматриваемого сиропа не выдерживают испытания по таким показателям качества, как «Количественное содержание суммы лигнанов в пересчете на схизандрин (по дифенилу)», «Осмотическая активность» и «Микробиологическая чистота». На основании полученных данных следует предполагать, что срок годности сиропа составляет 2 года.

Заключение. Проведены экспериментальные исследования по изучению стабильности и установлению срока годности скорректированной лекарственной формы лимонника китайского – сиропа на основе свежего сока плодов. Установлено, что предложенный нами оптимальный состав, рациональная технология получения сиропа и используемая тара обеспечивают стабильность готового продукта по всем заявленным показателям качества в течении 24 месяцев.

Список литературы

1. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественные и международный опыт / И.В. Сакаева [и др.] // Ведомости НЦЭСМП. 2013. № 3. С. 8-11.
2. Беланова А.И., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе // Ведомости НЦЭСМП. 2021. Т. 11. № 1. С. 16-23.
3. Рожнова С.А., Цыпкина А.В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 3 (20). С. 170-176.
4. Морозов Ю.А. Фармацевтико-технологические исследования скорректированной лекарственной формы - сиропа лимонника китайского плодов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. № 12. С. 89-95.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-94-97

УДК 615.322:582.736

Технологические исследования по получению сиропа с сухим экстрактом караганы гривастой

Мурашкина И. А., Сыроватский И. П.

iamuraskina_irk@mail.ru

ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет,
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В работе представлена разработка составов сиропов с сухим экстрактом караганы гривастой на основе сахарозы и фруктозы. Разработана технологическая схема производства сиропов и проведена их стандартизация.

Ключевые слова: экстракт сухой, карагана гривастая, флавоноиды, мацерация, сироп.

Введение. Импортозамещение и развитие современной фармацевтической промышленности предполагает использование отечественного растительного сырья и разработку доступных лекарственных форм на его основе. Как правило, растительное сырье используется в виде водных извлечений, что доставляет неудобство в применении в связи с неполной экстракцией действующих веществ и ограниченностью сроков хранения. Особое внимание при выборе той или иной лекарственной формы уделяется сиропам. Это связано с необходимостью решения вопросов, касающихся не только биодоступности и стабильности лекарственного средства, но и создания комфортных условий его приема, включая органолептические показатели. Поэтому перспективным направлением является получение сиропов с растительными экстрактами.

Одной из актуальных проблем современной медицины являются воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Важное место в терапии занимают растения, содержащие фенольные соединения, в том числе карагана гривастая (*Caragana jubata*) из семейства Бобовых (*Fabaceae*).

Целебные свойства побегов и листьев караганы гривастой позволяют применять сырье в широком медицинском диапазоне в качестве противовоспалительного, антимикробного средства для лечения острых респираторных заболеваний, гриппа, заболеваний печени и для профилактики атеросклероза [1, 2, 5].

Цель исследования – разработать технологию получения сиропов на основе сахарозы и фруктозы с сухим экстрактом караганы гривастой и провести их стандартизацию.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали побеги караганы гривастой, собранные в период цветения. Товароведческие показатели исследуемого сырья оценивали по методикам ГФ XIV издания. Содержание флавоноидов в сухом экстракте и сиропах определяли спектрофотометрическим методом в пересчете на кверцетин на спектрофотометре фирмы LEKI SS1207UV (Финляндия) при длине волны 430 нм [3]. Экстракцию побегов караганы гривастой проводили в экстракторе с магнитной мешалкой марки ММ-5.

Результаты и их обсуждение. Сухой экстракт караганы гривастой получали методом дробной мацерации в динамических условиях. Экстрагент – вода очищенная в соотношении 1:15 с применением электромагнитного поля. Экстрагирование проводили в 3 степени: 1-ая степень – 90 мин., 2-я степень – 60 мин., 3-я степень – 30 мин. 10,0 сырья помещали в экстрактор с магнитной мешалкой заливали 150 мл воды очищенной и экстрагировали при температуре 60 °С. Далее полученный экстракт фильтровали и высушивали в вакуум-сушильном шкафу с последующим измельчением полученной массы.

Стандартизацию сухого экстракта караганы гривастой проводили по показателям: влажность, содержание действующих веществ. Количественное содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин составило от 2,74 до 2,85 %, влажность – 4,43 %.

Разработана технологическая схема получения сиропа с сухим экстрактом караганы гривастой. Составы сиропов сухих экстрактов караганы гривастой приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы сиропов

Ингредиент	Состав	
	№ 1	№ 2
Сироп на сахарозе	100,0	-
Сироп на фруктозе	-	100,0
Сухой экстракт караганы гривастой	5,0	5,0
Вода очищенная	10,0	10,0
Спирт этиловый 96 %	5,0	5,0
Калия бромид	1,0	1,0
Кислота лимонная	-	0,5

Растительные сиропы на сахарозе и фруктозе готовили в концентрации 64 %, которая обеспечивает микробиологическую стабильность и срок годности. Для повышения стабильности вводили спирт этиловый 96 % и кислоту лимонную, которая обеспечивает приятный вкус сиропа. Калия бромид снижает возбудимость центральной нервной системы и оказывает успокаивающее действие.

Известно, что люди, страдающие сахарным диабетом, не могут принимать сироп на основе сахарозы (состав № 1), поэтому в качестве основы также была предложена фруктоза. Фруктоза имеет более низкий гликемический индекс, поэтому ее применение допустимо в небольших количествах (25–40 г), что делает возможность принимать сиропы диабетикам (состав № 2).

Процесс производства включал стадии: загрузка и варка сиропа, введение лекарственных веществ, фильтрация, растворение сухого экстракта, смешивание, стандартизация, упаковка и оформление.

Сахарный сироп был получен по общей технологической схеме в реакторе с паровой рубашкой и якорной мешалкой. Нагревание смеси для растворения проводили в течение 30 минут, двукратное кипячение – 20 минут, что исключало карамелизацию сахара [6]. Охлаждали сиропы до 60 °С, вводили лимонную кислоту и калия бромид. Очистку проводили в горячем состоянии на друк-филт্রে. Сухой экстракт предварительно растворяли в воде очищенной при температуре 60 °С и смешивали с сиропом, в последнюю очередь вводили спирт этиловый. Растительные сиропы дозировали в стерильные флаконы оранжевого стекла по 100 мл.

Сиропы № 1 и № 2 оценивали по показателям: плотность, показатель преломления, реакция среды (рН), содержание действующих веществ [3, 4]. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты стандартизации сиропов с сухим экстрактом караганы гривастой

Наименование	Описание	Плотность, г/см ³	Показатель преломления	рН	Сумма флавоноидов, в пересчете на кверцетин, %
Сироп № 1 на основе сахарозы	Темно-бурая, вязкая жидкость ароматного запаха и сладкого вкуса	1,306	1,453	4,65	0,36
Сироп № 2 на основе фруктозы	Светло-бурая жидкость средней вязкости, ароматного запаха и сладкого вкуса	1,302	1,461	4,41	0,38

Сиропы № 1 и № 2 соответствовали по плотности, рН, показателю преломления. *Количественное содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин составило от 0,36 до 0,38 %.* По органолептическим свойствам сироп № 2 имел более приятный вкус, отличался менее вязкой консистенцией, что облегчало его дозирование по объему.

Заключение. В результате проведенных исследований разработан состав и технология получения растительных сиропов на основе сахарозы и фруктозы с сухим экстрактом караганы гривастой. Определены показатели качества сиропов, предлагаемых нами в качестве противовоспалительного и иммуностимулирующего средства.

Список литературы

1. Артемьева, И. А. Сухие экстракты караганы гривастой и горца птичьего в комплексном лечении герпетического стоматита / И. А. Артемьева, В. Д. Молоков, Т. П. Зюбр [и др.]. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 111-112.
2. Белодубровская, Г. А. Фармакогностическое и фармакологическое исследование некоторых представителей рода карагана *Caragana Lam.* : Автореф. дисс. на соиск. уч. степени канд. фарм. наук: 14.00.25 / Белодубровская Галина Александровна. – Ленинград, 1990. – 25 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://femb.ru/feml> (дата обращения: 01.05.2022).
4. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик 10-е изд. – Москва : Медицина, 1968. – 1075 с.
5. Какорин, П. А. Изучение фармакологических свойств *Caragana jubata* : Автореферат дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: 14.03.06 / Какорин Павел Алексеевич. – Москва, 2018. – 24 с.
6. Меньшутина, Н. В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: в 2 т. Т. 2. / Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С. В. Алвес [и др.]. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – 480 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-97-101

УДК 615.322:014

Исследования по разработке полиэкстракта на основе листьев *Plantago major L.* и травы *Althaea officinalis L.*

Никитина Н.В., Рабаданова К.Г., Никитина А.С.

e-mail: lina_nikitina@mail.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Аннотация: Целью исследования являлось изучение технологических характеристик сырья и обоснование технологии экстракта, содержащего сложный фитокомплекс из листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного

Ключевые слова: экстракт, подорожник большой, алтей лекарственный, полисахариды.

Введение. Разработка лекарственных средств на основе растительного сырья неуклонно растет, что обусловлено обширным спектром их биологического действия и высоким терапевтическим эффектом. Многокомпонентные фитоэкстракционные препараты, подвергшиеся в процессе получения максимальной очистке и практически не содержащие фитотоксичных веществ, применяются в качестве профилактических средств, а также в период реконвалесценции [1,2].

Препараты алтея лекарственного используют в качестве противовоспалительного, антимикробного средства при болезнях органов дыхания. Водный настой надземной части алтея применяют для полоскания при воспалительных заболеваниях дыхательных путей и глотки, сопровождающихся затрудненным откашливанием мокроты, так как увеличивают отделение слизи и облегчают эвакуацию мокроты при острых и хронических бронхитах, пневмониях, бронхоэктатической болезни и острых респираторных заболеваниях. Из травы алтея лекарственного получают препарат мукалтин. Настой алтея назначают внутрь при экземе, псориазе, нейродермите, дерматите для нормализации обмена веществ [3].

Подорожник большой многолетнее растение, сырье широко применяется в национальной медицине многих стран мира, включено в фармакопеи ряда Европейских стран. Листья подорожника большого являются актуальным и перспективным источником многих биологически активных соединений. Противовоспалительное, отхаркивающее действие определяют полисахариды листьев подорожника большого. На основе фитокомплексов из подорожника большого предложен ряд медицинских препаратов для наружного и внутреннего применения [4].

Результаты исследований по разработке фитокомплекса на основе листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного предлагается использовать для получения лекарственного сиропа, обладающего противовоспалительным, отхаркивающим и антимикробным действием.

Выбор лекарственной формы обоснован тем, что сиропы в настоящее время широко востребованы в медицинской практике. Преимуществом этой лекарственной формы являются высокая биологическая доступность, относительная простота технологического процесса, несложность используемого оборудования и высокая стабильность в процессе хранения, возможность коррегирования вкуса [5,6].

Целью исследования явилось экспериментальное изучение технологических характеристик сырья и обоснование технологии экстракта, содержащего сложный фитокомплекс из листьев *Plantago major* L. и травы *Althaea officinalis* L.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов использовалось лекарственное растительное сырье - листья подорожника большого и трава алтея лекарственного, заготовленное в

период цветения на территории Кавказских Минеральных Вод в 2022 году. Соблюдены все условия заготовки, сушки и хранения лекарственного растительного сырья в соответствии действующей НД.

С целью разработки экстракта проводили исследования по изучению технологических показателей лекарственного растительного сырья - листьев подорожника большого и надземной части алтея лекарственного. Используются общепринятые методы определения технологических коэффициентов и показателей сырья [7].

В процессе экспериментальных исследований при выборе оптимального метода экстракции растительного сырья использовали ремацерацию и реперколяцию.

Для качественного и количественного определения полисахаридов в сырье и в экстракте использованы общепринятые методики [8,9,10].

Результаты и их обсуждение. Известно, что ключевую роль играет изучение технологических свойств сырья, его подготовка к процессу экстракции и природа экстрагента.

Предварительно проведен морфологический и микроскопический анализ исследуемого сырья, идентифицированы его основные макро- и микродиагностические признаки, подтверждена подлинность сырья.

В результате изучения показателей качества листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного такие как: влажность сырья, зола общая, экстрактивные вещества, извлекаемые водой, измельченность сырья, установлено, что сырье доброкачественное и соответствует требованиям НД. Изучены технологические параметры листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного: определена оптимальная степень измельчения смеси сырья - 6,2мм, насыпная масса смеси сырья - 0,24г/см³, влажность смеси сырья до 9%.

Установлены коэффициент поглощения сырья, коэффициенты наполнения и образования внутреннего сока, коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ, находящихся в исследуемом сырье. Результаты изучения технологических коэффициентов смеси сырья - листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного показаны в таблице 1.

Таблица 1 – Технологические коэффициенты смеси лекарственного сырья

Коэффициент поглощения сырья, см ³ /г	Коэффициент наполнения набухшего сырья, см ³ /г	Коэффициент образования внутреннего сока, см ³ /г	Коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ, см ³ /г
3,97±0,13	1,29±0,11	2,85±0,12	1,63±0,07

Определено содержание полисахаридного комплекса в каждом исследуемом виде сырья, в траве алтея лекарственного оно составило 0,34±0,014%, а в листьях подорожника большого – 8,43 ± 0,23%.

Проведены исследования по определению оптимального метода экстракции сырья и выбора оптимального экстрагента для получения экстракта. На основе проведенных экспериментов, экстракт предложено получать методом реперколяции, представляющим собой противоточное многоступенчатое экстрагирование в батарее из трех диффузоров с использованием в качестве экстрагента воду очищенную. Процесс проводили при нагревании до 25-28°C и постоянном перемешивании. Исходное сырье делили на несколько равных частей и каждую последующую часть экстрагировали вытяжкой, полученной из предыдущей части. Период настаивания в каждом перколяторе составлял не более 8 часов.

Полученные извлечения объединяли, фильтровали, упаривали при температуре не выше 60°C до объема, составляющего 1/3 от всего извлечения, объединенные извлечения сушили в вакуум-сушилке. Экстракт сухой содержащий полисахаридный комплекс представлял собой порошок серовато - бурого цвета, растворимый в воде, с травянистым запахом. Данная технология позволила максимально извлечь сумму полисахаридов из растительного сырья. Предложена методика определения содержания полисахаридного комплекса в сухом экстракте. На основе полученного экстракта изучается возможность разработки противовоспалительного сиропа.

Заключение. Проведены исследования по разработке технологии экстракта, содержащего фитокомплекс из листьев подорожника большого и надземной части алтея лекарственного. Изучены технологические параметры листьев подорожника большого и травы алтея лекарственного.

Список литературы

1. Кирилук, А.А., Петрище Т.Л. Особенности влияния биологически активных веществ лекарственных растений на фармакологическую активность лекарственных средств / А.А. Кирилук, Т.Л. Петрище // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2017. - № 2.- С.1-12.

2. Кинигопуло, А.Ю., Никитина, А.С., Феськов, С.А. Изучение возможности создания противовоспалительного фитокомплекса травы иссопа лекарственного / А.Ю. Кинигопуло, А.С. Никитина, С.А. Феськов // Молодые ученые – медицине. Сб. материалов XIX науч. конф. молодых ученых и специалистов с междунар. участием 5 июня 2020 г. г. Владикавказ. - С.155-157.

3. Зузук, Б.М. Аналитический обзор по алтею лекарственному /Б.М. Зузук // Провизор. – 2005. - № 20. – С.41-44.

4. Оленников, Д.Н. Подорожник большой (*Plantago major* L.) химический состав и применение / Д.Н. Оленников, А.В. Самуелсен, Л.М. Танхаева // Химия растительного сырья. - 2002.- №7. – С.37-50.

5. Андреева, И.Н. Сиропаы, содержащие фитопрепараты – технология, методологические принципы исследования / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.Ю. Албаков //Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: тез докл. 5 Междунар. съезда... 5-7 июля 2001г. - СПб, Петродворец. - 2001. - С.59-62.

6. Лысенко, Т.А., Изучение отхаркивающей активности сиропа, содержащего комплекс водорастворимых полисахаридов из надземной части алтея лекарственного / Т.А. Лысенко, М.Н. Ивашев, Е.Е. Зацепина // Международный журнал экспериментального образования. – 2013.- № 3.- С. 29-30.

7. Никитина, Н.В., Технологические исследования по использованию комплексов биологически активных веществ из некоторых растений в составе / Н.В. Никитина, З.Д. Хаджиева, З.Б. Тигиева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 145-151.

8. Лигай, Л.В. Исследование полисахаридов листьев алтея лекарственного (*Altheae off.*) /Л.В. Лигай [и др.] // Регион. конф. По фармации, фармакологии и подготовке кадров: материалы.. – Пятигорск. - 2003. – С.52-53.

9. Степанюк, С.Н. Определение полисахаридного комплекса в алтея лекарственного листьях и экстракте сухом / С.Н. Степанюк, Н.В. Никитина, Н.В. Причиненко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2008. - Вып. 63. - С.336-337.

10. Соснина, С.А. Количественное определение полисахаридов в листьях подорожника большого, подорожника среднего и подорожника ланцетного / С.А. Соснина [и др.] // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. –2007. – № 2. – С. 285 – 288.

Исследования по разработке карамели на основе фитокомплекса из сырья *Hissopus officinalis* L.

Никитина Н.В., Юрьева А.В., Никитина А.С.

e-mail: lina_nikitina@mail.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Аннотация: Целью исследования являлось обоснование технологии и состава карамели для лечения стоматологических заболеваний на основе фитокомплекса из сырья *Hissopus officinalis* L.

Ключевые слова: экстракт, *Hissopus officinalis* L., карамель

Введение. Трава (побеги) *Hissopus officinalis* L. является перспективным источником многих биологически активных соединений, обладающих противовоспалительной, антимикробной, анальгезирующей, антиоксидантной активностью [1,2].

Рядом исследователей изучался химический состав травы *Hissopus officinalis* L. Согласно литературным данным в надземной части *Hissopus officinalis* L. обнаружены эфирное масло, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, кумарины, полисахариды, пектиновые вещества, сапонины. На основе фитокомплексов из сырья *Hissopus officinalis* L. разработан и предложен ряд медицинских препаратов для наружного и внутреннего применения. Основываясь на результатах фармакологических исследований, сырье *Hissopus officinalis* L. является перспективным лекарственным растительным сырьем для дальнейшего многостороннего использования в научной медицине [3,4].

Карамель или леденцы – представляют собой твердую дозированную лекарственную форму, предназначенную для применения в ротовой полости при лечении некоторых заболеваний полости рта, горла. В составе карамели предлагается применять антисептические, противомикробные средства, которые наиболее часто используют для лечения воспалительных заболеваний в качестве лекарственных средств антибактериального спектра действия [5].

В современной фармакологической практике ассортимент лекарственных карамелей отечественных производителей не представляет большого разнообразия. Проводимые научные и экспериментальные исследования в этом направлении в фармацевтической технологии в настоящее время позволяют надеяться на существенное и своевременное расширение номенклатуры данных препаратов.

Использование фитокомплексов в составе лекарственной карамели могут иметь большую перспективность при профилактике и лечении стоматологических заболеваний [6].

Высокая эффективность при профилактике и лечении наиболее часто встречающихся заболеваний пародонта обусловлена длительностью контакта карамели со слизистой оболочкой ротовой полости, локализацией действия, возможностью дозирования фитокомплексов и лекарственных препаратов в их составе, высокой степенью биодоступности, достигающейся всасыванием лекарственного вещества в ротовой полости минуя желудочно-кишечный тракт, пролонгированностью фармакологического действия, возможностью маскировки органолептических свойств и корректирования вкуса, обезболивания, удобства применения в педиатрии [7,8].

Целью исследования явилось обоснование технологии и оптимального состава лекарственной карамели для лечения стоматологических заболеваний на основе фитокомплекса из травы (побегов) *Hissopus officinalis* L.

Материалы и методы. В работе использован фитокомплекс из сырья *Hissopus officinalis* L. Исследования по получению экстракта проводились с использованием сырья – травы (побегов) многолетнего полукустарника *Hissopus officinalis* L. собранной в фазу цветения в Ставропольском крае в 2022 году.

Разработанный и полученный нами фитокомплекс из сырья *Hissopus officinalis* L. был использован для проведения исследований по созданию стоматологической карамели, обладающей противовоспалительным и антимикробным действием.

Методики, используемые при проводимых исследованиях, соответствуют требованиям действующим НД и ГФ IV издания.

Результаты и их обсуждение. Важную роль при разработке технологии и состава карамели играет анализ литературных данных и изучение технологических особенностей, используемых различными производителями карамелей, их составов и технологических схем.

При получении карамелей в качестве вспомогательных веществ используются следующие ингредиенты: в качестве растворителя вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), фруктовые соки, сахар-рафинад (ГОСТ 22-78), патока крахмальная (ГОСТ Р 52060), мальтозная патока (изомальт), стевииозид, лимонная кислота и др. [9,10].

Технология изготовления карамели заключалась в следующем: первый состав карамели готовили с использованием инвертного сахара. Для приготовления инвертного сахара использовали фруктозу и глюкозу с добавлением кислоты лимонной в рассчитанном количестве и соотношении. Отвешивали перечисленные вещества в емкость, растворяли в воде очищенной при постоянном перемешивании и нагревании с контролем температуры до 130°C. Далее проводили уваривание около 10 мин до получения массы светло - желтого цвета. Сахарный сироп добавляли

к полученному инвертному сахару. Затем вводили фитокомплекс из сырья *Hissopus officinalis* L. Полученную карамельную массу разливали в формы, которые предварительно смазывали персиковым маслом и охлаждали. Готовые карамели извлекали и упаковывали.

Второй состав карамели готовили с использованием патоки. Применение патоки является необходимым условием для достижения типичного карамельного вкуса и предотвращения кристаллизации в готовом продукте в течение всего периода хранения. В емкость отмеривали воду очищенную и отвешивали сахар рафинад, нагревали при постоянном перемешивании при температуре не выше 100°C до получения сахарного сиропа. Отдельно отвешивали патоку (мальтозный сироп) и слегка подогревали на водяной бане до 40-50°C. Затем патоку добавляли к сахарному раствору, доводили массу до кипения и кипятили. Окончание процесса карамелизации контролировали по температуре массы. Фитокомплекс вводили в состав карамельной основы после проведения процесса карамелизации, перемешивали до однородности, при этом 70% спирт, входящий в состав фитокомплекса испарялся при приготовлении. Карамельную массу разливали в формы и после охлаждения при комнатной температуре и полного затвердевания готовую карамель извлекали из формы, упаковывали.

Карамельная масса обеих серий обладала необходимой пластичностью при температуре формования лекарственной формы.

Изготовленные серии карамели оценивали по органолептическим и технологическим показателям, микробиологической чистоте. Результаты изучения показателей качества карамелей отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Качественные характеристики лекарственных карамелей

Наименование показателя	Показатели качества разработанных карамелей	
	Серия №1	Серия №2
1. Внешний вид - форма - прозрачность - поверхность - цвет - отсутствие пузырьков воздуха	Стекловидные овальной формы Прозрачные с ровными поверхностями и краями, поверхность сухая, гладкая Окраска равномерная светло - желтого цвета Отсутствуют	Стекловидные овальной формы Прозрачные с ровными поверхностями и краями, поверхность сухая, гладкая Окраска равномерная светло - желтого цвета Отсутствуют
2. Механические включения	Отсутствуют	Отсутствуют
3. Средняя масса, г	2,0±0,04	1,9±0,05
4. Влажность, %	4,13±0,12	4,31±0,12
5. Распадаемость, мин	8,2±0,42	7,4±0,18

Наименование показателя	Показатели качества разработанных карамелей	
6. Содержание редуцирующих веществ, %	25,42±0,43	28,61±0,24
7. Кислотность, град	6,83±0,13	7,31±0,12
8. Прочность на истирание, %	97±0,11	97±0,12
Наименование показателя	Показатели качества разработанных карамелей	
	Серия №1	Серия №2
9. Микробиологическая чистота	Бактерии семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa отсутствуют	Бактерии семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa Отсутствуют
	Общее число грибов – менее 10	Общее число грибов – менее 10

Полученные карамели с фитокомплексом из травы *Hissopus officinalis* L. были исследованы при хранении. В основе изучения стабильности исследуемых серий лекарственных карамелей использованы полученные показатели. Свежеприготовленные карамели двух серий помещали в блистерные индивидуальные упаковки и осуществляли хранение в естественных условиях в течение 12 месяцев.

В период хранения карамели подвергались анализу. На протяжении всего срока наблюдения исследуемых серий лекарственных карамелей по всем изучаемым показателям оставались стабильными. Результаты изучения стабильности карамели показали, что они практически не изменили свои качества и выдерживают требования. Однако изготовление карамелей серии №1 с применением инвертного сиропа обеспечило их стабильность в течение 12 месяцев (срок наблюдения) при комнатной температуре, а стабильность серии №2 составила около 8 месяцев.

Результаты определения микробиологической чистоты карамелей показали, что по микробиологической чистоте обе серии соответствуют регламентированным требованиям НД.

Заключение. Таким образом, в результате проведенной экспериментальной работы был определен и предложен оптимальный состав лекарственной карамели для лечения стоматологических заболеваний на основе фитокомплекса из сырья *Hissopus officinalis* L.

Список литературы

1. Попова, О.И., Никитина, А.С. Змееголовник молдавский и иссоп лекарственный – современный взгляд на растения. Волгоград.- 2014. - 250с.
2. Никитина, А.С. Элементный состав змееголовника молдавского и иссопа лекарственного, культивируемых в Ставропольском крае / А.С. Никитина, О.И. Попова // Экология человека. - 2006. - №12. - С.12-13.
3. Никитина, А.С. Антимикробная активность спиртовых извлечений иссопа лекарственного (*Hissopus officinalis* L.) / А.С. Никитина // Проблемы фармацевтической науки и практики: сб. материалов III Всерос. науч. - практ. конф. с международ. участием 23-24 мая 2013. - Владикавказ. - С.143-144.
4. Кинигопуло, А.Ю., Никитина, А.С., Феськов, С.А. Изучение возможности создания противовоспалительного фитокомплекса травы иссопа лекарственного / А.Ю. Кинигопуло, А.С. Никитина, С.А. Феськов // Молодые ученые – медицине. Сб. материалов XIX науч. конф. молодых ученых и специалистов с междунар. участием, 5 июня 2020.- Владикавказ. - С.155-157.
5. Саблина, О.С. Лечебно-профилактические леденцы / О.С. Саблина // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье». - 2009. - С. 170-172.
6. Оправин, А.С. Лекарственные средства в терапевтической стоматологии: учебн. пособие для врачей-стоматологов / А.С. Оправин, Н.А. Назаренко, Т.В. Вавилова. – Архангельск. - 2009. – 216 с.
7. Варина, Н.Р., Куркин, В.А., Авдеева, Е.В., Климова, Л.Д., Первушкин, С.В. Обоснование состава и разработка технологии изготовления леденцов на основе фитопрепарата «Дентос» / Н.Р. Варина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12-4. – С. 492-495.
8. Кох, Е. С. Разработка состава карамельных лекарственных форм с цинком и стевиозидом / Е. С. Кох, О. С. Саблина, А. С. Гаврилов // Фармация и общественное здоровье: материалы ежегодной конференции, Екатеринбург. – Екатеринбург: УГМА.- 2011. – С. 76-79.
9. Зубченко, А.В. Физико-химические основы технологии кондитерских изделий. Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. / А.В. Зубченко. – Воронежская гос. технол. акад. – Воронеж. - 2001. – 389 с.
10. Маравина, И.Н. Разработка оптимальной технологии и физико-химические исследования йодированных лекарственных карамелей / И.Н. Маравина, Т.А. Панкушева, Н.Д. Афонина // Хим.-фарм. журнал. – 2008. – № 1. – С. 42-45.

Влияние температуры и УФ-излучения на каталитическую активность фицина

Панкова С.М.^{1,2}, Королева В.А.^{1,2}, Холявка М.Г.¹, Артюхов В.Г.¹
e-mail: sazykina.93@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

² ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Аннотация: В настоящее время широкое применение в медицине и фармакологии находят протеолитические ферменты, в частности, фицин. Известно, что в свободном состоянии активность ферментов подвержена в большей степени воздействию различных физико-химических факторов. В связи с этим целью работы стало изучение сочетанного действия УФ-излучения и температуры на активность свободного и иммобилизованного на матрице хитозана фицина. В ходе проведения экспериментов нами установлено, что адсорбция на хитозане способствует повышению термостабильности фицина и его устойчивости к действию УФ-излучения.

Ключевые слова: фицин, хитозан, иммобилизация, температура, УФ-излучение

Введение. Фицин (КФ 3.4.22.3) является основным белковым компонентом латекса фигового дерева *Ficus sp.* Этот фермент принадлежит к семейству папаинов С1 клана СА и в его активном центре находятся аминокислоты Cys, His и Asn. Протеазы семейства папаина С1 состоят из одной полипептидной цепи массой 25 кДа, которая складывается в глобулярный белок с двумя доменами, между которыми имеется глубокая щель, где могут связываться субстраты, а остатки цистеина (Cys-25) и гистидина (His-159) образуют тиолат-имидазолиевую пару для осуществления каталитической активности. Энзим проявляет высокую активность в диапазоне рН 6.5-9.5. Его изоэлектрическая точка составляет 9.0 [1]. Фицин находит широкое применение в медицине, фармакологии, так как он обладает антимикробной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, ускоряет заживление ран, создает оптимальные условия для репаративных процессов [2,3].

Известно, что в свободном состоянии активность энзимов может существенно снижаться при воздействии различных физико-химических факторов (температура, рН, УФ-свет), поэтому современные научные исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия фермента с матрицей носителя, являются перспективными и актуальными.

Первоначально основной целью иммобилизации было решение проблемы растворимости энзимов. Дальнейшее изучение свойств иммобилизованных ферментов показало, что правильно подобранный способ иммобилизации способствует повышению стабильности гетерогенного комплекса за счет увеличения жесткости структуры фермента и уменьшения конформационных изменений, что расширяет диапазон условий, в которых можно использовать энзимы [4].

Хитозан – это натуральный и биоразлагаемый гетерогенный полимер, состоящий из единиц D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, получаемый из хитина путем щелочного деацетилирования. Плотность заряда хитозана зависит от степени деацетилирования, которая представляет собой плотность расположения аминогрупп. Благодаря наличию аминных и гидроксильных групп, молекулы хитозана могут образовывать водородные связи [4,5]. Данный полимер является перспективным носителем для иммобилизации и находит широкое применение в медицине, так как может быть использован в качестве медленно высвобождающегося средства доставки лекарственных препаратов в раневые участки для стимулирования процессов заживления ран [6].

Цель исследования – изучить сочетанное действие УФ-излучения и температуры на активность свободного и иммобилизованного на матрице хитозана фицина.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования был выбран фицин (Sigma-Aldrich), субстратами для гидролиза служили бычий сывороточный альбумин (БСА) и азоказеин (Sigma-Aldrich), носителями для иммобилизации – средне- ($M_r = 200$ кДа, степень деацетилирования (СД) 82 %) и высокомолекулярный ($M_r = 350$ кДа, СД = 94.85 %) хитозаны. Иммобилизацию протеаз на матрице хитозанов осуществляли адсорбционным методом [7]. Зависимость каталитической способности нативного и иммобилизованного фермента от температуры исследовали в диапазоне от 25 до 90 °С. Процесс УФ-облучения происходил при непрерывном перемешивании соответственно раствора и суспензии в объеме 4 мл (толщина слоя в середине кюветы 7 мм) магнитной мешалкой в круглодонной термостатируемой кювете (20 ± 1 °С) с помощью ртутно-кварцевой лампы типа ДРТ-400 через светофильтр УФС-1 с полосой пропускания 240-390 нм в течение 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40 минут. Доза облучения составляла соответственно 151, 453, 755, 1510, 3020, 4530 и 6040 Дж/м² [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при уровне значимости 5 % с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В ходе наших экспериментов было установлено, что диапазон рабочих температур для свободного фицина,

иммобилизованного на матрицах среднемолекулярного (СМхтз) и высокомолекулярного (ВМхтз) хитозанов находится между 37 и 60 °С, однако, при 70 °С свободный энзим был полностью термически инактивирован, в то время как сорбированный фермент на двух видах хитозана сохранял порядка 50 % активности от нативного. При инкубации при 80 °С происходит инактивация иммобилизованного фицина. Каталитическая активность свободного и иммобилизованного фицина в зависимости от температуры представлена на рисунке 1.

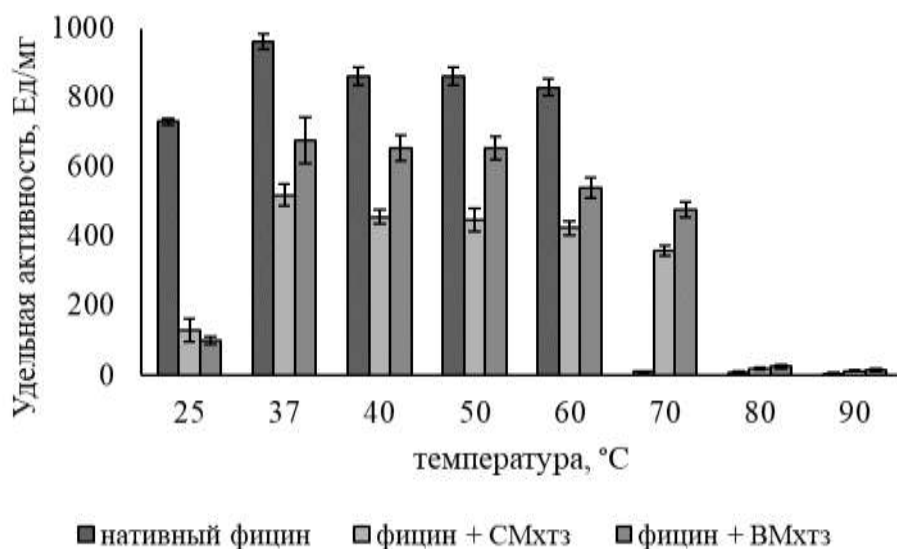


Рисунок 1. Зависимость удельной активности (ед/мг) нативного и иммобилизованного на средне- и высокомолекулярном хитозанах фицина от температуры

При УФ-облучении раствора свободного фицина в дозах от 151 до 1510 Дж/м² выявлено незначительное снижение активности, но, начиная с 3020 Дж/м² и увеличивая дозу до 4530 и 6040 Дж/м², мы зарегистрировали статистически значимое снижение каталитической активности свободного фицина на 11, 12 и 17% соответственно. После иммобилизации фицина на матрице среднемолекулярного хитозана наблюдалась тенденция к снижению каталитической активности препарата после УФ-облучения в дозе 151 Дж/м². При дальнейшем облучении в диапазоне доз 453-6040 Дж/м² каталитическая способность фицина поддерживалась на относительно постоянном уровне. После иммобилизации фицина на матрице высокомолекулярного хитозана при УФ-облучении фермент сохранил свою активность на исходном уровне и снижения каталитической способности не было зарегистрировано во всем исследуемом диапазоне доз (рисунок 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что адсорбция на хитозане способствует повышению термостабильности фицина и его устойчивости к действию УФ-излучения, по-видимому, из-за ограниченной

конформационной подвижности белка, повышения жесткости третичной структуры, что предотвращает его преждевременную денатурацию.

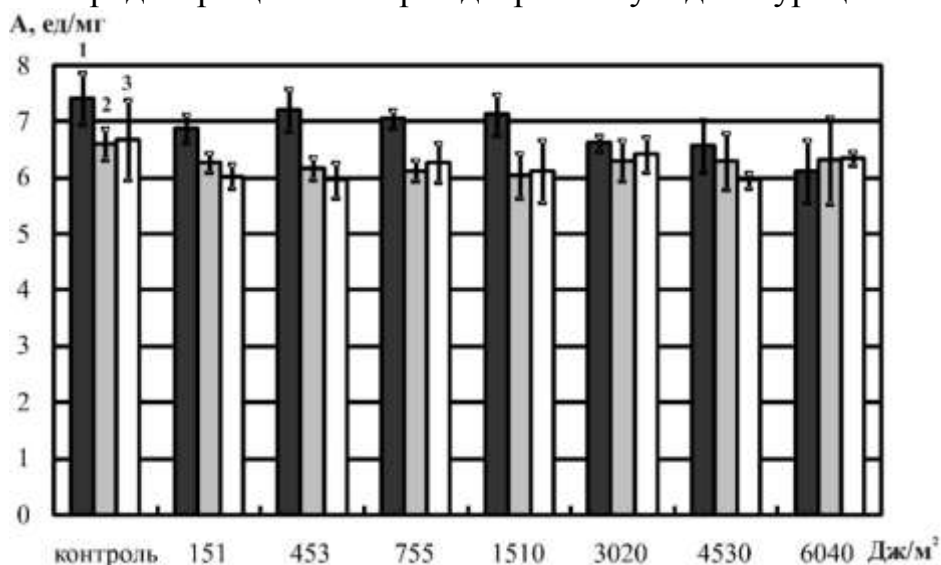


Рисунок 2. Влияние УФ-света на удельную каталитическую активность (ед/мг) свободного и иммобилизованного на матрице хитозана фицина: 1 - свободный фицин, 2 – фермент, иммобилизованный на среднемоллекулярном хитозане, 3 – фермент, иммобилизованный на высокомолекулярном хитозане

Заключение.

Наши экспериментальные данные подтверждают, что ферментативная активность свободного фицина подвержена изменению в большей степени, чем в иммобилизованном состоянии. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в медицине и фармакологии для защиты от патогенных микроорганизмов и при терапии повреждений кожных покровов различной этиологии.

Список литературы

1. Homaei A, Stevanato R., Etemadipour R., Hemmati R. Purification, catalytic, kinetic and thermodynamic characteristics of a novel ficin from *Ficus johannis* // *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2017. Vol. 10. P. 360-366.
2. Zarea H., Moosavi-Movahedi A.A., Salami M. Autolysis control and structural changes of purified ficin from Iranian fig latex with synthetic inhibitors // *Int. J. Biol. Macromolec.* 2016. Vol. 84. P. 464–471.
3. Baidamshina D.R., Trizna E.Y., Holyavka M.G. Targeting microbial biofilms using Ficin, a nonspecific plant protease roof // *Scientif. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 46068.
4. Холявка М.Г., Наквасина М.А., Артюхов В.Г. Практикум по биотехнологии: иммобилизованные биологические объекты в системе лабораторных работ. Учебное пособие / Воронеж, 2017. С. 160.
5. Holyavka M., Koroleva V., Olshannikova S., Artyukhov V., Faizullin D., Zakhartchenko N., Zuev Y., Kondratyev M., Zakharova E. Novel

biotechnological formulations of cysteine proteases, immobilized on chitosan. Structure, stability and activity // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. Vol.180. P. 161-176. 20

6. Bano I., Arshad M., Yasin T., Ghauri M. A., Younus M. Chitosan: A Potential Biopolymer for Wound Management // International Journal of Biological Macromolecules. 2017. Vol. 102. P. 380-383.

7. Королева В.А., Холявка М.Г., Сазыкина С.М., Ольшанникова С.С., Артюхов В.Г. Исследование сорбционной емкости кислоторастворимых хитозанов по отношению к бычьему сывороточному альбумину // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. № 4. С. 85-89.

8. Панкова С.М., Холявка М.Г., Кондратьев М.С., Вышкворкина Ю.М., Лукин А.Н., Артюхов В.Г. Изучение процессов УФ-модификации фицина, свободного и иммобилизованного на матрице хитозана // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 4. С. 411-417.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-111-114

УДК 615.453.4.014.6

**Изучение взаимодействия липосомы с циннаризином с плоской
клеточной мембраной методом молекулярной динамики**

Полковникова Ю.А., Бегина Д.Д.

e-mail: juli-polk@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный университет»,
394018 г. Воронеж, ул. Студенческая, 3

Аннотация: Проведено моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии циннаризина методом молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2019. Установлено, что образование липосом сферической формы из очищенного соевого лецитина в водной среде в присутствии циннаризина происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К в течение 1.5 микросекунд, при этом минимальный диаметр липосомы, образующейся из очищенного соевого лецитина составляет 14,7 нм.

Ключевые слова: липосома; циннаризин; клеточная мембрана; молекулярная динамика; эндотелиоцит

Введение. Задачи направленной доставки лекарственных средств, а так же повышение их биодоступности являются одними из приоритетных в фармакологии. В настоящее время разработка нового поколения лекарственных препаратов на основе липосом является стратегически

важной, поскольку позволит решить многие задачи, связанные с направленной доставкой лекарственных веществ [1]. Так, актуальна разработка липосомальных форм для терапии цереброваскулярных заболеваний [2]. В настоящее время с этой целью применяют различные группы лекарственных препаратов, в том числе блокаторы кальциевых каналов, одним их самых широко применяемых и экономически доступных является лекарственный препарат циннаризин.

Цель исследования – моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии циннаризина методом молекулярной динамики, моделирование взаимодействия липосомы с циннаризином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики

Материалы и методы. Моделирование процесса образования липосом [3] производилось методом крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2019.

Сборка моделируемой системы – раствора фосфолипидов соевого лецитина в воде производилась с помощью интернет-сервиса Charmm-GUI->Inputgenerator->Martinimaker->Randombuilder (<http://charmm-gui.org/?doc=input/mrandom>) [4]. В состав моделируемой системы были включены фосфолипиды соевого лецитина (5 % по массе), вода и циннаризин в форме катиона, а также анионы Cl⁻ для нейтрализации суммарного заряда моделируемой системы. В состав соевого лецитина были включены фосфолипиды пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин (30 % от общего содержания фосфолипидов) и дилинолеил-фосфатидилхолин (70 % от общего содержания фосфолипидов) (таблица 1). Для моделирования была собрана система прямоугольной формы с параметрами 34.89 x 34.89 x 41.32 нм.

Для моделирования методом крупнозернистой молекулярной динамики была построена модель молекулы циннаризина с использованием автоматизированного алгоритма картирования `cg_param` [5,6]. Для изучения возможности доставки циннаризина в цитоплазму эндотелиальных клеток с помощью липосом из соевого лецитина было проведено моделирование взаимодействия липосомы содержащей циннаризин с клеточной мембраной эндотелиоцита методом молекулярной динамики.

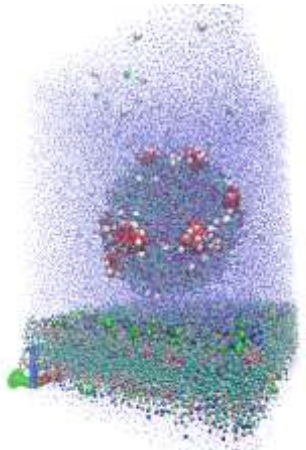
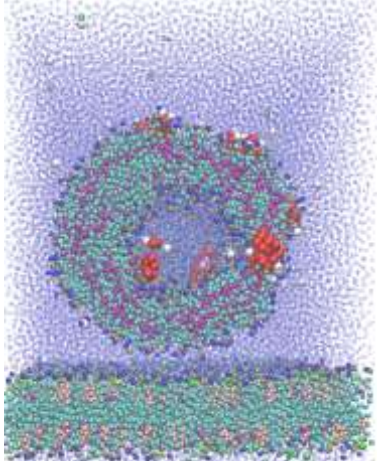
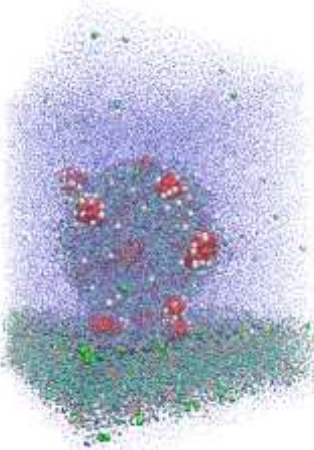
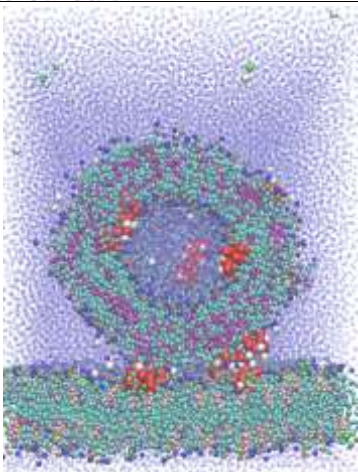
Результаты и обсуждение. В процессе моделирования молекулярной динамики раствора соевого лецитина с циннаризином наблюдалось образование различных надмолекулярных структур. Исходное состояние моделируемой системы представлено хаотичным расположением молекул фосфолипидов и циннаризина в водной среде. После 10 нс наблюдается образование сферических мицелл Гартли из молекул фосфолипидов. После 1400 нс образуется липосома сферической формы диаметром 14,7 нм.

Молекулы циннаризина располагаются как на внутренней, так и на внешней поверхностях липосомы группами по 5-18. Во внутренней полости образовавшейся липосомы располагается 45 молекул циннаризина.

В таблице 1 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 700 наносекунд моделирования молекулярной динамики после термодинамического уравнивания.

Адгезия липосомы к клеточной мембране начинается с присоединения частицы циннаризина к мембране клетки на 100-200 наносекундах. В течение отрезка времени 250-300 нс происходит присоединение второй частицы циннаризина к мембране клетки. В течение периода 400-450 нс с мембраной клетки связывается третья частица циннаризина. В течение 700 нс слияния липосомы содержащей частицы циннаризина с плоской мембраной клетки не происходит.

Таблица 1 – Моделирование молекулярной динамики системы «липосома-циннаризин-клеточная мембрана»

Время, нс	Состояние системы	
0		
650		

Заключение. Образование липосом сферической формы из очищенного соевого лецитина в водной среде в присутствии циннаризина

происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К в течение 1,5 мкс. Минимальный диаметр липосомы, образующейся из очищенного соевого лецитина составляет 14,7 нм.

Образование липосом из соевого лецитина в присутствии циннаризина позволяет получать липосомы, содержащие циннаризин внутри полости липосом. Слияние липосомы из очищенного соевого лецитина с циннаризином, адсорбированным на ее внутренней и внешней поверхности, затруднено. По результатам моделирования крупнозернистой молекулярной динамики молекулы циннаризина в процессе взаимодействия липосомы с клеточной мембраной находящиеся на внешней поверхности липосомы располагаются на внешней поверхности цитоплазматической мембраны эндотелиоцита.

Список литературы

1. Полковникова, Ю.А. Разработка пролонгированной пероральной лекарственной формы для композиции винпоцетина с ретинола ацетатом / Ю.А. Полковникова, К.О. Ганзюк // В сборнике: Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ. Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции "Фармообразование-2010". Под общей редакцией: Боева С.А. –2010. – С. 303-305.
2. Степанова, Э.Ф. Изучение влияния условий микрокапсулирования на физико-технологические характеристики микрокапсул афобазола / Э.Ф. Степанова, Ю.А. Полковникова, И.Я. Куль // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 5. – С. 75-77.
3. Glukhova, O.E. Liposome Drug Delivery System across Endothelial Plasma Membrane: Role of Distance between Endothelial Cells and Blood Flow Rate / O.E. Glukhova // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – pp. 1875. DOI:10.3390/molecules25081875.
4. Jo, S. CHARMM-GUI: A Web-based Graphical User Interface for CHARMM / S. Jo [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 2008. – Vol. 29. – pp. 1859-1865.
5. Qi, Y. CHARMM-GUI Martini Maker for Coarse-Grained Simulations with the Martini Force Field / Y. Qi [et al.] // *J. Chem. Theory Comput.* – 2015. – Vol. 1. – pp. 4486-4494 DOI:10.1021/acs.jctc.5b00513.
6. Tian, Y. Computer-aided design of glucoside brain-targeted molecules based on 4PYP / Y. Tian [et al.] // *J Mol Graph Model*. – 2021. – Vol. 103. – pp. 107819. DOI: 10.1016/j.jmgm.2020.107819.

Исследование возможности использования метода влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра таблетки, содержащего цитиколин с пролонгированным высвобождением

¹Салахетдинов Д.Х., ²Сысуев Б.Б.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

e-mail: erabahche04@mail.ru

Аннотация: В рамках фармацевтической разработки комбинированной таблетки цитиколина и мемантина проведено исследование возможности получения таблеток ядер, содержащих цитиколин, методом влажной грануляции с усилием сдвига. Получены модельные образцы таблеток и проведены технологические исследования гранулята и таблеток-ядер. Показана целесообразность применения испытываемого метода для получения ядра, содержащего цитиколин, и выбраны перспективные модельные составы для дальнейших исследований.

Ключевые слова. цитиколин, таблетки-ядра, влажная грануляция

Введение. В рамках совершенствования фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний предложена комбинированная лекарственная форма в форме таблеток цитиколина и мемантина, предназначенная для терапии когнитивных расстройств. Комбинированная лекарственная форма позволит улучшить приверженность к лечению, учитывая длительность курса: минимальная продолжительность приема цитиколина составляет до 6 недель.

Твердая пероральная лекарственная форма и технология модифицированного высвобождения: мемантин – немедленное высвобождение, цитиколин – пролонгированное высвобождение, даст клинические преимущества. Для этого предполагается получение таблеток-ядер, содержащих цитиколина моонатриевую соль пролонгированного высвобождения, и включение мемантина гидрохлорида в пленочную оболочку, обеспечивающую немедленное высвобождение. Одним из этапов фармацевтической разработки являлся выбор состава и технологии ядра таблетки, содержащего цитиколин [1, 5].

Цель исследования – исследование возможности получения таблеток-ядер, содержащих цитиколин, методом влажной грануляции с усилием сдвига.

Материалы и методы. В работе использована субстанция цитиколин «Киова Хакко Байо Ко., Лтд.» (Япония) и вспомогательные вещества фармакопейного качества.

Производство смеси для таблетирования включало приготовление смеси, гранулирование, сушку гранулята, калибровку гранулята, опудривание. В смеситель-грануляторе с высоким усилием сдвига BOSCH Pilotmix 100 T в соответствии с рецептурой загружали цитиколин, целлюлозу микрокристаллическую 101 и Eudragit RSPO или ГПМЦ K100M и при постоянном перемешивании вносили раствор увлажнителя до образования мелкого рассыпчатого гранулята. Гранулят сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем BOSCH Pilotlab L, далее просеивали. В смеситель MULLER FTMH 300 вносили гранулят и, в соответствии с рецептурой, кремния диоксид коллоидный, ГПМЦ K100M или Parteck® SRP 80, магния стеарат, перемешивая до однородного состояния. Таблетки получали на таблеточном прессе NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1.

В работе проведены технологические исследования гранулята и таблеток с использованием методов, предусмотренных ГФ 14 [2]. Определение сыпучести проводили с использованием тестера определения сыпучести ERWEKA GTB. Для определения показателя (отношения, коэффициента, индекса) Хауснера, позволяющего оценить сыпучесть и сжимаемость смеси использовался тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 223.

Результаты и их обсуждение. Влажная грануляция с высоким усилием сдвига выбрана исходя из того, что является эффективной и воспроизводимой технологией, сочетающей короткое время обработки со способностью производить плотные, однородные гранулы. Смеситель-гранулятор с высоким усилием сдвига позволяет уплотнять гранулируемую массу, обеспечивая более плотный контакт между смоченными связующим раствором частицами, уменьшая необходимость внесения дополнительных связующих, скользящих, смазывающих веществ. Получаемый гранулят имеет более высокую плотность и относительно низкую пористость, что позволяет получать более однородные смеси с улучшенными показателями текучести, прессуемости.

Были приготовлены модельные смеси для таблетирования, содержащие наполнители различной модификации, отличающиеся размером частиц – МКЦ 101 и МКЦ 102. В качестве матричного агента включали ГПМЦ K100M и Eudragit RSPO, поливиниловый спирт 80 Мерк [3, 4]. ГПМЦ K100M и поливиниловый спирт вводили в состав смеси интрагранулярно в качестве связующего вещества (составы 1, 2, 4, 5, 6). Для уменьшения высоты таблетки был рассмотрен вариант использования формы облонг (модельный образец 4) на основе модельной смеси 1 (таблица 1).

Таблица 1 – Экспериментальные составы при разработке таблетки (количественное содержание в мг в таблетке)

Наименование компонента	Функциональное назначение	Модельные составы					
		1	2	3	4	5	6
Интрагранулярно							
Цитиколина мононатриевая соль	Фармацевтическая субстанция	522,50	522,50	522,50	522,50	522,50	522,50
МКЦ 101	Наполнитель	32,50	-	22,00	32,50	30,50	30,50
МКЦ 102	Наполнитель	-	34,95	-	-	-	-
ГПМЦ К100М	Матричный агент	30,00	160,00	-	30,00	28,00	28,00
Eudragit RSPO	Матричный агент	-	-	240,00	-	-	-
Экстрагранулярно							
ГПМЦ К100М	Матричный агент	150,0	30,00	-	150,0	105,0	-
Parteck® SRP 80	Матричный агент	-	-	-	-	-	105,0
Аэросил	Скользющее	7,50	-	7,50	7,50	7,00	7,00
Магния стеарат	Смазывающее	7,50	7,55	8,00	7,50	7,00	7,00
Масса ядра таблетки, мг		750,0	755,0	800,0	750,0	700,0	700,0

Были исследованы технологические параметры таблетлируемых масс. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Технологические параметры таблетлируемых масс цитиколина, полученных грануляцией с высоким усилием сдвига

Показатели	Модельные составы					
	1	2	3	4	5	6
Сыпучесть (Ø сопла – 15 мм), г/с	43,5	42,9	32,3	36,8	38,1	37,5
Коэффициент прессуемости, %	17,3	17,1	15,5	18,0	17,2	15,0
Угол естественного откоса, °	39	40	44	40	40	37
Показатель Хауснера	1,21	1,21	1,18	1,23	1,21	1,17
Объемная плотность до уплотнения, г/мл	0,561	0,427	0,462	0,415	0,435	0,471
Объемная плотность после уплотнения, г/мл	0,679	0,516	0,547	0,509	0,520	0,563
Характер сыпучести (согласно USP)	средняя	средняя	хорошая	средняя	средняя	хорошая

Как следует из данных таблицы 2, грануляты обладали удовлетворительными характеристиками по показателям сыпучесть, объемная плотность до уплотнения и после уплотнения.

Далее изучены технологические характеристики таблеток, полученных из модельных образцов (таблица 3).

Таблица 3 – Технологические характеристики таблеток цитиколина, полученных с грануляцией с высоким усилием сдвига

Показатели	Модельные составы					
	1	2	3	4	5	6
Размер таблетки (длина x ширина), мм	12	12	12	19 x 8	12	12
Форма таблетки	круглая	круглая	круглая	облонг	круглая	круглая
Высота таблетки, мм	5,90	6,07	6,70	5,68	5,64	5,75
Прочность, Н	240	214	215	196	265	249
Истираемость, %	не более 0,1	не более 0,1	не более 0,1	не более 0,1	не более 0,1	не более 0,1

Как следует из данных таблицы 3, максимальная высота таблетки характерна для модельного образца 3, наименьшая, у образца 5. Изменение формы таблетки с круглой (образец 1) на облонг (образец 4) приводило к уменьшению высоты таблетки.

Анализ характеристик модельных образцов гранулятов и полученных таблеток также позволил выявить, что, несмотря на приемлемые характеристики гранулята, при использовании ГМПЦ в качестве связующего агента в высоких концентрациях снижается прочность таблеток. Что может быть связано с тенденцией к образованию ГПМЦ крупных гранул, обусловленной ее выраженной набухающей и связующей способностью, т.к. при смачивании происходит гелеобразование.

В целом, оптимальными характеристиками прочности и высоты обладали составы 1, 4, 5, 6, которые могут быть использованы для проведения дальнейших технологических исследований по выбору состава комбинированных таблеток цитиколина и мемантина.

Заключение. Таким образом, проведенные технологические исследования показали перспективность применения метода влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра комбинированных таблеток цитиколина и мемантина, содержащего цитиколин.

Список литературы

1. ВОЗ. [Электронный ресурс] URL: Деменция (who.int) (дата обращения: 15.08.2023).
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание (в 4 томах) / Федеральная электронная медицинская библиотека

[Электронный ресурс] - М., 2018. URL: <http://femb.ru>. (дата обращения: 15.08.2023).

3. Handbook of Pharmaceutical Excipients: sixth edition / Edited by Raymond C Rowe. – London, Chicago, 2009. – 888 p.

4. Levina, M. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices // J Pharm Sci. / Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. – 2004. – Vol. 93, No. 11. – P. 2746-54. doi: 10.1002/jps.20181. PMID: 15389670.

5. Salakhedinov, D. Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine / D. Salakhedinov, B. Sysuev // Georgian Medical News. – 2021. – No. 314. – P. 172-179.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-119-123

УДК 615.453.3

Разработка шипучих гранул концентрата клубней топинамбура

Сафарзода Р.Ш., Абдукаримзода Х., Шарифзода Ш.Б, Саломзода Ф.

Кафедра фармацевтической технологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 734003, РТ, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139.

Аннотация: Растительные медицинские препараты пользуются высоким спросом в официальной медицине благодаря их низкой токсичности, высокой эффективности и доступности. Один из примеров таких веществ - полисахариды (например, фруктозаны и фруктозиды) с растительным происхождением, которые широко применяются для лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: клубни топинамбура, концентрат, гранулы, показатели качества, сыпучести, плотность, тест на растворения.

Актуальность. Растительные сырьё является одним из сложным объектом изучения фармацевтическим наукам. Растительные лекарственные препараты являются одним из востребованным средством в официальном медицине, так как они мало токсичные, эффективные и доступные. Препараты природного происхождения в зависимости от содержимого активного вещества, принимают в различном случае физиологические наращение в организме. Одним из таких вещество являются полисахаридов (фруктозанов и фруктозидов) растительное происхождение, которые широко используются при болезни сахарного диабета.

Среди полисахарид-содержащие растение, доминирующий позиции, сохраняет Топинамбур- *helianthus tuberosus*. [1,2]. На его основе разработаны разные биологические активные вещества: концентраты-измельчённые сухие клубни топинамбура[1,2,3] , таблетки на основе измельчённые сухие клубни топинамбура с добавлением аскорбиновая

кислота, и лекарственные препараты: сухие экстракты- концентрированные, твёрдые капсулы содержащие суммы полисахаридов [1].

Однако концентрации активного вещества на полученных биологических добавках не точны и биодоступность не велика. Лекарственные препараты также находятся в твердые форме и предназначены для внутреннего применение, тем не менее растворение оболочек капсул и или распадаения таблеток займет определённого времени в достижение биодоступности действующие вещества[4,5].

К тому же технологические стадии в ходе их получения ступенчатые и затратные В связи с выше сказанное создание качественного, эффективного и доступного для населения лекарственного препарата, содержащего суммы полисахаридов клубней топинамбура, в современной лекарственной форме является актуальным.

Цель исследования. Разработка состава и технологии лекарственного препарата, суммы полисахаридов в современной лекарственной форме.

Материалы и методы. Оптимальной лекарственной формой препарата суммы полисахаридов (инулин) выбран порошок для приготовления суспензия для приема внутрь. Данная лекарственная форма, по сравнению с таблетками и капсулы требует меньше технологических стадий, в том числе и меньших единиц оборудования, площадь помещений, производственного персонала и финансовые расходы. Данная лекарственная форма с учетом хорошо растворимости полисахаридов в тёплом воде и незначительного влияния фармацевтических факторов на данный процесс, обеспечивает быстрое высвобождения активные вещества. Инновационные технологии обеспечивает высокую производительность, точность дозирования и минимальные потери. Порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакетики саше, удобны при приеме, транспортировке и хранении. Готовую суспензию предусмотрено использовать на 1 прием, можно приобрести именно столько доз, сколько нужно на курс. Это также позволяет разработать одно-дозовые пакетики саше, что делает лечебный процесс не только эффективным.

Оценка технологические свойства материалов проводили по общепринятым методикам [1,2]. Влажность определяли методом высушивания на анализаторе влажности HR-73 (фирмы «Меттлер Толодо»). Получение дозированных порошков осуществляли с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01.

Экспериментальные образцы порошков анализировали сразу после дозирования в пакетики саше в соответствии с ГФ XIV.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании изучения гипогликемической эффективности, для создания нового препарата содержащий полисахаридов (Инулин)

рассчитано их соответствующие дозы. С целью разработки состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь Инулин изучены технологические свойства субстанций-сухой концентрат клубней топинамбура, качественная оценка которой необходима для научно обоснованного подхода к определению для наполнения пакетиков саше. Результаты исследований представлены в таблицах 1.

Таблица 1.-Технологические характеристики субстанция- сухого концентрата клубней топинамбура (среднее 3-ти определений)

Характеристики	Сухой концентрат
Описание	Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса
Остаточная влажность, %	4,62 + 0,04
Сыпучесть, г/сек	0,00
Насыпная плотность, кг/м ³	
- без уплотнения	0,69+ 0,01
- с уплотнением	0,98 + 0,03

Установлено, что сухой концентрат клубней топинамбура не обладает сыпучесть, не имеет вкус и имеет низкую насыпную плотность.

Для исключения упомянутые недостатков субстанций и получения соответственные требованиям качественных порошков, приятных на вкус и обладающих максимальным терапевтическим эффектом, необходимо использование влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ (корректирующих, связывающих, скользящих и антифрикционных веществ). Для выбора наиболее рационального состава и технологии нами было использовано два модельные смеси состава, с применением следующих вспомогательных веществ: сорбит (сорбитол), поливинилпирролидон (ПВП-24 000), кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный (аэросил). Результаты экспериментальных технологических характеристик составов представлены в таблице 2.

Таблица 2.-Модельные составы гранул Инулина

Ингредиенты, мг	Состав №1	Состав №2
Сухой концентрат (сумма полисахаридов)	2232	2232
Поливинилпирролидон (ПВП-24 000),	61	61
Яблочная кислота	370	370
Натрия карбонат безводный	549	549
Кремния диоксид коллоидный (Aeroperl 300 pharma)	-	38
Сорбит (сорбитол),	288	-
Микрокристаллическая целлюлоз (Vivapur 103)	-	150
Крахмал кукурузный	-	100
	3500	3500

Определены технологические характеристики экспериментальных составов гранул Инулина, представленные в таблицах 3. Параметрами оптимизации служили: влажность, сыпучесть с вибрации и без вибрации, насыпная плотность с уплотнений и без уплотнения.

Таблица-3. Технологические характеристики составов гранулы Инулин

Состав	Влажность, %	Сыпучесть, г/с		Насыпная плотность, г/см ³	
		с вибрацией	без вибрации	с уплотнением	без уплотнения
1	3,62±0,31	24,0±0,32	26,0±0,25	0,500±0,002	0,540±0,003
2	3,01±0,15	23,0±0,37	25,0±0,28	0,490±0,005	0,510±0,003

С целью демонстрация преимущества разработанных шипучие гранулы Инулина содержащие сухого экстракта- концентрата клубней топинамбура (ФС- 23-0005-16), с дозировкой 75% проведено сравнительное растворения гранул. Рисунок 1, демонстрирует разработанных шипучих гранул (состав №1), содержащих сухих концентратов клубней топинамбура, быстроту приготовления раствора из них по сравнению капсулы. При помещенные капсулы сухого экстракта топинамбура с дозировкой 600 мг общая масса которой долью ДВ составляет 75%, в 100 мл воды при температуре 25 ± 1 °С насыщение раствора проходило крайне медленно, не превышая по истечении 15 мин необходимой концентрации, а гранулы составов №1 в тех же условиях быстро насыщали раствор до терапевтической концентрации менее чем за 5 мин, образуя растворы с концентрацией ДВ 93,0 % готовые для внутреннего применения.

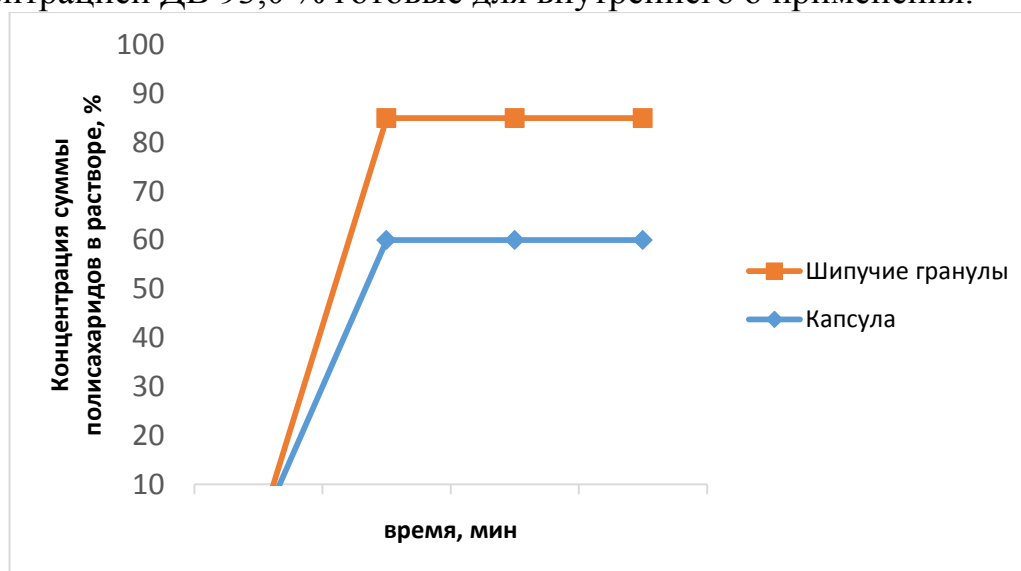


Рисунок 1. Демонстрация растворение и высвобождение суммы полисахаридов из шипучие гранулы и капсулы.

Заключение. Предложенная новая лекарственная форма представляет собой шипучие гранулы, содержащие полисахариды, которые позволяют

получать водный раствор с концентрацией ДВ 93,0% при комнатной температуре менее чем за 5 минут. Были разработаны составы гранул с модифицированным высвобождением активных компонентов, которые можно использовать для создания капсул и матричных таблеток в качестве окончательной фармацевтической формы.

Список литературы

1. Рамазони, Ш. С. Фитохимическое исследование клубней топинамбура и создание лечебно-профилактических средств на его основе : специальность 14.04.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Рамазони Шарофиддини Сафарзода. – Москва, 2017. – 22 с.

2. Халифаев, Д. Р. Биофармацевтические исследования таблеток на основе сухого экстракта клубней топинамбура / Д. Р. Халифаев, Р. Ш. Сафарзода, Ш. Б. Шарифзода // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 3. – С. 30-34. – DOI 10.29296/25419218-2023-03-05.

3. Разработка технологии получения сухого экстракта из клубней топинамбура / Ш. С. Рамазони, Н. В. Чебышев, Л. А. Павлова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2016. – № 1(23). – С. 68-73.4.

4. Григорьева М. В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений. Биотехнология. 2011;4(2):9-23.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. 5004 с.

6. Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Краснюк И. И. Степанова О. И., Овсянникова Л. В., Грих В. В., Алленова Т. М., Одинцова Е. Б. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. Фармация. -2016;65(6):7–11.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-123-127

УДК 579.8.06; 579.61; 615.322

Новые подходы к лечению Acne Vulgaris

Сапожникова Е.Н., Копейка А.А.

e-mail: k.sapozhnikova@hotmail.com

Московский физико-технический институт

ФГБУ "3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого" Минобороны России

Аннотация: По данным ВОЗ около 85% населения планеты в возрасте до 25 лет страдают от акне. Однако из-за увеличения числа новых инфекций и роста бактериальной резистентности к антибиотикам предлагается

изучить антибактериальные свойства растений, произрастающих в нашей полосе.

Ключевые слова: патогены, экстракт, растения, акне.

Введение. Вследствие прямого контакта с внешней средой экосистема кожи наиболее населена разнообразными микроорганизмами [1]. Акне -это одно из наиболее общераспространенных кожных заболеваний, которое связано с нарушением циркуляции гормонов, изменением состава кожного сала, черных точек, размножением патогенов, развитием воспалительных очагов, жирного блеска кожи, гиперсекреции [2].

В центре внимания клиницистов остается проблема угревой сыпи. Широкая распространенность заболеваний, связанных с акне, и недостаточная эффективность существующих методов лечения, а также во многом хроническое рецидивирующее течение, возможность развития тяжелых осложнений, которые способны повлечь за собой психологические и физические травмы, привлекают учёных к этой проблеме. [3]. На сегодняшний день существует большое количество разнообразных способов по профилактике акне. Обычные терапевтические способы включают местное лечение, такое как применение бензоилпероксидов и ретиноидов, антибиотиков, а также распространено использование системных методов лечения, включая гормональные средства [4]. Далее будет предложен метод по созданию лекарственного препарата на основе сырья из растений.

Цель исследования - изучение антимикробных свойств растительных экстрактов для подбора их оптимальной концентрации и возможности их применения для лечения акне за счёт способности растительных свойств как ингибировать рост патогенных микроорганизмов, так и снижать синтез секрета сальных желез.

Материалы и методы. Сегодня существует много растительных культур, которые успешно применяются как в народной, так и в научной медицине. Исследование включило 20 больных акне в возрасте 18-22 лет из моего института, которым был официально установлен диагноз Акне Vulgaris. Для данных студентов было проведено микробиологическое исследование, в т.ч. исследование специфических особенностей микрофлорных очагов поражения и чувствительности к антибиотикам различных штаммов. В качестве материала для эксперимента использовалось содержимое комедонов и пустул. Результат анализа был оценён на основании наличия данного вида микроорганизмов в перечне клинически значимых.

Далее была проведена идентификация полученных микроорганизмов (посев мазка с кожи на питательные среды с последующим выделением

инфекционных агентов, определением их вида/рода) с использованием автоматического микробиологического анализатора.

На следующем этапе на основании изученных лекарственных свойств было подобрано несколько видов растительного сырья для экстрагирования и изучения эффективности полученных экстрактов при лечении акне. Выбранные для изготовления экстрактов растения обладают антимикробным и противовоспалительным действием, а также чувствительны к микрофлоре акне.

Схема приготовления экстрактов:

- 1) Диспергирование сырья, полученного из растений
- 2) Экстракция БАВ из растений
- 3) Разделение системы

После получения пропиленгликолевого и водного экстрактов различной концентрации (5%, 10%, 15%), изготовленных в соответствии с Фармакопеей из корня солодки, щавеля конского и ромашки, диско-диффузионным методом определяли их устойчивость и чувствительность к посевной микрофлоре. Различные концентрации использовали для определения оптимального содержания активных компонентов, подавляющих рост патогенной микрофлоры. Для оценки чувствительности этим методом использовалась среда Мюллера-Хинтона.

Результаты и обсуждение. При учёте результатов ориентировались на зону полного подавления видимого роста. Удалось выявить распространенные патогены, являющиеся возбудителями угревой болезни (чаще всего встречались представители *Staphylococcus epidermidis* 35% и *Staphylococcus aureus* 42,5%, наиболее редко *Streptococcus spp* (12,5%) (из семейства *Micrococcaceae*). В 7,5% случаев у больных были найдены *Enterobacteriaceae spp.*, а в 2,5% — *Propionibacterium acne.*). Далее на вторые сутки осуществлялся отбор характерных колоний с агара, а также культур с селективных сред.

Таким образом, удалось подобрать наиболее эффективное растительное сырье и исследовать оптимальные концентрации экстрактов, подавляющие патогенных микроорганизмов, полученные из комедонов и пустул больных акне. Наилучшие результаты были выявлены у пропиленгликолевого экстракта корня солодки 15%, пропиленгликолевого экстракта аптечной ромашки 15%, водного экстракта конского щавеля 10%. Диаметры стерильных зон колеблются у корня солодки варьирует в диапазоне от 6 до 15 мм, у аптечной ромашки – 8–10 мм, а у щавеля конского 9–14 мм. Увеличение концентрации водного экстракта не способствовало увеличению зон подавления роста культивируемого микроба, а уменьшение приводило к резистентности. Увеличение же концентрации пропиленгликолевого раствора с 1% до 15% привело к образованию зон стерильности 15мм. Эти данные позволяют рекомендовать

эти экстракты при создании нового наружного лекарственного средства, обладающего высоким терапевтическим эффектом при минимальном токсическом воздействии. Кроме того, в организме человека растительные препараты оказывают, как антимикробное воздействие, так и повышают его защитные свойства.

Заключение. Таким образом, были исследованы разные методы экстракции, найдено наиболее эффективное растительное сырьё и оптимальные концентрации, способные подавлять рост патогенов, выделенных у больных акне. На основе проведенного исследования предлагается производить медицинские препараты на основе растительного сырья, такие как лосьоны, гели, мази. Эти лекарственные препараты, одновременно ингибируя рост патогенов и снижая выделение жирного секрета сальных желез, позволят расширить перечень лекарственных препаратов по борьбе с акне.

1. Исследована низкая частота формирования резистентных форм идентифицированных микроорганизмов к действию экстрактов *Glycyrrhiza glabra* L., *Urmex confertus* and *Marticaria chamomilla*.

2. Впервые подобрано сочетание растительных веществ солодки, конского щавеля и аптечной ромашки, которые обладают антимикробными свойствами.

3. Определены необходимые концентрации для достижения наилучшего бактерицидного и бактериостатического действия.

Также следует отметить, что будет продолжаться работа по разработке нового лекарственного препарата для лечения угревой сыпи.

Список литературы

1. Адаскевич, В.П., 2001; Арешидзе, Д.А. с соавт., 1990
2. Адаскевич, В.П. Акне и розацеа 1 В.П. Адаскевич.-СПб, 2000. - 94-97с.
3. Annelise L. Dawson, Robert P. Dellavalle. Acne vulgaris // BMJ : Review. — 2013. — 8 May (vol. 346, no. 5). — P. 30-33
4. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: методом диффузии в агар с использованием дисков.-М.: МЗ СССР, 1983.- NQ2675_83.-28 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1976. - 202 с. 87.
6. Самгин, М.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи 1 Ж. Вестник дерматологии и венерологии // М.А.Самгин, С.А.Монахов.
7. ТУ 9154-001-17444221-09 Технические условия. Пропиленгликолевые экстракты из растительного сырья. ТУ 9154-003-

17444221-09 Технические условия. Водные экстракты из растительного сырья.

8. Amrita, G., Greeshma, N., Deepa and E.H. Poomina (2012) A review on anti-acne potential of medicinal plant extracts against *Propionibacterium acnes*, Int J Pharm Bio Sci, IJBPS3 (2)(B) (2012):987-997

9. Azwanida, N. (2015) A review on the Extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation, medical and aromatic plants 4:3 (2015): 1-6

10. Hamis Nasri, Mahmoud Bahmani, Najimeh Shahinfard. Atefeh Moradi Nafchi, Shirin Saberianpour (2015) Medicinal plants for the treatment of Acne Vulgaris: A review of recent evidences, JJM 8(11) (2015):1-9

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-127-131

УДК 615.014.62

Влияние неочевидных факторов на процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра в аппаратах барабанного типа

Стрелкова А.В.

anna.strelkova@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Аннотация: Отработанные технологические параметры нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра не являются гарантией успешного производства серии лекарственного препарата. Без тщательной подготовки оборудования к технологическому процессу могут возникнуть непредвиденные обстоятельства с разными частями оборудования. Решение данных проблем в процессе работы не представляется возможным, а влияние на качество готового продукта значительное.

Ключевые слова: фильтр, таблетки покрытые пленочной оболочкой, дефекты внешнего вида

Введение. Основная цель трансфера технологий на производственный участок - отработка технологических режимов, позволяющих стабильно получать качественный продукт. Трансфер технологий сопровождается валидацией технологического процесса [1-3]. За счет расширенного отбора проб полупродукта подтверждается стабильность технологического процесса, высокое качество лекарственного препарата, соответствующее требованиям нормативной документации [4]. На практике могут возникнуть нестандартные ситуации, оказывающие значительное влияние на работу оборудования, ведение технологического процесса и качество лекарственного препарата [5].

Цель исследования – изучить возможные нестандартные ситуации возникающие в процессе нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра,

факторы оказывающие негативное влияние на качество таблеток покрытых пленочной-оболочкой.

Материалы и методы. Объектами исследования были выбраны таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса двух составов. Состав 1 содержал витамины: С, Е, В1 и минералы. Состав 2 содержал витамины: D3, В6, В12, В2, D, биотин и минералы хрома, цинка.

Отработка технологического процесса осуществлена в коатере BGK-150 (ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED, Китай).

Результаты и их обсуждение. Важнейшими параметрами в процессе нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра являются: скорость вращения барабана, температура входящего воздуха, количество входящего воздуха, скорость распыления пленкообразующей суспензии, расстояние от форсунок до слоя таблеток-ядер. Варьируя перечисленными выше параметрами необходимо добиться качественного покрытия таблеток.

Конструктивной особенностью коатера является одновременная работа двух вентиляторов – приточного и вытяжного. Мощности вентиляторов должны быть подобраны таким образом, чтобы в барабане поддерживалось отрицательное давление – разрежение. За счет разрежения на стадии прогрева таблеток-ядер осуществляется их обеспыливание, для равномерного нанесения пленочного покрытия. На этапе нанесения оболочки воздух, проходящий сквозь слой таблеток, уносит избыточную влагу, осуществляя тепломассообмен для подсушивания таблеток. Отработанный воздух проходит через систему очистки и отводится в атмосферу. В случае загрязнения системы очистки отработанного воздуха – намокание фильтра, забивание фильтра, разрежение начнет уменьшаться, что приведет к автоматическому увеличению работы вытяжного



Во время технологического процесса



После сушки фильтра

Рисунок 1. Загрязненный фильтр коатера

вентилятора на более высокой мощности вплоть до максимальной. Однако с загрязненными фильтрами (рисунок 1) поддержание отрицательного давления в барабане коатера невозможно. Так как нагнетаемое количество входящего воздуха останется в заданном диапазоне избыточное давление начнет выходить через уплотнения боковых стен и иллюминатора коатера (рисунок 2). Гидродинамика в машине изменится, лиминарный характер движения воздуха изменится на турбулентный, за счет скопления пылевидной фракции в барабане повышается риск возникновения дефектов внешнего вида на таблетках покрытых плёночной оболочкой – налипов, точек, пигментации. При срабатывании аварийной системы коатера – автоматическая остановка технологического процесса. Недосушенные таблетки могут слипнуться, что приведет к образованию другого типа дефекта.

Если между лопастью и барабаном установлен уплотнительный переходник, то перед каждым началом процесса необходимо проверять



Рисунок 2. Уплотнение иллюминатора коатера



Рисунок 3. Уплотнение лопасти коатера

корректность его установки. В случае сдвига данного уплотнения между барабаном и лопастью образуется пространство. При попадании таблетки-ядра в данное пространство высок риск разлома/раскалывания таблетки. Правильно установленный уплотнитель – полностью повторяет форму ножки лопасти.



Рисунок 4. Вода очищенная в шлангах

Попадание воды очищенной в шланги сжатого воздуха (рисунок 4) при очистке/обслуживании оборудования – высокий риск контаминации таблеток-ядер в ходе технологического процесса. В данном случае, даже при визуальном отсутствии дефектов внешнего вида данную серию биологически-активной добавки / лекарственного препарата в обращение выпускать недопустимо.

Заключение. Рассмотрены неочевидные факторы, отрицательно влияющие на технологический процесс нанесения пленочного покрытия в коатер. Оценены последствия влияния факторов на качество таблеток покрытых пленочной оболочкой.

Процесс нанесения пленочной оболочки требует тщательной подготовки и тщательного осмотра оборудования до начала технологического процесса. Несовершенства в работе оборудования нанесут отрицательное влияние в качество готовой продукции.

Список литературы

1. Басевич А. В. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий / А.В. Басевич, А.С. Дзюба, И.Е. Каухова // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – №. 1. – С. 18-30.
2. Резцов, Е. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли / Е. Резцов // Фармацевтическая отрасль. - 2010 - № 2 (19). - С. 49-52.
3. Конигов Д. Л. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли: проблемы, влияющие на результат / Конигов Д. Л., Сидоров К. О., Ильинова Ю. Г. //Иновации в здоровье нации. – 2019. – С. 230-233.
4. Олефир Ю. В. Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов / Ю.В. Олефир, Е.И. Саканян, Л.И. Шишова //Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – №. 11. – С. 48-54.

5. Е. Филоненко Виды и причины дефектов оболочки таблеток при нанесении в дражировочном котле // [Электронный ресурс] URL: <https://pharm-community.com/2017/7233/> Дата обращения: 06.03.2022.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-131-135

УДК 615.038, 615.014.23, 544.774.4, 667.297.532, 621.373.8

Разработка технологии получения и доклинические исследования лекарственного препарата «Наносенс»

Хромов А.В.¹, Коган Б.Я.², Панкратов А.А.³.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации¹

ФГУП ГНЦ Научно-исследовательский институт органических
полупродуктов и красителей Министерства промышленности и торговли
Российской Федерации²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им.
Герцена -филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Министерства здравоохранения
Российской Федерации³

Аннотация: Технология приготовления препарата - термосенсора при лечении рака кожи и слизистых один из вариантов метода импульсной лазерной гипертермии - импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН). Препарат представляет собой стабильную нанодисперсию фталоцианина цинка. Наночастицы препарата с током крови попадают в опухоль, после чего при облучении опухоли импульсным лазером наночастицы, поглощающие свет на длине лазерного излучения, взрываются, тем самым, разрушая опухолевую ткань и ее капиллярную систему кровообращения, что приводит к угнетению опухоли, ее дегенерации и гибели. Была разработана технология получения такого препарата на основе фталоцианина цинка и проведены доклинические исследования его эффективности и токсичности на животных.

Ключевые слова: раковая опухоль, нанодисперсия, фталоцианин цинка, импульсная лазерная абляция наночастиц (ИЛАН), фотодинамическая терапия (ФДТ).

Введение. Лекарственный препарат «Наносенс» представляет собой ярко-синюю жидкость - стабилизированную нанодисперсию наночастиц фталоцианина цинка (рис.1) в физиологическом растворе. Содержание действующего вещества в препарате – 2 мг/мл. Средний размер частиц фталоцианина цинка составляет 150-250 нм. Срок хранения препарата не менее 3-5 лет, реально он хранится уже 9 лет в холодильнике практически без выпадения осадка и изменения дисперсного состава.

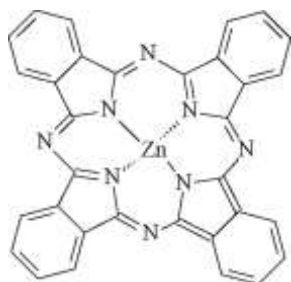


Рис. 1 Фталоцианин цинка

Наносенс - это лекарственный препарат, предназначенный для лечения онкологических заболеваний кожи методом импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН)[1, 2].

Суть метода ИЛАН заключается в том, что на введенные в опухоль наночастицы препарата воздействуют мощным импульсным лазерным излучением длительность импульса 10 нс, энергия импульса около 1 Дж, мощность в импульсе 100 МВт, в результате чего наночастицы локально

разогреваются до температуры испарения, фталоцианин цинка начинает быстро сублимироваться и происходит микровзрывная абляция наночастицы, в результате чего осколки наночастиц повреждают ткани опухоли, а также питающие ее капилляры. Это приводит к торможению роста опухоли, а также к регрессии и рубцеванию. Таким образом, ИЛАН - нехирургический метод лечения поверхностных опухолей.

Также, в процессе взрывной абляции наночастиц образуется молекулярная форма фталоцианина цинка - один из мощнейших фотосенсибилизаторов. Он образуется в самой опухоли в результате сублимации материала наночастиц, поэтому препарат служит своего рода профотоинициатором, активируемым импульсным лазерным излучением прямо в опухоли. Поэтому после процедуры ИЛАН, может быть проведена процедура Фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием непрерывного лазера. [3]. На рис. 2 и рис. 3 приведены спектры поглощения наночастиц и молекулярной формы фталоцианина цинка.

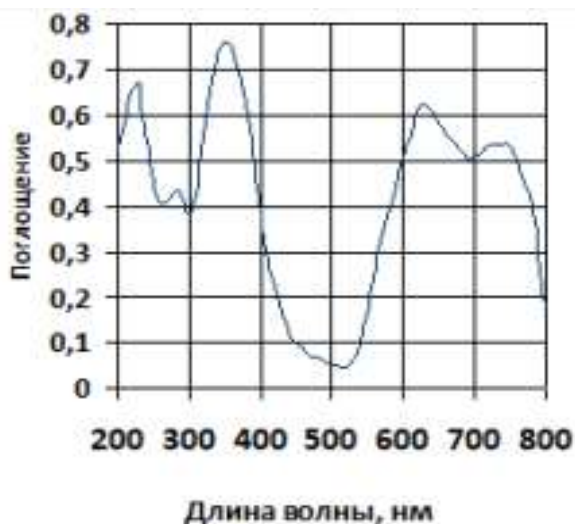


Рис. 2. Спектр поглощения нанодисперсного фталоцианина цинка

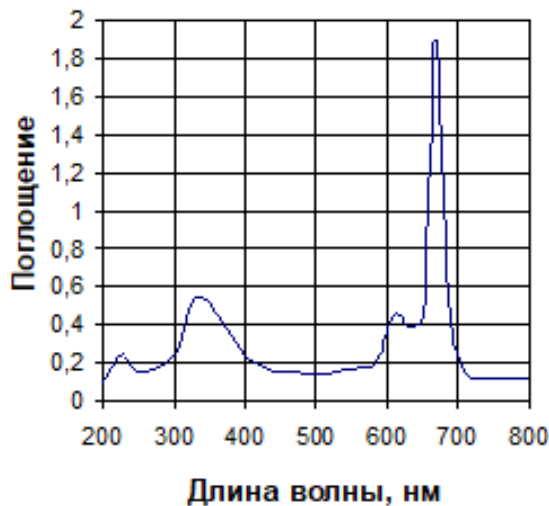


Рис. 3. Спектр поглощения раствора фталоцианина цинка N-метилпирролидоне

Цель исследования. Разработка технологии получения нанодисперсного препаратов на основе фталоцианина цинка для лечения

онкозаболеваний слизистых оболочек и кожи методом импульсной абляции наночастиц (ИЛАН), варианта импульсной лазерной гипертермии. Проведение доклинических испытаний этого препарата. Изучение возможности последующего применения методов Фотодинамической терапии (ФДТ) (непрерывное лазерное облучение).

Материалы и методы. Фталоцианин цинка, крупнокристаллический; поверхностно-активное вещество Poloxamer P407, физраствор на основе хлорида натрия. Диспергирование в смесителе тяжелого типа, мельящее тела: смесь кристаллических хлорида натрия, бикарбоната натрия, сульфата натрия; отмывка от солей на установке обратного осмоса, ультразвуковое диспергирование, стерилизация в автоклаве; стандартные методы доклинических исследований.

Результаты и их обсуждение. Разработана технология получения нанодисперсных препаратов, нерастворимых в воде, методом пластического размола в среде этиленгликоля с использованием в качестве мелющих тел микрокристаллических водорастворимых солей с последующей отмывкой пасты фталоцианина цинка от солей и пластификатора. Затем, на основе полученной водной пасты фталоцианина цинка получали стабилизированную нанодисперсию наночастиц фталоцианина цинка заданной концентрации в физиологическом растворе с применением ультразвукового диспергирования в присутствии поверхностно-активного вещества, Poloxamer P407, играющего роль диспергатора и стабилизатора нанодисперсии[4]. Предполагается, что эту технологию можно применить для получения нанодисперсий других труднорастворимых и нерастворимых фармсубстанций.

На рис. 4 приведено распределение частиц фталоцианина цинка по размеру, а на рис 5. электронная фотография наночастиц дисперсии.

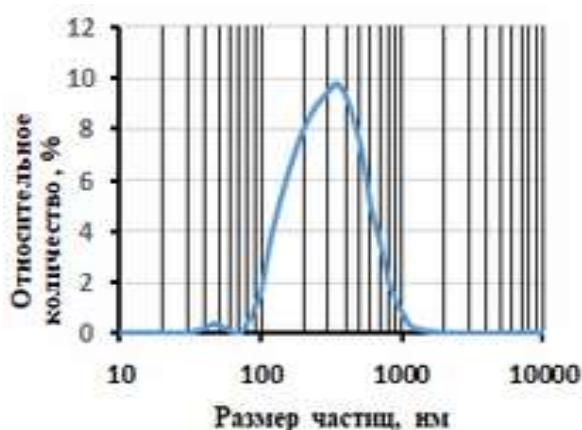


Рис. 4 Распределение частиц по размерам, после пластического размола.

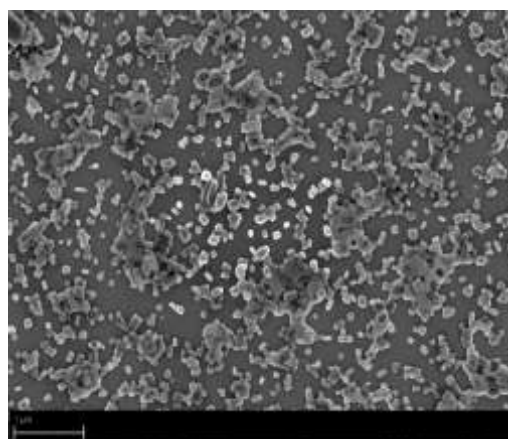


Рис. 5 Электронная фотография наночастиц препарата, после пластического размола.

Были проведены доклиническим исследованием лекарственного препарата «Наносенс», в ходе которых, были получены отличные результаты по токсичности, эффективности, были 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. Ролуцедура ИЛПН проводилась только однократно. Во всех случаях после однократного проведения процедуры ИЛАН наблюдалось торможение роста опухоли, ее уменьшение, увеличение продолжительности жизни животного, а в случае саркомы S-37 и карциномы легких Льюиса LLC – даже наблюдалось полное излечение некоторых животных.

Препарат малотоксичен, ЛД₅₀ для исходного фталоцианина цинка составила более 10 г/кг веса. Животные хорошо перенесли до 30 терапевтических доз (1ТД=7 мг/кг) при внутривенном введении препарата. Однако при этом отдельные органы и ткани животного приобретали синюю окраску, что никак не сказывалось на здоровье животного.

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 не было.

В настоящее время в РУДН им П. Лумумбы исследуется хранение препарата «Наносенс» при температуре 4-8⁰С.

Заключение. В результате проведенных исследований была разработана технология получения нанодисперсных препаратов на основе нерастворимых и труднорастворимых фармсубстанций на примере фталоцианина цинка.

Наработана опытная партия препарата «Наносенс» в количестве 500 доз.

Проведены доклинические испытания по токсичности, эффективности, а также были исследованы фармакокинетика и биораспределение препарата «Наносенс» в органах животного.

Определена терапевтическая доза препарата 7мг/кг веса.

Определена оптимальная концентрация фталоцианина цинка в препарате – 2 мг/мл

Определены параметры излучения: длина волны излучения лазера 694 нм, плотность энергии в импульсе – 0,1 - 0,6 Дж/см²; количество импульсов 25 – 100, суммарная энергия облучения не менее 10 Дж/см².

Разработан проект ФСП на препарат «Наносенс» на основе нанодисперсии фталоцианина цинка, предназначенного для лечения злокачественных образований кожи и слизистых методом импульсной лазерной абляции наночастиц.

Дисперсный состав препарата «Наносенс» за 8 лет хранения практически не изменился.

Теоретически, данный препарат может служить банком цинка для организма, так как цинк связан в хеллатный комплекс, откуда организм может постепенно получать цинк по мере необходимости.

Данная работа была выполнена в рамках ФЦП РФ «ФАРМА – 2020».

Список литературы

1. Коган Б.Я., Ворожцов Г.Н., и др. Противоопухолевое действие наночастиц, нагреваемых импульсным лазерным излучением //Труды XV международной научно-технической конференции «Лазеры'2004». Адлер, 2004.

2. Коган Б.Я и др. Патент РФ № 2383370 "Способ подавления роста опухолей"// Бюл. №7, 10.03.2010.

3. Панкратов А.А., Якубовская Р.И., Коган Б.Я., Хромов А.В., и др. Изучение фотоиндуцированной противоопухолевой эффективности наноструктур на основе фталоцианинов в качестве "профотосенсибилизаторов" для фотодинамической терапии злокачественных новообразований *in vivo* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 6. С. 771-777.

4. Хромов А.В., Коган Б.Я. и др. Патент RU 2613106 «Способ получения лекарственного препарата и лекарственный препарат» //Бюл. № 8, 15.03.2017.

Оценка физико-химических свойств и выбор оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии для нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина

Церковная К.М., Коцур Ю.М., Ногаева У.В., Флисюк Е.В.

e-mail: ksenia.kirillova@spcpu.ru, uliya.kocur@spcpu.ru,

uljana.nogaeva@pharminnotech.com, elena.flisyuk@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Для пленкообразующих суспензий различных концентраций, приготовленных на основе универсального пленочного покрытия компании Bioground, изучены такие физико-химические свойства, как вязкость, поверхностное натяжение и смачиваемость. На основании анализа полученных результатов и расчета работы адгезии выбрана оптимальная концентрация пленкообразующей суспензии для дальнейшего нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина.

Ключевые слова: мини-таблетки, свойства пленкообразующих суспензий, пленочная оболочка.

Введение. Благодаря легкости в подборе доз и возможности реализации комбинированной терапии, перспективной лекарственной формой (ЛФ) для терапии артериальной гипертензии (АГ) выступают мини-таблетки [1]. Как таблетки традиционных размеров, так и мини-таблетки часто нуждаются в покрытии оболочкой. Готовые к применению сухие порошковые смеси, образующие водные суспензии, широко применяются в технологии покрытия таблеток пленочными оболочками [2]. Однако важным аспектом является выбор концентрации пленкообразующей суспензии, так как она оказывает влияние на процесс нанесения покрытия и качество получаемой готовой лекарственной формы (ГЛФ) [2]. В связи с этим изучение физико-химических свойств пленкообразующих суспензий для выбора оптимального состава пленочного покрытия является актуальным для фармацевтической разработки мини-таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Цель исследования – изучить физико-химические свойства пленкообразующих суспензий (вязкость, поверхностное натяжение, смачиваемость мини-таблеток-ядер, работа адгезии) и выбрать оптимальную концентрацию суспензии для дальнейшего нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись полученные методом прямого прессования мини-таблетки-ядра амлодипина, имеющие следующие параметры: масса $70,7 \pm 0,3$ мг, высота $2,94 \pm 0,02$ мм, диаметр $5,00 \pm 0,02$ мм, содержание действующего вещества $5 \pm 0,5$ мг; и пленкообразующие суспензии с концентрациями 12%, 15%, 18%, приготовленные на основе универсального пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256 (Biogrand GmbH, Германия). Пленкообразователем в данной композиции является гипромеллоза (ГПМЦ). Изучение свойств пленкообразующих суспензий проводили с использованием следующего оборудования Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России: программируемый реометр Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B (США) с программным обеспечением (ПО) Brookfield Reocalc® (США), тензиометр Дю Нуи.

Результаты и их обсуждение. Для выбора оптимальной концентрации пленкообразующего покрытия, изучались следующие свойства пленкообразующих суспензий, приготовленных в концентрациях 12%, 15%, 18%: вязкость, поверхностное натяжение, смачиваемость мини-таблеток-ядер, работа адгезии.

Вязкость пленкообразующих суспензий влияет на размер капель, распыляющихся форсункой, и адгезию капель на поверхности ядра таблетки во время нанесения пленочного покрытия.

Вязкость измеряли на программируемом реометре Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B. Зависимость вязкости пленкообразующей суспензии от скорости вращения шпинделя оценивали с использованием шпинделя LV-2, который погружали в стакан с испытуемым образцом. Скорость вращения шпинделя составляла 25 об/мин, 50 об/мин и 75 об/мин.

Графики зависимости вязкости суспензии от скорости вращения шпинделя представлены на рисунке 1.

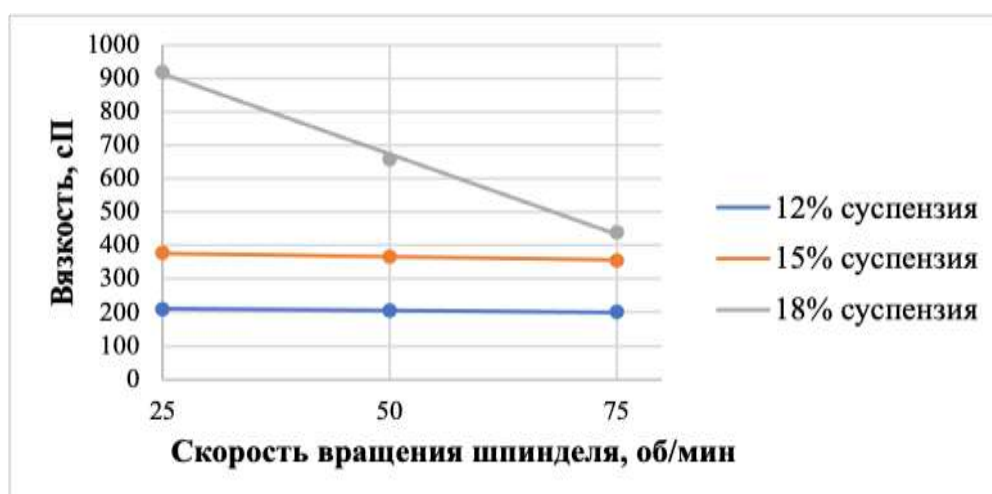


Рисунок 1 – Зависимость вязкости пленкообразующей суспензии от скорости вращения шпинделя

Исследование зависимости вязкости суспензии от скорости вращения шпинделя для суспензий с концентрацией 12% и 15% показало плавное уменьшение вязкости с возрастанием скорости вращения, что характерно для дилантных жидкостей. Вязкость суспензии с концентрацией 18% уменьшалась значительно более резко с увеличением скорости вращения.

Следует отметить, что вязкость суспензий значительно увеличивается с возрастанием концентрации. При скорости вращения шпинделя 25 об/мин при увеличении концентрации с 12% до 15% вязкость возрастает более чем в 1,5 раза; при увеличении концентрации с 15% до 18% вязкость возрастает почти в 2,5 раза. К такому эффекту может приводить набухание частиц твердой фазы и начало образования геля.

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий с разными концентрациями определяли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи (рисунок 2). В качестве эталонной жидкости использовалась вода очищенная.

Благодаря своим слабым гидрофобным свойствам ГПМЦ является поверхностно-активным веществом (ПАВ). Согласно эмпирическому уравнению Шишковского с ростом концентрации ПАВ поверхностное натяжение убывает по логарифмическому закону [3]. Так при увеличении концентрации пленкообразующей суспензии наблюдается снижение поверхностного натяжения.

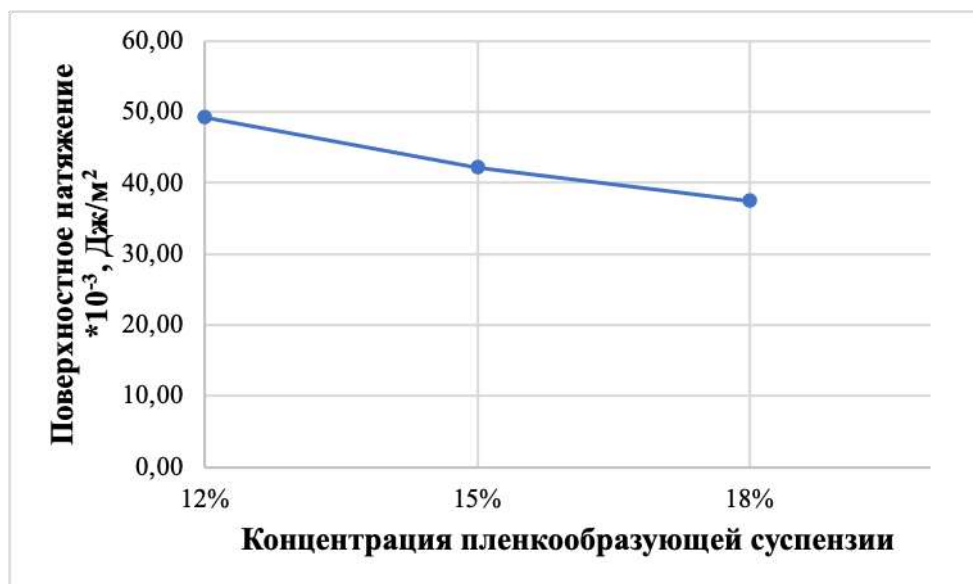


Рисунок 2 – Зависимость поверхностного натяжения суспензии от концентрации

Смачиваемость мини-таблеток-ядер суспензиями в различных концентрациях оценивали на основании угла смачивания (θ). Угол смачивания определяли путем фотографии и проекции системы на экран с последующими замерами (рисунок 3).

В таблице 1 приведены критерии смачиваемости ядер.

Таблица 1 – Критерии смачиваемости

Смачиваемость	Полное смачивание	Сильное смачивание	Слабое смачивание	Полное несмачивание
Значение θ , °	$\theta = 0^\circ$	$0^\circ < \theta < 90^\circ$	$90^\circ < \theta < 180^\circ$	$\theta = 180^\circ$



Рисунок 3 – Фотография взаимодействия покрывающей суспензии с мини-таблетками-ядрами амлодипина

Мини-таблетки-ядра проявили сильную смачиваемость суспензиями в концентрациях 12%, 15% и 18%. Однако с увеличением концентрации пленкообразующей суспензии смачиваемость ухудшалась.

Поверхностное натяжение пленкообразующей суспензии влияет на адгезию образующихся капель к поверхности ядра. Кроме того, для хорошего адгезивного контакта должна быть хорошая смачиваемость ядра. Чем больше смачиваемость, а значит, меньше угол смачивания θ , тем сильнее адгезия и тем больше возможности у покрывающей жидкости заполнить поверхность ядра [3].

На основании полученных значений поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий (σ) и угла смачивания (θ) вычисляли работу адгезии (A) по формуле 1:

$$A = \sigma \cdot (1 + \cos \theta) \quad (1)$$

По результатам анализа значений, представленных в таблице 2, можно сделать вывод о том, что работа адгезии уменьшается при увеличении концентрации пленкообразующей суспензии.

Таблица 2 – Результаты определения работы адгезии

Концентрация суспензии, %	Угол смачивания (θ), °	$\cos \theta$	Поверхностное натяжение ($\sigma \cdot 10^{-3}$), Дж/м ²	Работа адгезии ($A \cdot 10^{-3}$), Дж/м ²
12	42,5	0,737	49,25	85,55
15	53	0,602	42,21	67,62
18	62	0,469	37,52	55,11

Заключение. В результате изучения физико-химических свойств (вязкость, поверхностное натяжение, смачиваемость мини-таблеток-ядер) пленкообразующих суспензий, приготовленных на основе универсального пленочного покрытия AquaPolish[®] P white 010.256 в концентрациях 12%,

15% и 18%, а также расчета значения работы адгезии, выявлено, что наилучшим сочетанием физико-химических свойств и работы адгезии обладает суспензия с концентрацией 15%. Пленкообразующая суспензия данной концентрации выбрана в качестве наиболее оптимальной для дальнейшего нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина.

Список литературы

1. Mitra, B. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool / B. Mitra, J. Changb, S.-J. Wu et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. - 2017. - Vol. 525(1). - P. 149-159.

2. Zaid, A. N. A Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future / A. N. Zaid // *Drug Design, Development and Therapy*. - 2020. - Vol. 14. - P. 4613-4623.

3. Крылов, А. Б. Поверхностное натяжение и связанные с ним явления : учебно-методическое пособие / А. Б. Крылов. - Минск : БГМУ, 2008. - 32 с.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Изучение содержания суммы флавоноидов в листьях некоторых культивируемых видов рода *Crataegus* L.

Андреев А.А., Правдивцева О.Е., Куркина А.В., Рыжов В.М.,
Браславский В.Б.

e-mail: andreevarkadii2@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Статья посвящена исследованию химического состава листьев некоторых североамериканских видов боярышника, которые культивируются на территории Российской Федерации. Листья различных видов рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные – *Rosaceae*) в настоящее время не являются сырьем на территории Российской Федерации, но применяются за рубежом в качестве кардиотропных средств. Как показало наше исследование, в листьях всех исследуемых боярышников отмечается высокое содержание флавоноидов. Наибольший результат обнаружен у листьев боярышника точечного ($4,36 \pm 0,22\%$). При этом качественный состав флавоноидов листьев разных видов боярышника существенно различается. Листья некоторых североамериканских видов рода *Crataegus* L. на наш взгляд, содержат большое количество флавоноидов и их можно использованы в медицинской практике РФ.

Ключевые слова: боярышник, *Crataegus* L., цветки боярышника, гиперозид, спектрофотометрия.

Введение. Цветки и плоды различных видов рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные – *Rosaceae*) применяются для получения кардиотонических средств в Российской Федерации [1]. За рубежом находят применение также листья боярышника, заготовленные с цветками [2]. Причем если цветки боярышника разных видов обладают сходным химическим составом и содержат в качестве доминирующего флавоноида гиперозид, то листья разных видов боярышника сильно отличаются качественным химическим составом [4]. Так, для листьев боярышника кроваво-красного характерным является высокое содержание 2^{II}-О-рамнозид витексина, в то время как в листьях боярышника мягковатого доминирует гиперозид. Изучение фармакологической активности извлечений из листьев боярышника разных видов также показало существенные отличия. Например, для листьев боярышника кроваво-красного свойственна диуретическая активности, а листьям боярышника

мягковатого характерно антидепрессантное действие [3, 5]. Химический состав листьев некоторых видов боярышника, на наш взгляд, изучен в недостаточной степени. Особенно это касается культивируемых в нашей стране североамериканский видах, таких как *Crataegus arnoldiana* Sarg., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch), *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon., *Crataegus punctata* Jacq. (var. aurea) и *Crataegus Douglasii* Lindl. [2].

Цель исследования. Целью работы является сравнительный качественный и количественный анализ листьев некоторых культивируемых североамериканский видов рода боярышник.

Материалы и методы исследования. Листья *Crataegus arnoldiana* Sarg., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch), *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon., а также *Crataegus punctata* Jacq. (var. aurea) и *Crataegus Douglasii* Lindl. были собраны на территории Ботанического сада Самарского университета в мае 2023 года в период цветения растений. Все виды сырья были высушены на воздухе без доступа прямых солнечных лучей. Методом качественного и количественного анализа служила дифференциальная спектрофотометрия по методике, разработанной нами ранее для листьев боярышника кроваво-красного [3].

Результаты и обсуждение. Как показало наше исследование, что дифференциальные кривые поглощения извлечений из всех изучаемых видов боярышника имеют разные максимумы поглощения (рис. 1-5). Так, для извлечений из листьев боярышника точечного, боярышника крупноколючкового, а также боярышника вееровидного имеют максимумы в районе 392 нм. Это позволяет вести расчет суммы флавоноидов в листьях боярышника в пересчете на 2^{II}-О-рамнозид витексина. В случае извлечений из листьев боярышника Дегласа и боярышника Арнольда максимум находится в область 412 нм, что позволяет вести расчет содержания действующих веществ на гиперозид.

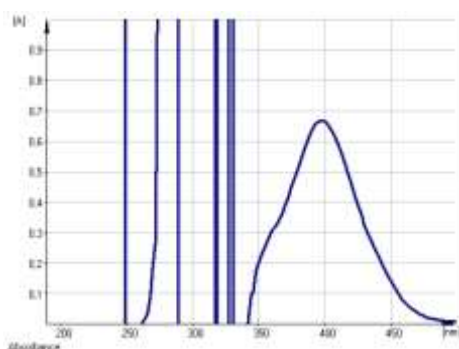


Рисунок 1 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из листьев *Crataegus punctata* Jacq. (var. aurea)

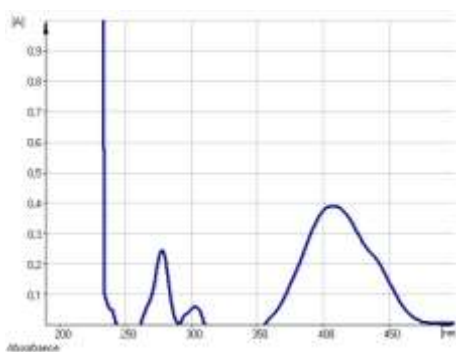


Рисунок 2 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из листьев *Crataegus Douglasii* Lindl.

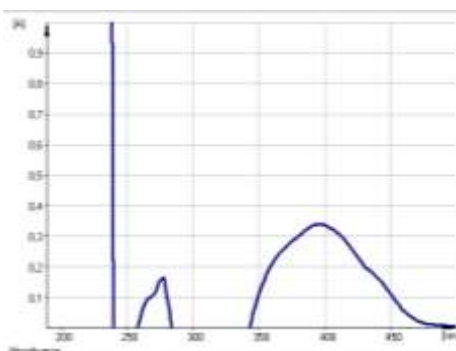


Рисунок 3 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из листьев *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon.

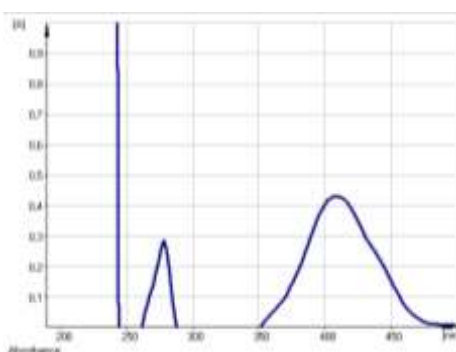


Рисунок 4 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из листьев *Crataegus arnoldiana* Sarg.

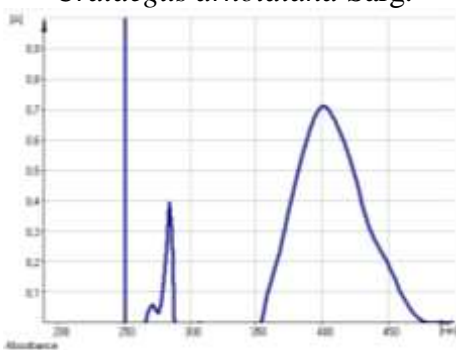


Рисунок 5 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из листьев *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch

Таблица 1- Содержание суммы флавоноидов в листьях некоторых культивируемых видах боярышника

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы флавоноидов в листьях боярышника, %
1.	<i>Crataegus punctata</i> Jacq. (var. aurea)	4,36±0,22% (в пересчете на 2 ^п -О-рамнозид витексина)
2.	<i>Crataegus Douglasii</i> Lindl.	1,76±0,09% (в пересчете на гиперозид)
3.	<i>Crataegus macracantha</i> Lodd. ex Loudon.	2,20±0,11% (в пересчете на 2 ^п -О-рамнозид витексина)
4.	<i>Crataegus arnoldiana</i> Sarg.	2,15±0,11% (в пересчете на гиперозид)
5.	<i>Crataegus flabellata</i> (Bosc ex Spach) K.Koch)	3,28±0,16% (в пересчете на 2 ^п -О-рамнозид витексина)

Заключение. Результаты количественного анализа листьев североамериканских боярышников представлены в таблице 1. Из нее следует, что. Листья некоторых североамериканских видов рода *Crataegus* L. являются, на наш взгляд, перспективными видом лекарственного растительного сырья для использования в медицинской практике РФ.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. – 872 с.
3. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. – Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.
4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.;М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – С. 191-197.
5. Трофимова, С.В. Изучение антиаритмической активности листьев *Crataegus sanguinea* (*Rosaceae*) / С.В. Трофимова, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, Н.Ж. Басченко, Т.А. Сапожникова, Р.Ю. Хисамутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 299-302.

Изучение содержания суммы флавоноидов в цветках некоторых культивируемых видов рода *Crataegus* L.

Андреев А.А., Авдеева Е.В., Стеняева В.В., Варина Н.Р.,
Трифонова П.В.

e-mail: andreevarkadii2@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Статья посвящена исследованию возможности использования в качестве сырья цветков некоторых североамериканских видов боярышника, которые культивируются на территории Российской Федерации. Цветки различных видов рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные – *Rosaceae*) применяются для получения кардиотонических средств. Как показало наше исследование, в цветках всех исследуемых боярышников отмечается высокое содержание флавоноидов (до $2,90 \pm 0,15\%$). Цветки некоторых североамериканских видов рода *Crataegus* L. являются, на наш взгляд, перспективными для заготовки лекарственного растительного сырья и использования в медицинской практике РФ.

Ключевые слова: боярышник, *Crataegus* L., цветки боярышника, гиперозид, спектрофотометрия.

Введение. Цветки различных видов рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. Розоцветные – *Rosaceae*) применяются для получения кардиотонических средств [1]. С этой целью в нашей стране используются 12 видов боярышника, только небольшая часть из них встречается на территории Российской Федерации в количествах, пригодных для промышленной заготовки [1]. Расширение сырьевой базы возможно за счет заготовки сырья от культивируемых видов рода *Crataegus* L., в частности, типичных для флоры Северной Америки, которые на протяжении многих лет успешно культивируются на территории нашей страны в качестве пищевых и декоративных растений. Среди наиболее популярных в культуре видов можно отметить *Crataegus submollis* Sarg., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch), *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon., *Crataegus punctata* Jacq. (var. *aurea*) и *Crataegus Douglasii* Lindl. [2].

Ведущей группой биологически активных соединений цветков боярышника являются флавоноиды, среди которых доминирует гиперозид. Гиперозид, по нашим данным, обладает антидепрессантным действием и диуретической активностью [3]. При этом химический состав сырья культивируемых боярышников изучен, на наш взгляд, не в полной мере.

Цель исследования. Целью работы является сравнительный качественный и количественный анализ цветков некоторых культивируемых североамериканских видов рода боярышник.

Материалы и методы. Цветки *Crataegus submollis* Sarg., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch), *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon., а также *Crataegus punctata* Jacq. (var. aurea) и *Crataegus Douglasii* Lindl. были собраны на территории Ботанического сада Самарского университета в мае 2023 года в период цветения растений. Все цветки были высушены на воздухе без доступа прямых солнечных лучей. Методом качественного анализа служила тонкослойная хроматография на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе растворителей хлороформ-этанол-вода в соотношении 26:16:3, с использованием раствора СО гиперозида и спектрофотометрия. В высушенных цветках проводилось исследование содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид методом дифференциальной спектрофотометрии по методике, разработанной нами ранее [3].

Результаты и обсуждение. Как показало наше исследование, проведенное методом тонкослойной хроматографии, в цветках всех исследуемых боярышников отмечается высокое содержание гиперозида. Это обстоятельство характерно и для цветков боярышников, типичных для Российской Федерации [4, 5]. Дифференциальные кривые поглощения извлечений из всех изучаемых видов боярышника имеют максимум в области 412 нм, что также указывает на наличие этого флавоноида (рис. 1-5).

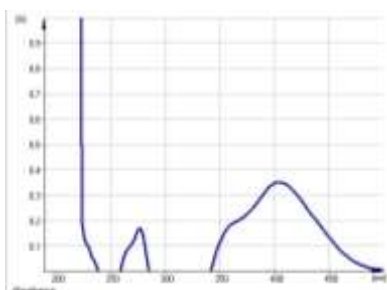


Рисунок 1 – Дифференциальная кривая поглощения извлечений УФ-спектра из цветков *Crataegus punctata* Jacq. (var. aurea)

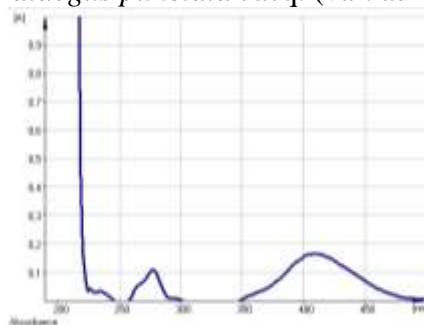


Рисунок 2 – Дифференциальная кривая поглощения извлечений УФ-спектра из цветков *Crataegus Douglasii* Lindl.

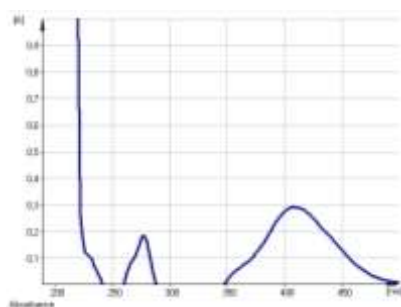


Рисунок 3 – Дифференциальная кривая поглощения извлечений УФ-спектра из цветков *Crataegus macracantha* Lodd. ex Loudon.

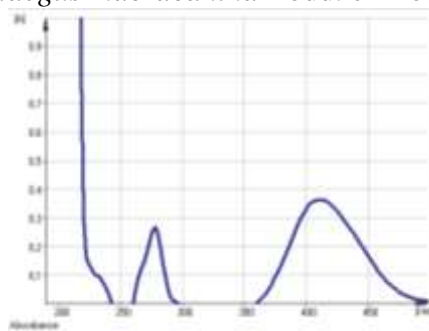


Рисунок 4 – Дифференциальная кривая поглощения извлечений УФ-спектра из цветков *Crataegus submollis* Sarg.

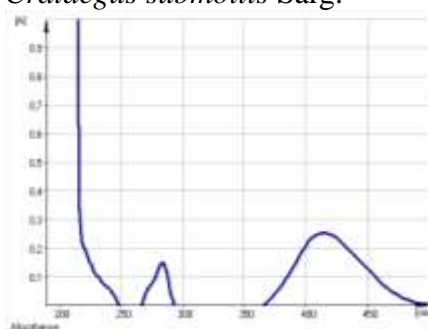


Рисунок 5 – Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из цветков *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch

Таблица 1- Содержание суммы флавоноидов в цветках некоторых культивируемых видах боярышника

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы флавоноидов в цветках боярышника в пересчете на гиперозид, %
1.	<i>Crataegus punctata</i> Jacq. (var. aurea)	2,90±0,15%
2.	<i>Crataegus Douglasii</i> Lindl.	1,84±0,09%
3.	<i>Crataegus macracantha</i> Lodd. ex Loudon.	2,43±0,12%
4.	<i>Crataegus submollis</i> Sarg.	2,46±0,12%
5.	<i>Crataegus flabellata</i> (Bosc ex Spach) K.Koch	2,13±0,11%

Заключение. Результаты количественного анализа цветков североамериканских боярышников представлены в таблице 1. Из нее следует, что наибольшее значение – 2,90% у боярышника точечного, а

самый низкий результат – 1,84% у боярышника Дугласа. Цветки некоторых североамериканских видов рода *Crataegus* L. являются, на наш взгляд, перспективными для заготовки лекарственного растительного сырья и использования в медицинской практике РФ.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. – 872 с.
3. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. – Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.
4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.;М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – С. 191-197.
5. Куркина, А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография / А.В. Куркина. - Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. - 290 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-149-153

УДК 615.322: 547.9 + 543.544

Содержание суммы флавоноидов в побегах боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного

Андреева Ю.А.

e-mail: andreevaaya@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Аннотация: Целью исследования явилось изучение содержания суммы флавоноидов в побегах боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.) и боярышника вееровидного (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch.), собранных в летние месяцы. Определено, что сумма флавоноидов в пересчете на 2^{II}-О-рамнозид витексина в побегах боярышника вееровидного лежит в пределах 1,70±0,09% – 1,85±0,09%. Следовательно, побеги боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного, срезанные во

время летней обрезки, могут быть использованы в качестве сырья для получения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *Crataegus sanguinea* Pall., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch.), побеги, флавоноиды, спектрофотометрия.

Введение. На основе цветков и плодов некоторых видов растений рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. *Rosaceae*) получают кардиотонические лекарственные препараты, которые успешно применяются в медицинской практике Российской Федерации [1]. За рубежом используют также цветки с листьями боярышника [2]. Наиболее распространенным видом для заготовки сырья на территории Российской Федерации является боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall.) [2]. При этом наиболее рациональным подходом для заготовки сырья является использование культивируемых растений. В культуре встречаются крупноплодные боярышники, родиной которых является Северная Америка. К ним, например, относится боярышник вееровидный (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch) [3]. Сочные плоды этого боярышника употребляют в пищу в свежем виде. Однако боярышник вееровидный не включен в Государственную фармакопею Российской Федерации как возможный источник лекарственного растительного сырья.

Боярышники представляют собой невысокие деревья или кустарники, которые отличаются быстрым ростом, поэтому выращивание этих растений в культуре всегда сопряжено с постоянной обрезкой ветвей растений [3]. Обрезку побегов может проводиться в целях формирования живых изгородей. При этом образуется большое количество фитомассы, которая является отходами. Особенно много побегов образуется при обрезке побегов в первую половину лета, во время интенсивного роста растений. Срезанные побеги представляют собой побеги (как молодые, так и одревесневшие) с листьями и незрелыми плодами [4].

Ведущей группой биологически активных соединений сырья боярышника являются флавоноиды [2]. Как было показано ранее, в листьях боярышника кроваво-красного доминирующим флавоноидом является 2^п-О-рамнозид витексин, а незрелые плоды содержат процианидины [3]. Отечественные и зарубежные ученые неоднократно указывают на возможность использования листьев различных растений рода боярышник в качестве сырья для получения новых эффективных лекарственных препаратов, обладающих кардиотонической и диуретической активностью [1, 3-5].

Цель исследования - изучение химического состава побегов боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного, получаемых при летней обрезке ветвей, с помощью метода спектрофотометрии.

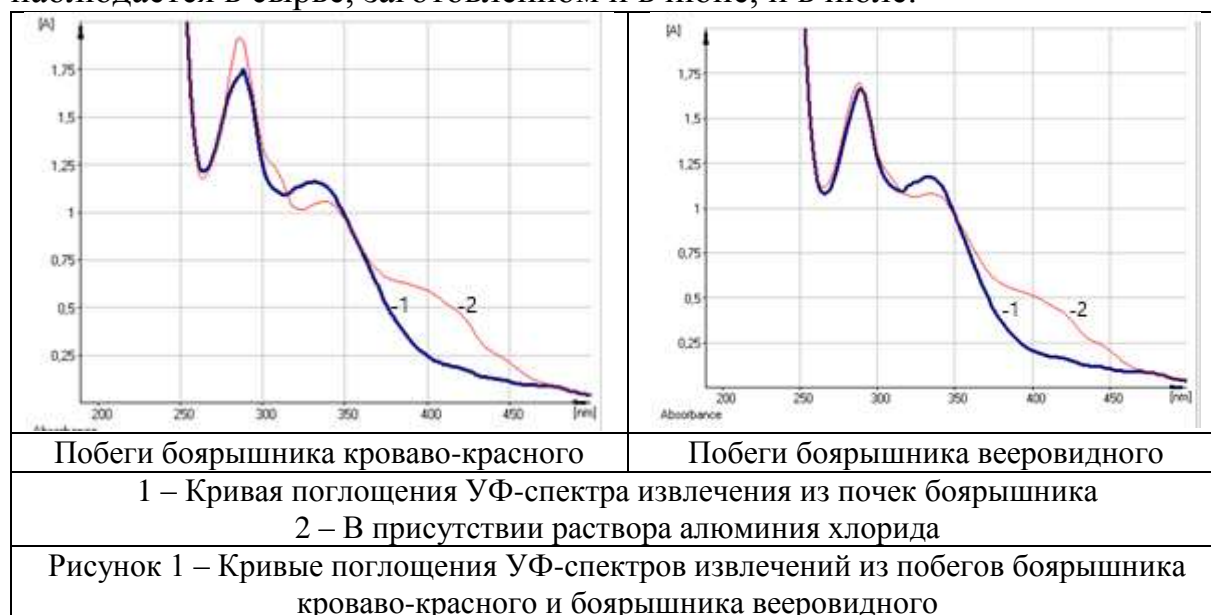
Материалы и методы. Побеги боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного были заготовлены в июне и июле 2023 года на

территории Ботанического сада Самарского университета. Оба вида сырья были высушены на воздухе без доступа прямых солнечных лучей.

Методом качественного и количественного анализа служила спектрофотометрия с применением спиртового раствора алюминия хлорида. Спирто-водные извлечения для анализа были получены по методикам, разработанным ранее для побегов боярышника кроваво-красного [3]. Расчет содержания суммы флавоноидов проводился в пересчете на 2^{II}-О-рамнозид витексина.

Результаты и их обсуждение. Собранные в летнее время побеги состоят из одревесневших и неодревесневших стеблей, листьев и незрелых плодов. Высушенные побеги перед анализом были измельчены до размера частиц 3 мм. Работу проводили путем сравнения побегов боярышника кроваво-красного, типичного для нашей страны и культивируемого в РФ боярышника вееровидного.

Рисунки 1 и 2 показывают, что извлечения из побегов обоих видов боярышника содержат флавоноиды в окисленной форме (рис. 1). Характер кривых поглощения обоих изучаемых видов боярышника очень похож. Дифференциальный максимум кривых поглощения на обоих электронных спектрах составляет 392 нм (рис. 2). Это позволяет проводить расчет суммы флавоноидов в пересчете на 2^{II}-О-рамнозид витексина. Содержание суммы флавоноидов в побегах отражено в таблице 1. Из нее следует, что содержание суммы флавоноидов в побегах боярышника вееровидного незначительно превышает содержание суммы флавоноидов в побегах боярышника кроваво-красного. Также можно отметить, что сумма флавоноидов в побегах боярышника обоих изучаемых видов, заготовленных в июне выше, чем в побегах, заготовленных в июле. Это наблюдается в сырье, заготовленном и в июне, и в июле.



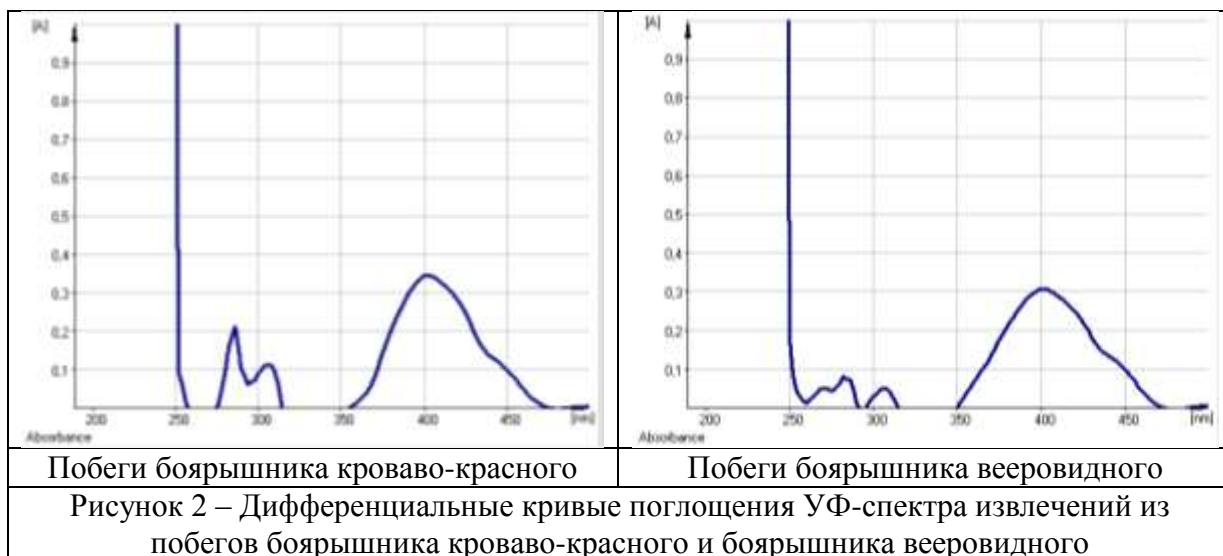


Таблица 1 - Содержание суммы флавоноидов в пересчете на 2^п-О-рамнозид витексина

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на 2 ^п -О-рамнозид витексина, %	
		Июнь	Июль
1.	Побеги боярышника кроваво-красного	1,78±0,09	1,54±0,08
2.	Побеги боярышника вееровидного	1,85±0,09	1,70±0,09

Заключение. Побеги боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного содержат флавоноиды, среди которых доминируют окисленные формы, взаимодействующие с раствором алюминия хлорида. Побеги боярышника вееровидного несколько превышают по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на 2^п-О-рамнозид витексина побеги боярышника кроваво-красного. Побеги боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного, заготовленные в летние месяцы, могут быть использованы в качестве сырья для получения лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. – Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.
3. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. – 872 с.

4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.;М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – С. 191-197.

5. Трофимова, С.В. Изучение антиаритмической активности листьев *Crataegus sanguinea* (Rosaceae) / С.В. Трофимова, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, Н.Ж. Басченко, Т.А. Сапожникова, Р.Ю. Хисамутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 299-302.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-153-156

УДК 615.322: 547.9 + 543.544

Динамика суммы флавоноидов в коре видов рода *Crataegus* L.

Андреева Ю.А.¹, Куркин В.А.¹, Егоров М.В.¹,

Розно С.А.², Рузаева И.В.²

e-mail: andreevaaya@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Аннотация: Цель исследования является изучение динамики флавоноидов коры боярышника. Исследование проводилось в сравнительном аспекте путем сравнения образцов коры кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), боярышника мягковатого (*Crataegus submollis* Sarg.) и боярышника вееровидного (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch). Образцы коры были собраны в весенний и летний период, совпадающий с периодом обрезки ветвей растения, а также периодом сбора для сырья «кора». Установлено, что кора боярышника всех трех изучаемых образцов содержит флавоноиды. Наиболее высокий уровень окисленных форм флавоноидов обнаружен в коре боярышника кроваво-красного, собранной до начала распускания почек, он составляет $2,50 \pm 0,11$ %.

Ключевые слова: *Crataegus sanguinea* Pall., *Crataegus submollis* Sarg., *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch.), кора, спектрофотометрия.

Введение. На основе сырья растений рода Боярышник (*Crataegus* L., сем. *Rosaceae*) получают кардиотонические лекарственные препараты, которые успешно применяются в медицинской практике Российской Федерации [1]. Наиболее распространенным видом на территории Российской Федерации является боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall.), который включен в Государственную фармакопею РФ XIV издания, в возможного источника для заготовки лекарственного

растительного сырья. При этом в культуре встречаются крупноплодные боярышники, родиной которых является Северная Америка, например, боярышник мягковатый (полумягкий) (*Crataegus submollis* Sarg.) и боярышник вееровидный (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch) [2]. Проведенные нами ранее исследования показали, что цветки, листья и плоды боярышника мягковатого и боярышника вееровидного содержат большое количество флавоноидов, превышая иногда содержание в аналогичных видах сырья у дикорастущих видах боярышника [3].

Ранней весной проводят санитарную обрезку и прореживание кроны боярышников. При этом получают одревесневшие побеги. В летний период проводят обрезку ветвей боярышника в целях формирования живых изгородей. Срезанные побеги представляют собой стебли (одревесневшие и недревесневшие) с листьями и незрелыми плодами. Таким образом в обоих случаях частью сырья является кора боярышника. В целях рационального использования срезанных побегов существует необходимость в изучении химического состава побегов и их частей с целью создания на их основе лекарственных препаратов. Также интерес представляет кора, собранная в период сокодвижения у растения, так как именно в этот период следует собирать сырье, представляющее собой коры, исходя из общих рекомендаций по сбору [4]. Следует отметить, что кора боярышников разных видов изучена, на наш взгляд в недостаточной степени [5].

Цель исследования - изучение динамики флавоноидов коры боярышника кроваво-красного, боярышника мягковатого и боярышника вееровидного.

Материалы и методы. Кора побегов боярышника кроваво-красного, боярышника мягковатого боярышника вееровидного были заготовлены весной и летом 2023 года на территории Ботанического сада Самарского университета. С целью получения сырья были срезаны побеги, после чего сразу отделялась кора от древесины. Кора была собрана с ветвей, собранных в период до распускания почек и начала сокодвижения (начало апреля), в период сокодвижения (конец апреля) и в июне. Во всех случаях была собрана кора с одревесневших побегов. Все виды сырья были высушены на воздухе без доступа прямых солнечных лучей.

Методом качественного и количественного анализа служила дифференциальная спектрофотометрия с применением спиртового раствора алюминия хлорида. Спирто-водные извлечения для анализа были получены по методикам, разработанным ранее для листьев боярышника [3]. Расчет содержания суммы флавоноидов проводился в пересчете на флавоноид 2^п-О-рамнозид витексина.

Результаты и их обсуждение. Дифференциальные кривые поглощения извлечений из коры боярышника кроваво-красного,

боярышника мягковатого боярышника вееровидного показывают наличие окисленных форм флавоноидов во всех трех случаях (рис. 1-3). Один из максимумов дифференциальных кривых поглощения у всех трех извлечений находится в районе 392 нм, что позволяет проводить расчет содержания суммы флавоноидов а пересчете на 2^п-О-рамнозид витексина, флавоноид типичный для листьев боярышника. Полученные результаты изложены в таблице 1.

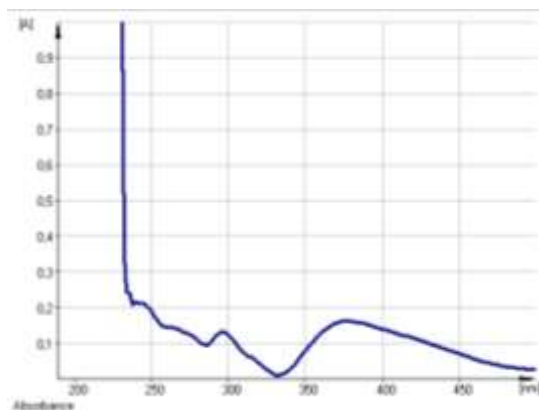


Рис. 1. Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из коры боярышника кроваво-красного

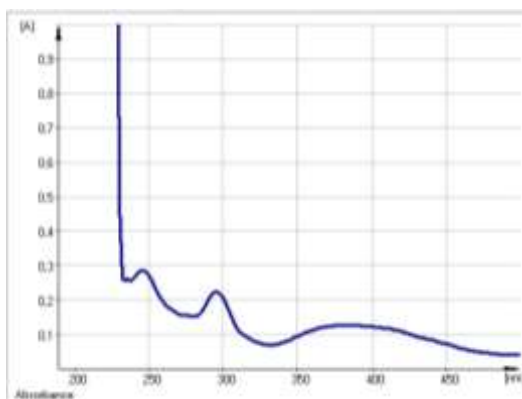


Рис. 2. Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из коры боярышника мягковатого

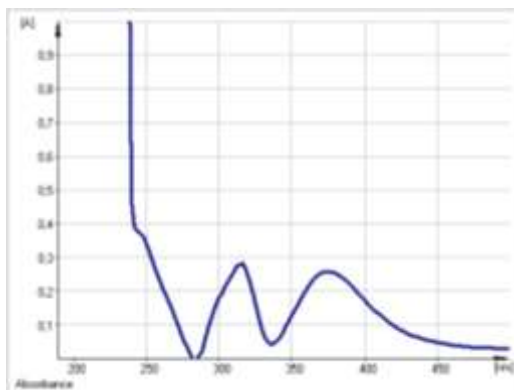


Рис. 3. Дифференциальная кривая поглощения УФ-спектра извлечений из коры боярышника вееровидного

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы флавоноидов в коре боярышника в пересчете на 2 ^п -О-рамнозид витексина, %		
		Период до распускания почек	Период сокодвижения	Середина лета
1.	Кора боярышника кроваво-красного	2,50±0,11	0,94±0,05%	0,92±0,05%
2.	Кора боярышника мягковатого	1,75±0,08	0,58±0,03%	0,31±0,02%
3.	Кора боярышника вееролистного	1,98±0,09	0,73±0,04%	1,01±0,05%

Заключение. Кора боярышника кроваво-красного, боярышника мягковатого боярышника вееролистного содержит, на наш взгляд, высокий уровень флавоноидов и может быть использована в составе побегов в качестве сырья для получения лекарственных препаратов. Следует отметить, что наиболее высокое содержание суммы окисленных флавоноидов обнаружено у коры боярышника кроваво-красного в период до распускания почек и составляет 2,50±0,11 %.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. – 872 с.
3. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. – Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.
4. Куркин, В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). - 4-е изд., перераб. и доп. / В.А. Куркин. - Самара: ООО «Офорт», ФГОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 2020. – 1278 с.
5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.;М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. – С. 191-197.

Разработка метода ТСХ-скрининга антитромбоцитарных препаратов: клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты для целей химико-токсикологического анализа

Аносова Л.С.¹, Агафонов А.М.¹, Ремезова И.П.²

e-mail: anosova.lyudmila_84@mail.ru

¹ФГБОУ ВО Донецкий государственный университет им. М. Горького
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ДНР, Россия)

²Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России (Пятигорск, Россия)

Аннотация: В статье приводится анализ таких антитромбоцитарных средств как клопидогрел и ацетилсалициловая кислота методом ТСХ. Учено, что клопидогрел метаболизируется до клопидогрель карбоновой кислоты, которая является также основной примесью лекарственного препарата и жестко контролируется нормативной документацией. Определено, что оптимальной системой для исследования данных веществ является хлороформ-ацетон (80:20). Подтверждающие системы можно рекомендовать для ТСХ скрининга клопидогрела и клопидогрель карбоновой кислоты, а также ацетилсалициловой кислоты при исследовании образцов биологического материала и внесении этих данных в общую база данных систем скрининга.

Ключевые слова: клопидогрел, метаболит, клопидогрель карбоновая кислота, ацетилсалициловая кислота, отравления, тонкослойная хроматография (ТСХ).

Введение.

Глобальной проблемой здравоохранения всех развитых стран [1,2] и эпидемией XXI века [1] являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) [2]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от патологии ССЗ умирает около 18 миллионов человек [3].

Среди ССЗ наиболее часто встречаются: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки (ишемическая болезнь сердца), острый ишемический инсульт [4], острая ишемия конечностей, гипертоническая болезнь, острый коронарный синдром [5].

Длительное применение антитромбоцитарных (антиагрегантных) препаратов (ААП) - один из действенных способов предотвращения неблагоприятных последствий при патологии ССЗ [5]. Согласно данным автора Пучирьян Н.Ф., наиболее часто применяемым ААП является ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел [6, 7]. Частота

назначаемости клопидогрела среди препаратов для лечения ССЗ составляет 69% [7].

Целью нашего исследование была разработка методики скрининга ААП с использованием хроматографии в тонком слое сорбента. Были исследованы ААП различных химических групп, некоторые из которых назначаются совместно в связи с различным механизмом фармакологического действия: препараты, нарушающие метаболизм арахидоновой кислоты, необратимо блокирующие ЦОГ-1 тромбоцитов: *ацетилсалициловая кислота* (Кардиомагнил, Тромбопол, Ацекардол, АСК-Кардио, Тромбостабил) и блокаторы аденозиндифосфатных рецепторов [8] *клопидогрел* (Клопидогрел, Зилт, Флюдер, Правикс, Плагрил) [8]. Сегодня являются весьма популярными комбинированные лекарственные препараты клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой: Плагрил А, Клопидогрел-АСК, Коплавикс [8].

Необходимо учесть, что основная часть адсорбируемого клопидогрела (от 85 до 90%) подвергается гидролизу до образования неактивного метаболита – клопидогрель карбоновой кислоты (SR 26334) [9]. Таким образом, «маркером» приема лекарственного препарата клопидогрел – является наличие клопидогрель карбоновой кислоты в биологическом материале. Данный метаболит контролируется в лекарственном препарате как примесь А [10].

Материалы и методы:

Для исследования использовали фармакопейную субстанцию - Клопидогрель бисульфат (далее по тексту Клопидогрел) субстанция-порошок, производитель: ЧАО «Фармак», с содержанием действующего вещества 99,31%. (серия LM2504208).

Клопидогрель карбоновая кислота (CLA) субстанция-порошок, производитель: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Индия, соответствует НТД (серия №: CLA1DKG92D).

Ацетилсалициловая кислота с содержанием действующего вещества 99,2%, производитель – SIGMA, соответствует ФС.2.1.0006.15 (серия № N2106)

Реактивы соответствовали квалификации «ЧДА»: кислота хлористоводородная (37 %) (Chimmed, Москва, Россия).

Хроматографическое исследование проводилось с использованием трех типов хроматографических пластин: (ВЭТСХ) производства Эстонии (размер 10x10 см), «Sorbfil» ПТСХ-ПВ с УФ-индикатором (размер 10x10 см), Alugram Sil G/UV254 фирмы Macherey-Nagel (Германия) (размер 10x10 см).

Готовили *стандартный хлороформный раствор клопидогрела* следующим образом: 50,0 мг клопидогреля бисульфата вносили в делительную воронку, растворяли в 10 мл воды очищенной, подщелачивали

10% раствором натрия гидроксида до pH = 9 и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл. Хлороформные слои объединяли и фильтровали через бумажный фильтр («красная лента») с 1 г натрия сульфата безводного в мерную колбу емкостью 50,0 мл, довели объем хлороформом до метки (стандартный хлороформный раствор, концентрация 1 мкг/мкл).

Готовили *стандартные метанольные растворы ацетилсалициловой и клопидогрель карбоновой кислот* следующим образом: 50,0 мг клопидогрель карбоновой кислоты вносили в мерную колбу емкостью 50,0 мл, растворяли в метаноле и довели объем раствора этим же растворителем до метки (стандартный метанольный раствор, концентрация 1 мкг/мкл).

На линию старта хроматографической пластины на расстоянии 2 см от края пластины наносили по 10 мкл 0,1% стандартных растворов исследуемых веществ. Длина пути пробега растворителей составляла 8 см.

Исследования проводили в 9 системах растворителей, среди которых системы 1 – 4 применяют в общем ТСХ-скрининге органических веществ, системы 5 – 9 признаны стандартными Международным комитетом по систематическому токсикологическому анализу Международной ассоциации судебных токсикологов. После достижения системами растворителей линии финиша пластины вынимали из камеры, высушивали при комнатной температуре и проявляли в УФ-свете, параами йода и реактивом Драгендорфа.

Результаты и обсуждение: Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 4. Значение величин Rf (n=3; P=0,95) в подвижных фазах, которые используются при токсикологических исследования

Препараты		клопидогрель	клопидогрель карбоновая кислота	ацетилсалициловая кислота	клопидогрель	клопидогрель карбоновая кислота	ацетилсалициловая кислота
		Хлороформ-диоксан-ацетон-раствор аммиака 25% (47,5:45:5:2,5) Система №1			Толуол-ацетон-этанол-25% раствор аммиака (45:45:7,5:2,5) Система №2		
R _f на пластинах:	Sorbfil ПТСХ-ПВ	0,95	0,78	0,05	0,98	0,82	0,09
	ВЭТСХ	0,91	0,75	0,08	0,95	0,78	0,06
	Alugram	0,88	0,70	0,00	0,90	0,73	0,00

Препараты		клопидогрель	клопидогрель карбоновая кислота	ацетилсалициловая кислота	клопидогрель	клопидогрель карбоновая кислота	ацетилсалициловая кислота
Окрашивание пятен после проявителя:	УФ-свет	салатов	зеленое	зеленое	салатов	зеленое	зеленое
	пары йода	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое
	реактив Драгендорфа	коричневое	коричневое	—	коричневое	коричневое	—
		Этилацетат-метанол-25% раствор аммиака (85:10:2,5) Система №3			Хлороформ- <i>n</i> -бутанол-25% раствор аммиака (70:40:5) Система №4		
R _f на пластинках:	Sorbfil ПТСХ-ПВ	0,95	0,78	0,05	0,95	0,79	0,03
	ВЭТСХ	0,94	0,76	0,03	0,92	0,75	0,09
	Alugram	0,98	0,72	0,00	0,89	0,72	0,00
Окрашивание пятен после проявителя:	УФ-свет	салатов	зеленое	зеленое	салатов	зеленое	зеленое
	пары йода	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое
	реактив Драгендорфа	коричневое	коричневое	—	коричневое	коричневое	—
		Хлороформ-ацетон (80:20) Система №5			Хлороформ-метанол (90:10) Система №6		
R _f на пластинках:	Sorbfil ПТСХ-ПВ	0,57	0,32	0,13	0,96	0,75	0,25
	ВЭТСХ	0,96	0,54	0,15	0,95	0,76	0,33
	Alugram	0,95	0,57	0,07	0,94	0,73	0,31
Окрашивание пятен после проявителя:	УФ-свет	салатов	зеленое	зеленое	салатов	зеленое	зеленое
	пары йода	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое
	реактив Драгендорфа	коричневое	коричневое	—	коричневое	коричневое	—
		Этилацетат-метанол-25% раствор аммиака (85:10:5) Система №7			Метанол- <i>n</i> -бутанол (60:40) Система №8		
R _f на пластинках:	Sorbfil ПТСХ-ПВ	0,88	0,80	0,37	0,97	0,75	0,79
	ВЭТСХ	0,91	0,76	0,16	0,97	0,75	0,77
	Alugram	0,95	0,75	0,12	0,91	0,72	0,79
Окрашивание пятен после проявителя:	УФ-свет	салатов	зеленое	зеленое	салатов	зеленое	зеленое
	пары йода	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое	коричневое
	реактив Драгендорфа	коричневое	коричневое	—	коричневое	коричневое	—
		Метанол-25% раствор аммиака (100:1,5) Система №9					
R _f на пластинках:	Sorbfil ПТСХ-ПВ	0,93	0,68	0,93			
	ВЭТСХ	0,88	0,70	0,88			
	Alugram	0,86	0,73	0,82			
Окрашивание пятен после проявителя:	УФ-свет	салатов	зеленое	зеленое			
	пары йода	коричневое	коричневое	коричневое			
	реактив Драгендорфа	коричневое	коричневое	—			

Как видно из табл. 1, с подвижных фаз, рекомендованные ТИАФТ, по значениям хроматографической подвижности пригодными для идентификации выявились следующие хроматографические системы с подвижной фазой № 5 (хлороформ: ацетон (80:20)) на пластинах Sorbfil ПТСХ-ПВ.

При проявление пятен на хроматографических пластинах, отличить клопидогрел от его метаболита позволяет обработка пятен реактивом FPN (высококочувствительный реактив, используемый для обнаружения производных фенотиазина) (пятна клопидогрела не проявляются, пятно клопидогрель карбоновой кислоты окрашивается в фиолетовый цвет, предел обнаружения 0,1 мкг в пробе) и гидроксамовой пробой (пятно клопидогрель карбоновой кислоты не проявляется данным реактивом, пятно клопидогрела окрашивается в фиолетовый цвет с пределом обнаружения 0,1 мкг в пробе) [11].

Заключение. Подтверждающие системы можно рекомендовать для ТСХ скрининга клопидогрела и клопидогрель карбоновой кислоты, а также ацетилсалициловой кислоты при исследовании образцов биологического материала и внесении этих данных в общую база данных систем скрининга.

Список литературы

1. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
2. Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиологический вестник. 2021;16(1):5–9. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160115>.
3. World Health Organization. Global Health Estimates. Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. // Global Health Estimates Technical Paper. – 2017.
4. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation / V. J. Nijenhuis et al. N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, № 18. P. 1696–1707. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915152> (Date of access: .12.08.2023).
5. Meta-analysis of clopidogrel pretreatment in acute coronary syndrome patients undergoing invasive strategy / R. Nairooz et al. International Journal of Cardiology. 2017. Vol. 229, № 15. P. 82–89.
6. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation / J. Brouwer et al. N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, № 15. P. 1447–1457. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2017815> (Date of access: 12.08.2023).

7. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антиромбоцитарной терапии в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(1): 107-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115>.

8. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 01.08.2023).

9. Е.З. Голухова, М.В. Григорян, М.Н. Рябинина. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. //Креативная кардиология. 2014. №3. С. 39-52.

10. С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич, А.В. Каплин. Сравнительная оценка содержания примесей в лекарственных средствах, содержащих клопидогреля бисульфат. Вестник фармации, №2 (64), 2014, с. 50-58.

11. Аносова Л.С. Разработка условий аналитической диагностики отравлений клопидогрелом. Фармация, 2022; 71 (6): 12–18. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-06-02>.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-162-165

УДК 615.03

Исследование фармакокинетики лекарственных средств, производных аконита белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch) и аконита северного (*Aconitum septentrionale* Koelle)

Арчакова О.А., Комаров Т.Н., Шохин И.Е., Багаева Н.С.

o.archakova@cpha.ru

Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики»

Аннотация: Целью исследования являлась разработка и валидация методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека для изучения фармакокинетики препарата лаппаконитина гидробромида, таблетки пролонгированного действия 25 мг.

Ключевые слова: лаппаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, хроматография, фармакокинетика

Введение. Лаппаконитин является дитерпеновым алкалоидом, который получают из травы аконита белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch) и корней и корневищ аконита северного (*Aconitum septentrionale* Koelle) семейства лютиковых – *Ranunculaceae* [1]. Данное лекарственное

средство активно используется в клинической практике для терапии фибрилляции предсердий [2]. При приеме препаратов лаппаконитина гидробромида в организме человека образуется N-дезацетиллаппаконитин, который также проявляет фармакологическую активность [3].

В связи с недостаточной изученностью фармакокинетики данного лекарственного средства существуют трудности с подбором необходимой дозировки в сочетании с высокой вероятностью развития серьезных нежелательных явлений [2]. Поэтому является актуальным разработать и валидировать методику определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина для последующего изучения фармакокинетики препаратов лаппаконитина гидробромида.

Цель исследования – разработать и валидировать методику определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) для изучения фармакокинетики лекарственного препарата лаппаконитина гидробромида.

Материалы и методы. Исследование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR в сочетании с тандемным масс-селективным детектором LCMS-8040 (Shimadzu, Япония). В качестве неподвижной фазы была использована хроматографическая колонка YMC-Pack Pro C18, 100 x 2,0 мм, 3 мкм. В качестве элюента А подвижной фазы был использован 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде с добавлением 0,08 % аммиака (по объёму), в качестве элюента В – 0,1 % муравьиной кислоты в метаноле с прибавлением 0,08 % аммиака (по объёму). Элюирование анализируемых веществ проводилось в градиентном режиме. В качестве пробоподготовки использовалось осаждение ацетонитрилом.

Результаты и их обсуждение. Разработка методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина начиналась с подбора условий детектирования. Были подобраны прекурсор-ионы, дочерние ионы, а также напряжения в оптической системе детектора для достижения интенсивных сигналов. Далее были подобраны условия хроматографического разделения для достижения эффективного разделения аналитов с компонентами матрицы. В качестве внутреннего стандарта использовали тримебутин.

Разработанная методика была валидирована в аналитических диапазонах 0,50 – 50,00 нг/мл для лаппаконитина и 0,50 – 100,00 нг/мл для N-дезацетиллаппаконитина. Основные результаты валидации методики приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты валидации методики определения лаппаконитина (ЛАП) и N-дезацетиллаппаконитина (N-ДЕЗЛАП)

Валидационный параметр	Результаты
Селективность	Сигналы на хроматограммах образцов интактной плазмы крови, соответствующие сигналам анализируемых веществ, отсутствовали.
Эффект матрицы	Значения коэффициента вариации фактора матрицы, нормализованного по внутреннему стандарту, не превышали 11,87 % для ЛАП и 9,35 % для N-ДЕЗЛАП.
Степень извлечения	Значения относительного стандартного отклонения не превышали 14,20 % для ЛАП и 11,61 % для N-ДЕЗЛАП.
Калибровочная кривая	Значения относительной погрешности находились в диапазонах от -10,33 % до 13,40 % для ЛАП и от -12,90 % до 10,08 % для N-ДЕЗЛАП.
Точность	Значения относительной погрешности находились в диапазонах от -9,60 % до 4,40 % для ЛАП и от -9,82 % до 0,00 % для N-ДЕЗЛАП.
Прецизионность	Значения относительного стандартного отклонения не превышали 7,53 % для ЛАП и 8,12 % для N-ДЕЗЛАП.
Перенос пробы	Сигналы на хроматограммах образцов интактной плазмы крови, соответствующие сигналам анализируемых веществ, отсутствовали.
Стабильность	Значения относительной погрешности находились в диапазонах от -14,67 % до 5,90 % для ЛАП и от -14,67 % до -0,67 % для N-ДЕЗЛАП.

С использованием разработанной и валидированной методики был проведен анализ образцов от добровольцев, участвовавших в исследовании фармакокинетики препарата лаппаконитина гидробромида, таблетки пролонгированного действия 25 мг. Впоследствии на основании полученных концентраций был произведен расчет фармакокинетических параметров (таблица 2).

Таблица 2 – Рассчитанные фармакокинетические параметры лаппаконитина (ЛАП) и N-дезацетиллаппаконитина (N-ДЕЗЛАП)

Фармакокинетический параметр	ЛАП	N-ДЕЗЛАП
Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), нг/мл	5,09 ± 4,07	11,66 ± 6,21
Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}), часы	4,43 ± 3,54	4,04 ± 2,18
Площадь под кривой «концентрация – время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), нг*ч/мл	42,96 ± 34,48	167,42 ± 114,41
Площадь под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), нг*ч/мл	71,24 ± 43,20	189,42 ± 114,41
Период полувыведения ($T_{1/2}$), часы	8,21 ± 5,13	9,04 ± 2,57
Среднее время удержания препарата в организме (MRT), часы	14,03 ± 6,35	15,39 ± 3,36

Заключение. Проведена разработка и валидация методики определения лаппаконитина и его метаболита в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС-МС. На основании данной методики был проведен аналитический этап исследования и последующий расчет фармакокинетических параметров. Полученные фармакокинетические данные в сочетании с детальным изучением фармакодинамики обеспечат эффективную и безопасную терапию фибрилляции предсердий препаратом лаппаконитина гидробромида, таблетки пролонгированного действия 25 мг.

Список литературы

1. Патент № 2513580 Российская Федерация, МПК А61К 31/439 (2006.01), А61К 36/71 (2006.01), А61К 47/38 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), А61К 47/04 (2006.01), А61Р 9/06 (2006.01). Средство для лечения аритмии : № 2013104239/15 : заявл. 01.02.2013 : опубл. 20.04.2014/ Самородов В. В.; заявитель Закрытое акционерное общество "Фармцентр ВИЛАР". – 10 с. : ил. – Текст : непосредственный.

2. Эрлих А. Д. Изучение доказательной базы использования лаппаконитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий //Кардиология. – 2016. – Т. 56. – №. 3. – С. 48-53.

3. Арчакова О. А. и др. Определение лаппаконитина, дитерпенового алкалоида, получаемого из растений *Aconitum leucostomum*, и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови и в цельной крови человека //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – №. 3. – С. 105-113.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-165-169

УДК 615.322:547.913

Терпеноиды и фенольные соединения растений *Perovskia angustifolia* и *Perovskia botschantzevii*

Аскарова О.К.¹, Ганиев А.А.², Бобакулов Х.М.², Ботиров Э.Х.²
e-mail: botirov-nepi@mail.ru

¹Наманганский инженерно-технологический институт Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан

²Институт химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан

Аннотация: Целью исследования являлось изучение терпеноидов и фенольных соединений надземных частей *Perovskia angustifolia* и *Perovskia botschantzevii*. Изучены составы эфирных масел вышеуказанных растений, определены их доминирующие компоненты. Надземные части изученных растений предложены в качестве богатого природного источника 1,8-цинеола. Из этанольного экстракта *Perovskia angustifolia*

выделены и идентифицированы две фенолкарбоновые кислоты и восемь флавоноидов.

Ключевые слова: *Perovskija angustifolia*, *Perovskia botschantzevii*, *Lamiaceae*, эфирные масла, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды.

Введение. Род *Perovskia* Kar принадлежит к семейству яснотковых (*Lamiaceae*) и в нем всего 9 видов, большинство из которых дико произрастают в горных районах в Юго-Западной и Центральной Азии, отсюда ареал этих растений тянется через Афганистан и Северный Иран до Пакистана и Северной Индии [1-3]. На территории Узбекистана произрастают четыре вида растений данного рода [2].

Представители рода *Perovskia* декоративные полукустарники, обладающие фитонцидными свойствами благодаря наличию в надземной массе эфирных масел [1]. Растения этого рода хорошие красильные и эфиромасличные растения, почти не поражающиеся вредителями и болезнями, так как эфирные масла, выделяемые железками растений, обладают инсектицидными свойствами и отпугивают вредителей.

Perovskija angustifolia Kudr. произрастает в Ташкентской, Самаркандской, Сурхандарьинской областях и в Ферганской долине Республики Узбекистан, является медоносом и перганосом [2]. Отвар листьев используют как антигельминтное средство, настой и настойка оказывают антибактериальное, ранозаживляющее действие, кратковременно снижают артериальное давление, учащают ритм сокращений сердца [3]. Экстракт листьев обладает противоглистной активностью и используется при кожных заболеваниях, расстройствах желудка и как мочегонное средство.

Perovskia botschantzevii Kovalevsk. & Koczka – полукустарник, произрастающий на каменистых склонах, галечниках, долинах рек Киргизии, Узбекистана, Таджикистана, Афганистана [3]. Лекарственное, эфиромасличное, красильное и медоносное растение, химический состав которого ранее не был изучен.

Цель исследования. С целью поиска биологически активных соединений нами изучены составы эфирных масел и фенольных соединений надземных частей *P. angustifolia* и *P. botschantzevii*, собранных в период цветения на территории Республики Узбекистан.

Материалы и методы. Выделение эфирного масла из измельченной воздушно-сухой наземной части растения осуществляли методом гидродистилляции при атмосферном давлении, дистиллят отбирали в течение 3 ч. Эфирные масла из дистиллята выделяли экстракцией дихлорметаном. Растворитель отгоняли, эфирные масла сушили безводным сульфатом натрия.

Качественные и количественные составы эфирных масел определяли на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975C inert MSD/7890A GC.

Разделение компонентов смеси проводили на кварцевой капиллярной колонке Agilent HP-INNOWax (30 м × 250 мкм × 0.25 мкм)

Результаты и их обсуждение. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) в составе эфирного масла *P. angustifolia* идентифицировано 57 соединений, что составляет 94.0 % от общего количества эфирного масла. Доминирующими компонентами эфирного масла является 1,8-цинеол (24.2%), камфора (8.6%), эндо-борнеол (7.3%), борнилацетат (6.2%), кариофиллен (4.4%), α-гумулен (4.1%), δ-кадинен (3.8%), *m*-цимен (3.5%), γ-терпинен (3.4%), Δ-3-карен (3.2%).

В составе эфирного масла надземной части *Perovskia botschantzevii* вышеуказанным методом идентифицировано 43 соединения, что составляет 98.5 от общего количества эфирного масла. Главными компонентами эфирного масла являются 1,8-цинеол (34.8%), борнилацетат (12.3%), аллоарома-дендрен (5.5%), эндо-борнеол (5.4%), Δ-3-карен (5.3%), β-кариофиллен (5.2%), *o*-цимен (4.9%), камфора (4.1%) и другие соединения.

1,8-Цинеол (эвкалиптол) относится к бициклическим монотерпенам и проявляет противовоспалительные, анальгетические, антиоксидантные свойства, обладает умеренно выраженной антиэкссудативной и цитотоксической активностью. Его используют при хронических и воспалительных респираторных заболеваниях, астме и сенной лихорадке [4]. 1,8-Цинеол также применяют в медицине в составе антисептических, отхаркивающих средств и зубных паст.

Надземные части *P. angustifolia* и *P. botschantzevii* могут служить богатыми природными источниками 1,8-цинеола.

Для исследования антибактериальных и противогрибковых свойств эфирных масел *P. botschantzevii* использовали модифицированный метод диффузии на агаре. В качестве тест культур были использованы грамположительные бактерии – *Bacillus subtilis* (RKMUZ – 5), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); грамотрицательные бактерии – *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUZ – 221) и один грибковый штамм *Candida albicans* (RKMUZ – 247). Результаты *in vitro* скрининга показали, что наиболее чувствительным к воздействию эфирного масла оказались грамположительные бактерии *Bacillus subtilis* (12.04±0.10 мм) и *Staphylococcus aureus* (11.08±0.12 мм).

Из различных фракций 70%-ного этанольного экстракта надземной части *P. angustifolia* хроматографированием на колонках с силикагелем и сефадексом LH-20 выделили две фенолкарбоновые кислоты и восемь флавоноидов.

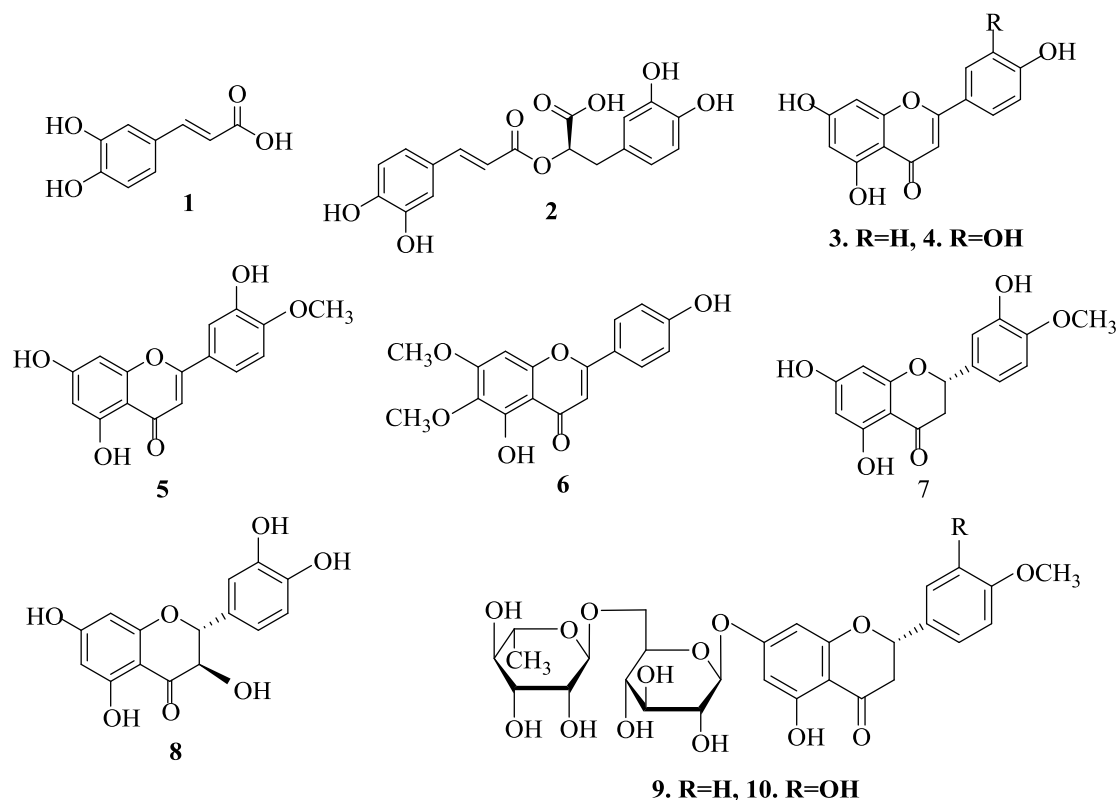


Рис. 1. Структурные формулы фенолкарбоновых кислот и флавоноидов

Идентификацию выделенных соединений проводили изучением их спектральных данных УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C , а также экспериментов HSQC и HMBC с последующим сопоставлением с литературными сведениями.

Фенолкарбоновые кислоты идентифицированы с кофейной (1) и розмариновой (2) кислотами [5,6], флавоноиды отождествляли с апигенином (3), лютеолином (4), диосметином (5), цирсимаритином (6), гесперетином (7), таксифолином (8), (2S)-неопонцирином (9) и гесперидином (10) [6-9].

С целью установления пространственного строения и абсолютной конфигурации флавоноида 7 проведен PCA его кристаллов. Соединение 7, имеющий единственный хиральный центр C-2, оказался (S)-гесперетином.

Согласно литературным и нашим данным выделенные фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противодиабетическими, противоопухолевыми, капилляропротекторными, кардиопротекторными и гепатопротекторными свойствами [10].

Заключение. Методом ГХ-МС изучены компонентные составы эфирных масел надземных частей *P. angustifolia* и *P. botschanzevii*. Доминирующим компонентом эфирных масел изученных растений является 1,8-цинеол. Эфирное масло *P. botschanzevii* проявляет заметный антимикробный эффект по отношению тест штаммов грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Из надземной части *P. angustifolia* выделены и идентифицированы кофейная и розмариновая кислоты,

флавоноиды апигенин, лютеолин, диосметин, цирсимаритин, гесперетин, таксифолин, (2S)-неопонцирин и гесперидин.

Список литературы

1. Mohammadhosseini M., Venditti A., Akbarzadeh A. The genus *Perovskia* Kar.: ethnobotany, chemotaxonomy and phytochemistry: a review. // *Toxin Reviews*. -2019. – Vol. 40. №. 4. – Pp. 484-505.
2. Ковалевская С.С. Род *Perovskia*. В кн.: Определитель растений Средней Азии. Том IX. -Т.: Фан, Уз ССР, -1987. - С.151-155.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Hippuridaceae-Lobeliaceae*. Санкт-Петербург: Наука. -1991.- С. 63-65.
4. Cai Z.M., Peng J.Q., Chen Y., Tao L., Zhang Y.Y., Fu L.Y., Long Q.D., Shen X.C. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. // *Asian Nat Prod Res*. -2021. -Vol. 23 (10).- Pp. 938-954
5. Perveen Sh., Khan Sh.B., Malik A., Tareen R.B., Nawaz S.A., Choudhary M.I. Phenolic constituents from *Perovskia atriplicifolia*. // *Natur Prod Research*. -2006. – Vol. 4. – Pp. 347–353.
6. Khaliq S., Volk F.J., Frahm A.W. Phytochemical investigation of *Perovskia abrotanoides*. // *Planta Medica*.- 2007. –Vol. 73. №. 1. –Pp. 77-83.
7. Natural compounds. Flavonoids. Plant Sources, Structure and Properties. Editors: S. S.Azimova, V. I. Vinogradova. New York: Springer. -2013. 661 p.
8. Turghun Ch., Bobakulov Kh.M., Bakri M., Aisa H.A. Flavonoids from leaves of *Nitraria sibirica*. // *Chem. Nat. Compd.*, –2019. – Vol. 55. – Pp. 1156-1158.
9. Buckingham J., Ranjit V., Munasinghe N. Dictionary of Flavonoids. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. -2015. -Pp. 623–624.
10. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. //Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook. -2013. 310 с.

**Влияние УФ-облучения на связывание бычьего сывороточного
альбумина
с бензилпенициллином**

Башарина О.В., Секретарева У.С., Котова А.О., Якушенко И.В.,
Артюхов В.Г.

e-mail: utsimmerman@gmail.com

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования явилось изучение влияния УФ-облучения на связывание бычьего сывороточного альбумина (БСА) с бензилпенициллина натриевой солью (БП) с помощью анализа спектров поглощения белковых растворов. Исследованы спектры поглощения растворов нативного и облученного альбумина в присутствии БП. Добавление к раствору БСА антибиотика приводит к изменению конформации белка вследствие связывания с лекарственным препаратом, на это указывает повышение оптической плотности и смещение промежуточных максимумов. Предполагается, что взаимодействие БСА с БП приводит к изменению микроокружения фенилаланина, то есть данный аминокислотный остаток играет важную роль в связывании антибиотика. При взаимодействии облученного БСА с БП оптическая плотность в полосе поглощения белка увеличивается пропорционально дозе облучения, что указывает на повышение связывания УФ-облученного альбумина с лигандом.

Ключевые слова: бычий сывороточный альбумин, бензилпенициллина натриевая соль, спектры поглощения, УФ-облучение.

Введение. Спектральные методы широко применяются для оценки качества как лекарственных веществ, так и изготовленных из них препаратов [1].

Многие лекарственные препараты обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбумину. Связывание с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный препарат проходит через мембраны. Вещество, находящееся в комплексе с белком, лишено специфической активности. Свободная и связанная части препарата находятся в состоянии динамического равновесия. Иногда они накапливаются в тканях в больших концентрациях, чем можно было бы ожидать, исходя из диффузионного равновесия. Этот эффект зависит от связывания лекарственного препарата с внутриклеточными компонентами и

его распределения в ткани [2]. В то же время известно, что беталактамы (пенициллины) в крови связываются с мембранными транспортными белками, благодаря чему могут выполнять свои функции. При ассоциации пенициллина с молекулой белка происходит обратимое изменение конформации последнего [3].

При действии различных физико-химических факторов, в том числе УФ-света, происходит нарушение конформации белка, вследствие чего изменяется его функциональная активность. Известно, что фототерапия достаточно широко применяется в медицине, в частности, УФ-облучение крови назначают при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В этой связи представляется важным исследовать действие УФ-облучения на структурно-функциональные свойства белковых молекул.

Цель исследования – изучение влияния УФ-облучения на связывание молекулы бычьего сывороточного альбумина с бензилпенициллина натриевой солью.

Материалы и методы. В качестве объектов выступали растворы бычьего сывороточного альбумина (Sigma, $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л в 0.1 моль/л Na-фосфатном буфере, pH 7.4), а также бензилпенициллина натриевая соль (БиоФармГарант, Россия) в конечной концентрации $1,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Растворы БСА (2 мл) облучали УФ-светом с помощью облучателя Bio-Link-BLX (Vilber Lourmat, Франция) при длине волны $\lambda_{\max} = 254$ нм в дозах 755, 1510, 3020 Дж/м². Интенсивность облучения 1 лампы из 6 - 0,3 Дж/(см²·мин).

Спектры поглощения растворов регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC («Shimadzu», Япония) в диапазоне длин волн от 240 до 400 нм, спектральная ширина щели 0.2 нм, шаг сканирования 0.2 нм, скорость сканирования соответствовала режиму Slow. Измерения были проведены в стандартной кварцевой кювете с длиной оптического пути 10 мм.

С целью снижения случайных ошибок фотометрических измерений, обусловленных тепловым шумом фотодетектора, спектры поглощения сглаживались и интерполировались кубическими сплайнами. Сглаживание производилось в Spline toolbox пакета Matlab с помощью сглаживающего сплайна 4-го порядка, параметр сглаживания ~ 0.67 . Увеличение разрешения в спектрах поглощения образцов достигалось вычислением второй производной.

Необходимые расчеты выполнены с помощью программных средств UVProbe (Shimadzu, Япония), пакета Matlab и Microsoft Excel (Microsoft, США).

Отличия в контрольных и опытных сериях экспериментов анализировали с помощью метода попарных сравнений, используя t-критерий Стьюдента при уровне значимости < 5 %.

Результаты и обсуждение. Была проведена серия экспериментов по изучению влияния УФ-света на связывание сывороточного альбумина с бензилпенициллином. Спектры поглощения БСА и БП приведены на рисунке 1. Видно, что в области максимума и длинноволнового плеча полосы поглощения альбумина бензилпенициллин не поглощает свет, но добавление БП к альбумину приводит к повышению оптической плотности белкового раствора. Такое изменение спектральных свойств БСА может свидетельствовать об изменении конформации белка при его связывании с низкомолекулярным лигандом.

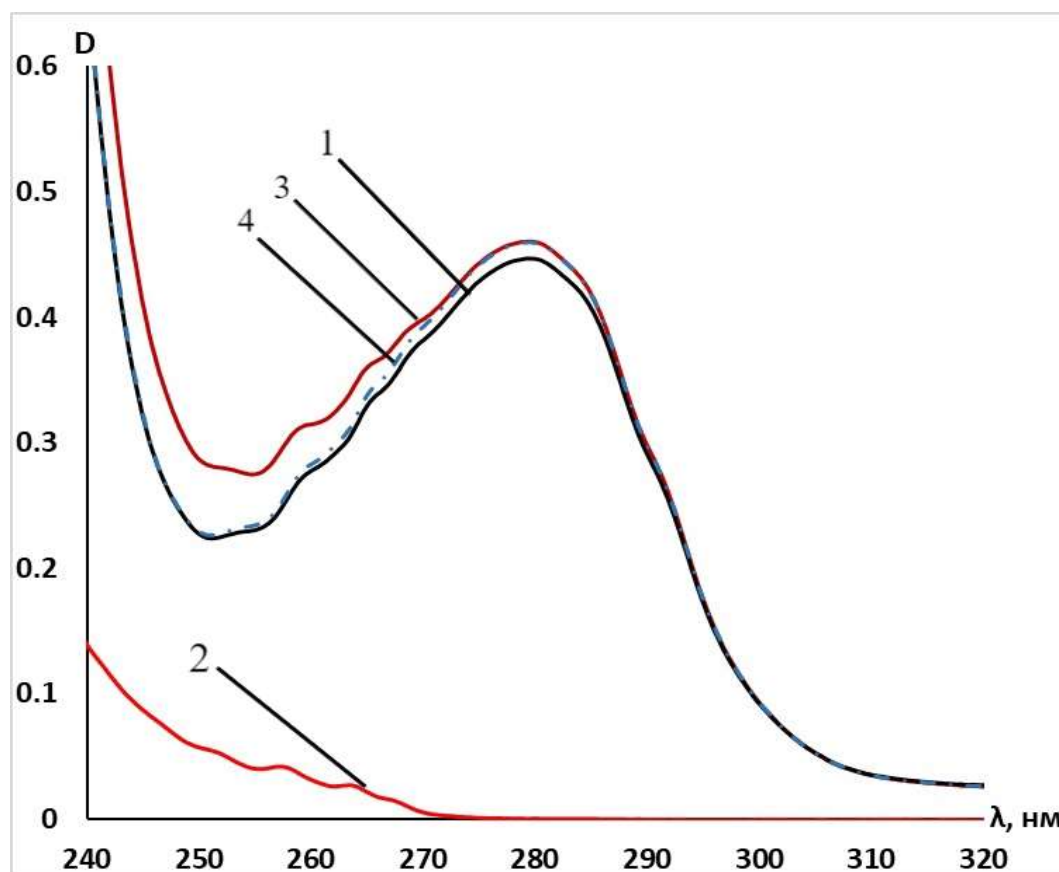


Рисунок 1 – Спектры поглощения нативного альбумина и альбумина с добавлением бензилпенициллина натриевой соли. Обозначения: 1 – нативный альбумин; 2 – БП; 3 – БСА+БП; 4 – дифференциальный спектр между комплексом БСА+БП и БП

Известно, что при УФ-облучении молекула альбумина разворачивается [4], поэтому спектры поглощения фотомодифицированных растворов БСА имеют более высокую оптическую плотность во всем исследуемом оптическом диапазоне. При этом не происходит образования фотопродуктов ароматических аминокислот, так как не происходит сдвига длин волн электронных переходов в радикалах данных аминокислот.

При добавлении БП к УФ-облученным в разных дозах растворам БСА выявлено повышение оптической плотности (рисунок 2), причем это

повышение является дозозависимым. Так, при облучении БСА в дозе 1510 Дж/м² происходит повышение оптической плотности БСА+БП в максимуме поглощения ($\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ нм}$) относительно облученного белка на 9 %, а воздействие УФ-света в дозе 3020 Дж/м² приводит к повышению оптической плотности уже на 22 % (рисунок 3).

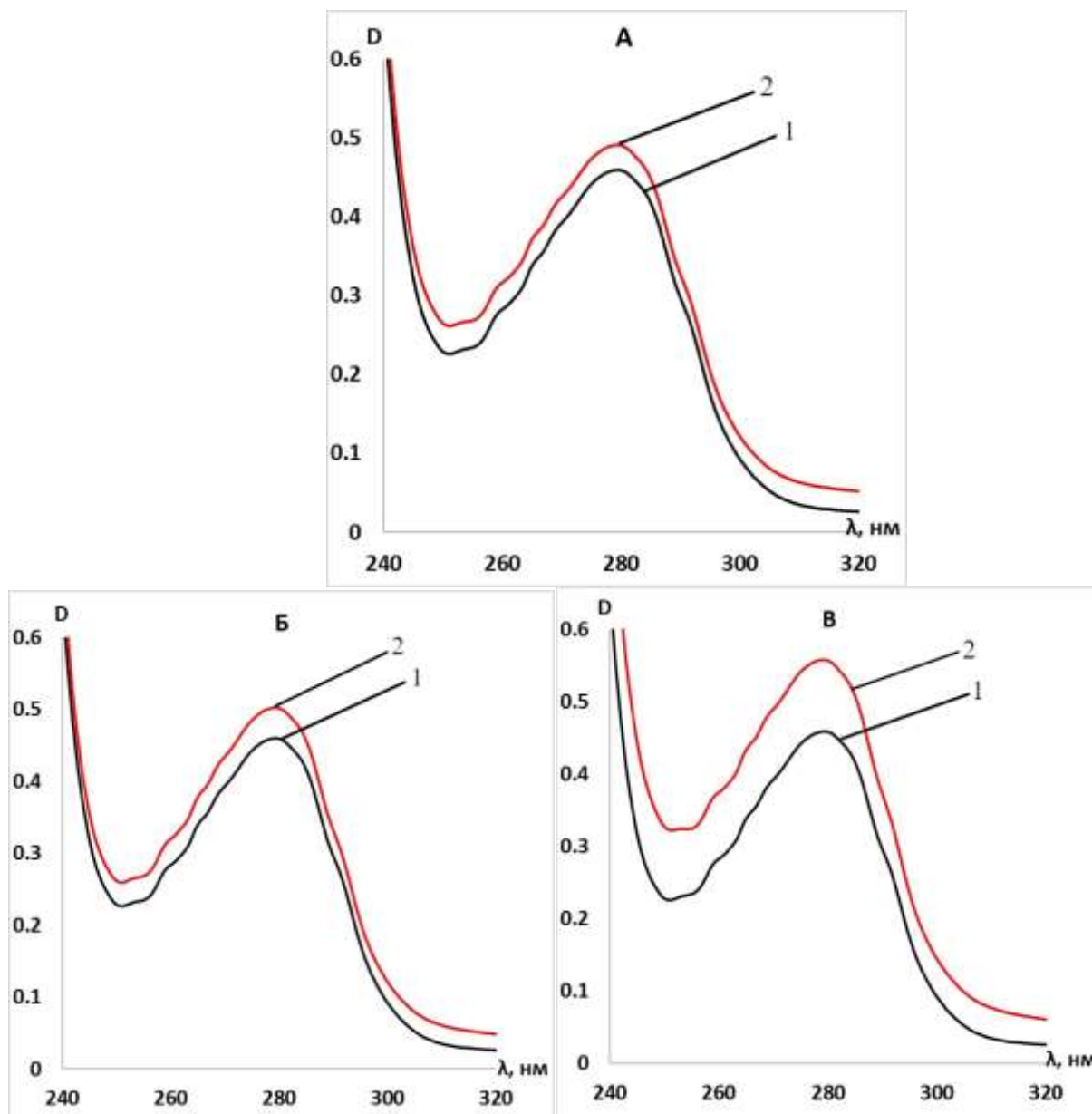


Рисунок 2 – Дифференциальные спектры поглощения УФ-модифицированных растворов БСА с БП (с учетом вклада БП). Обозначения: воздействие УФ-света в дозах: А – 755 Дж/м²; Б – 1510 Дж/м²; В – 3020 Дж/м²; 1 – нативный БСА+ БП; 2 – УФ-модифицированный БСА + БП

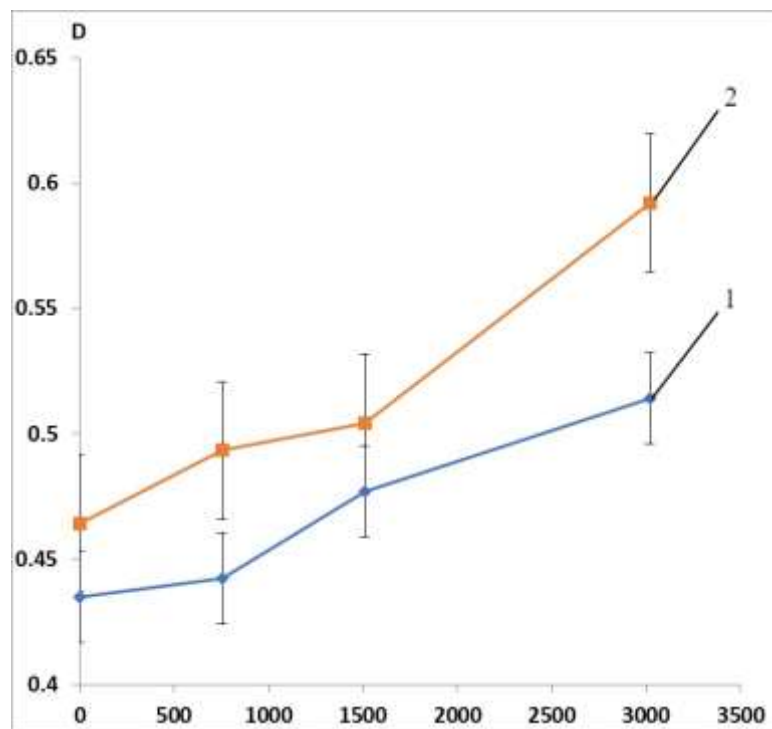


Рисунок 3 – Величины оптической плотности в максимуме поглощения (279 нм) для БСА (1) и БСА + БП (2) при разных дозах УФ-облучения раствора БСА

Также нами были проанализированы вторые производные спектров поглощения БСА и БСА + БП (рисунок 4).

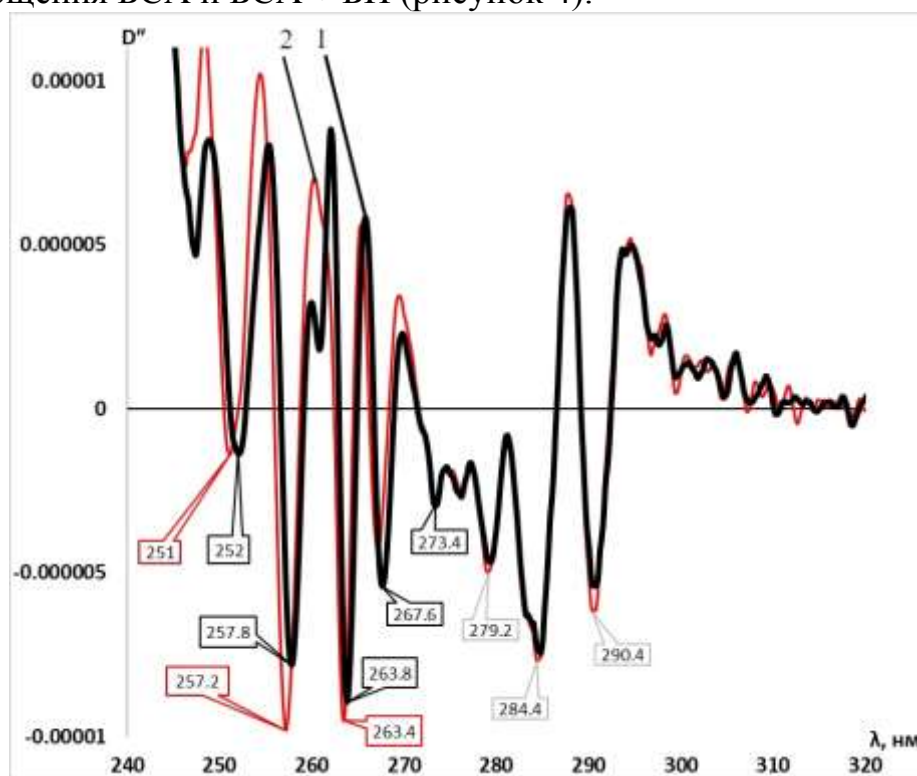


Рисунок 4 – Вторые производные спектров поглощения нативных растворов БСА и БСА+БП. Обозначения: 1 – нативный БСА; 2 – БСА+БП

Видно, что при образовании комплекса альбумина (как нативного, так и УФ-облученного) с БП происходит изменение тонкой структуры полосы поглощения – смещается положение локальных максимумов, соответствующих вкладам определенных электронных переходов в ароматических аминокислотах (таблица 1). Это указывает на связывание БСА с лигандом и сопутствующее этому изменение конформации белка.

Таблица 1 – Изменение положения максимумов поглощения сывороточного альбумина при взаимодействии с бензилпенициллином

БСА	БСА + БП	Аминокислотный остаток
252 нм	251,0 нм	Фен
257,8 нм	257,2 нм	Фен

Изменение тонкой структуры спектра комплекса БСА с БП обусловлено, как видно из таблицы 1, смещением поглощательных переходов в фенилаланине, что обусловлено изменением микроокружения данного аминокислотного остатка.

Заключение. Оптическая плотность растворов БСА увеличивается при добавлении к ним бензилпенициллина натриевой соли, происходит изменение тонкой структуры полосы поглощения БСА, что говорит об изменении конформации белка при образовании комплекса с лигандом, при этом, по-видимому, фенилаланин участвует в формировании данного комплекса. Воздействие УФ-света приводит к дозозависимому повышению оптической плотности комплекса БСА с бензилпенициллином, что, вероятно, указывает на усиление процессов комплексообразования.

Список литературы

1. Тыжигирова, В.В. Применение ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной спектроскопии в анализе лекарственных средств : учебное пособие / В. В. Тыжигирова ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. - Иркутск : ИГМУ, 2018. - 72 с.
2. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 872 с.
3. Жерносек, А.К. Фармацевтическая химия. Практическое руководство. Часть I. Учебно-методическое пособие / А.К. Жерносек. - Витебск: ВГМУ, 2010. - 198 с.
4. Применение спектральных методов для изучения структурных перестроек в молекулах фотомодифицированного сывороточного альбумина / О. В. Башарина, В. Г. Артюхов, А. А. Лушева, У. С. Секретарева // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – № 1. – С. 53-59. – EDN AMPONR.

**Синтез амидов гидрокси- и метоксибензойных кислот с
глутаминовой кислотой**

Брель А.К., Сидоренко П.В.

e-mail: polina.sidorenko96@gmail.com

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет»

Аннотация: Поиск новых фармакологически активных субстанций и путей их получения – основное направление нашей исследовательской работы, поскольку модификация химических структур – перспективный вектор развития дизайна лекарственных средств. На основе гидроксibenзойных кислот синтезированы различные производные, проявляющие выраженную фармакологическую активность и характеризующиеся низкой токсичностью, а также высокой биодоступностью.

Ключевые слова: гидроксibenзойные кислоты, аминокислоты, амиды, соли, синтез, глутаминовая кислота.

Введение.

Производные гидрокси- и метоксибензойных кислот представляют интерес для получения высокоэффективных лекарственных препаратов, поскольку обладают широким спектром терапевтического эффекта. Согласно данным, полученным нами ранее, они имеют противовоспалительный, спазмолитический, желчегонный, нейротропный и антибактериальный эффекты. Глутаминовая кислота – основной возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы, участвует в регуляции высших интегративных функций мозга, условно-рефлекторной деятельности, эмоций, болевой чувствительности, мышечных сокращений. На основе глутаматергических веществ созданы препараты с анальгетическим (кетамин), ноотропным (мемантин), противосудорожным (ламотриджин) действием [1].

Опираясь на приобретенный нами опыт получения малотоксичных и биологически активных производных гидроксibenзойных кислот, мы продолжаем разработку и совершенствование методов синтеза, которые позволяют модифицировать органические молекулы путем введения в их структуру новых фрагментов. Использование такой модели синтеза приводит к получению соединений с усилением биологической активности, проявляемой молекулами прежде, либо к возникновению новых фармакологических эффектов. Одной из задач нашего исследования также является поиск зависимости между структурой синтетических молекул и их биологической активностью с целью выделения потенциальных лекарственных средств, обладающих выраженными терапевтическими свойствами.

Цель исследования.

Осуществить синтез амидов 2-, 3-, 4-гидроксибензойных кислот, 2,4-дигидроксибензойной кислоты, 2-,3-,4- метоксибензойных кислот, 2,3-диметоксибензойной кислоты, 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислот с глутаминовой кислотой, потенциально обладающих выраженными фармакологическими эффектами, путем получения их хлорангидридов и проведения реакции N-ацилирования ими аминогруппы глутаминовой кислоты. Разработать оптимальную методику для получения соединений такого типа. Получить их K^+ , Na^+ , Li^+ соли, растворимые в воде, для анализа фармакологической активности. Спрогнозировать спектр их биологической активности.

Материалы и методы.

Синтез соединений осуществлен по реакции Шоттена-Баумана. В качестве исходных веществ были использованы реагенты и растворители зарубежного (Sigma-Aldrich, США, Fluorochem Ltd, Англия, Carl Roth GmbH + Co. KG, SERVA Electrophoresis GmbH, Германия, Acros Organics V.V.V.A., Бельгия) и отечественного (АО «Вектон», АО «ЭКОС-1», Россия) производства, с чистотой не менее 98,5 мас. %. Для установления структуры и чистоты полученных образцов были применены следующие методы анализа:

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) 1H и ^{13}C на спектрометре «Bruker Avance 600» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 600 МГц и 150 МГц, соответственно; растворитель – ДМСО – d₆. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м.д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Тонкослойная хроматография (ТСХ) на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия). Элюент – система: ледяная уксусная кислота, гексан, диэтиловый эфир в соотношении 1:1:3. Определения температуры плавления капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 5 °С / мин.

Общая методика получения амидов гидрокси- и метоксибензойных кислот с глутаминовой кислотой

36 ммоль производного гидроксибензойной кислоты растворяли в обезвоженном диэтиловом эфире, затем прибавляли ДМФА в каталитическом количестве и 4 мл оксалилхлорида. В реакторе поддерживали температуру не более 50 °С в течение 2-х часов. Завершение реакции образования хлорангидрида производных гидроксибензойной кислоты фиксировали по прекращению выделения HCl, CO и CO₂. Затем избыток оксалилхлорида отгоняли под вакуумом, при небольшом нагревании реакционной смеси (не более 30 °С), полученный хлорангидрид по каплям прибавляли к раствору 36 ммоль глутаминовой кислоты в 20 мл 30% NaOH, контролируя pH среды (pH > 7), процесс вели, охлаждая реактор

на ледяной бане. Смесь перемешивали еще 2 ч, подкисляли HCl и образовавшийся осадок отфильтровывали.

Таким образом, был синтезирован ряд амидов гидрокси- и метоксибензойных кислот с глутаминовой кислотой и затем получены их водорастворимые K^+ , Na^+ , Li^+ соли [2,3].

Результаты и обсуждение.

Синтезированы амиды 2-, 3-, 4-гидроксibenзойных кислот, 2,4-дигидроксibenзойной кислоты, 2-,3-,4- метоксibenзойных кислот, 2,3-диметоксibenзойной кислоты, 3,4,5-триметоксibenзойной кислоты и 4-гидрокси-3-метоксibenзойной кислот с глутаминовой кислотой по реакции Шоттена-Баумана в щелочной среде. Получены их водорастворимые K^+ , Na^+ , Li^+ соли. Чистота и структура полученных соединений были подтверждены с помощью тонкослойной хроматографии, определения температуры плавления и ЯМР-спектроскопии.

Для получения хлорангидридов производных гидроксibenзойной кислоты, был применен предложенный и запатентованный нами улучшенный способ, в котором в качестве хлорирующего агента используется оксалилхлорид. Такой метод получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот позволяет получать соединения без дополнительной очистки [4]. Полученные хлорангидриды производных гидроксibenзойной кислоты использовались для N-ацилирования аминогруппы глутаминовой кислоты по реакции Шоттена-Баумана в среде ДМФА в водно-щелочном растворе в присутствии NaOH по вышеописанной нами методике.

Заключение.

С помощью реакции Шоттена-Баумана были синтезированы амиды 2-, 3-, 4-гидроксibenзойных кислот, 2,4-дигидроксibenзойной кислоты, 2-,3-,4- метоксibenзойных кислот, 2,3-диметоксibenзойной кислоты, 3,4,5-триметоксibenзойной кислоты и 4-гидрокси-3-метоксibenзойной кислот путем N-ацилирования глутаминовой кислоты их хлорангидридами по усовершенствованной методике. Получены их водорастворимые K^+ , Na^+ , Li^+ соли.

Список литературы

1. Тюренков И. Н., Сравнение психотропных свойств глутаминовой кислоты и ее нового производного – гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты (глутарона) / Тюренков И. Н., Багметова В. В., Чернышева Ю. В. [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3-1. – С. 167-172.
2. Брель А. К., Натриевые и литиевые соли гидроксibenзамидов и их биологическая активность / Брель А. К., Лисина С. В., Будаева Ю. Н. [и др.] // *Известия Волгоградского государственного технического университета*. – 2014. – № 7(134). – С. 63-66.

3. Брель А.К., Лисина, С.В., Будаева, Ю.Н. Пат. 2570646 (2014). РФ // Б. И. 2015. №34.

4. Брель А. К., Поиск новых биологически активных производных гидроксibenзойных кислот и перспективы их применения / Брель А. К., Лисина С. В., Будаева Ю. Н., Попов С. С. // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации", Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года. – 2016. – С. 263-266.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-179-183

УДК 615.076.7

**Эффект снижения токсичности противовирусной субстанции
Рибавирин в средах растворения разной природы**

Бурлакова А.А., Казымова И.В., Успенская Е.В.

e-mail: Alisa_Burlakova@mail.ru, Kazimova.ilaha96@gmail.com,
uspenskaya75@mail.ru.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования "Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы"

Аннотация: Целью настоящей работы является оценка эффективности снижения токсичности лекарственного средства (ЛС) группы противовирусных препаратов- Рибавирин. Для этого был применён оригинальный метод биотестирования Spirotox в сочетании с модельной схемой ферментативной кинетики Михаэлиса-Ментен. Для снижения токсичности, в качестве среды растворения использовали природный комплекс гуминово-фульвовых кислот (ГК). Показано, что разведение ЛС комплексом гуминово-фульвовых кислот способствует увеличению времени жизни клеточного биосенсора по сравнению с водой очищенной. Рассчитанные кинетические параметры уравнения Михаэлиса-Ментен для водных растворов Рибавирина $f_m=18,2 \text{ с}^{-1}$; $K_p=2,5 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$ и с использованием в качестве разбавителя ГК : воду очищенную (140-145 ррт) $f_m=1,0 \text{ с}^{-1}$; $K_p=0,3 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$ демонстрирует способность ГК снижать токсичность противовирусных ЛС.

Ключевые слова: Spirotox-метод, противовирусные препараты, ферментативная кинетика, гуминовые вещества, токсическая концентрация.

Введение. Рибавирин - противовирусное средство широкого спектра действия, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермент синтеза пуриновых нуклеотидов [1]. Однако часто наблюдаемым осложнением у пациентов, при применении рибавирина, является гемолитическая анемия и рекомендуется прекращение приема препарата или изменение дозы [2]. До недавнего времени лечение гепатита С было ограничено методами

воздействия на иммунную систему и неспецифического воздействия на репликацию вируса [3]. В целях оптимизации и снижения токсичности главным приемом стала комбинированная терапия. Например, профилактическая добавка L-карнитина во время противовирусного лечения с использованием рибавирина при гемолитической анемии у пациентов с хроническим заболеванием печени, связанным с вирусом гепатита С (ВГС). Как результат снижение индуцированной рибавирином гемолитической анемии у пациентов с ВГС [4]. Большинство комбинированных нежелательных реакций (НЯ) были псевдоаллергическими реакциями [5]. Недостатком комбинированной терапии является высокая стоимость, повышенная токсичность и необходимость тщательного учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов [6]. В связи с этим, актуально применение альтернативных способов снижения токсических эффектов.

Цель исследования – оценка эффективности снижения токсичности противовирусных препаратов на примере рибавирина в средах растворения разной природы методом биотестирования на основе модели ферментативной кинетики.

Материалы и методы. Объектом исследований выступила лекарственная субстанция (ЛС) – Рибавирин (Ribavirin) (производитель Jiangling Benda). Для оценки токсичности исследуемого ЛС использовали клеточный биосенсер *Spirostomum ambigua* (Spirotox-тест). Данный метод основан на анализе диаграмм «концентрация – время жизни» [7]. Показателями изменения функционального состояния *S. ambigua* могут служить, изменения в двигательной активности, спонтанные сокращения тела и гибель [8]. Установка для биотестирования включает блоки: стеклянную термостатическую ячейку; термостат Lauda ALPHA 6; Бинокль IBS-10. Аликвоту около 150 мкл анализируемого образца и 1 особь тест-культуры вводили в термостатическую ячейку, число таких повторов составляло 3. Постановка эксперимента заключалась в использовании концентрационной кинетики: воздействие на клетку ксенобиотиком приводит к ее гибели через прохождение переходного состояния по аналогии с моделью ферментативной кинетики Михаэлиса - Ментен (рисунок 1).

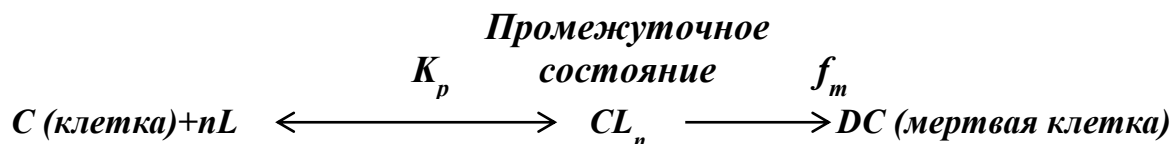


Рисунок 1 - Кинетическая схема взаимодействия клеточного рецептора с лигандом. K_p - константа равновесия обратимой стадии, f_m - константа скорости необратимого перехода клетки в мертвое состояние [10]

Кинетическая схема лиганд-индуцируемой гибели *S. ambigua* включает промежуточное состояние ($C \cdot Ln$), которое характеризуется изменением в двигательном поведении клетки. Стадией, определяющей скорость процесса лиганд рецепторного взаимодействия, является переход в мертвое состояние (DC). (см. рис. 1). ЛС была разведена в различных средах: вода MilliQ (140 ppm) и природный комплекс гуминово-фульвовых кислот (ГФК), изготовленном по технологии компании VimaVita (ООО «Система-БиоТехнологии», РФ). Обработка результатов осуществлялась с использованием программных пакетов Origin Pro 9.1. и представляла собой $\bar{X} \pm SD$ (n=3).

Результаты и их обсуждение. На рисунке 2 представлены графики зависимости среднего времени жизни клеточного биосенсора от концентрации для растворов разведений исследуемой ЛС Рибавирина в различных средах: в воде MilliQ и комплексе ГФК. Вид кривых – экспоненциальное падение. Увеличение концентрации ЛС приводит к уменьшению времени жизни клеточного биосенсора.

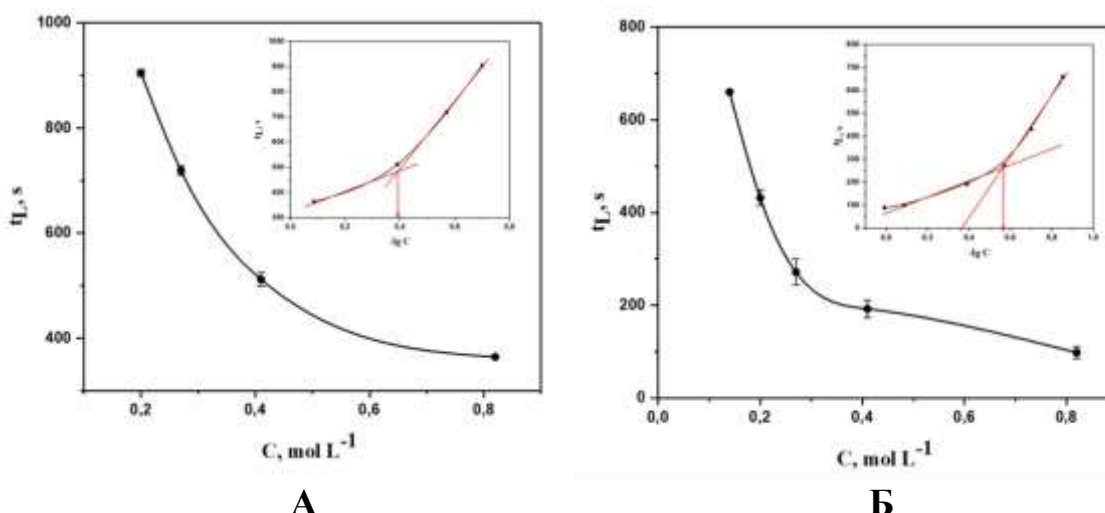


Рисунок 2 - Зависимость времени жизни клеточного биосенсора *Sp. Ambiguus* (диаграмма «доза-ответ») в растворах-разведениях Рибавирина. В – диаграмма «доза-ответ» в координатах “ $tL, sec - pC$ ”. А- Вода MilliQ; Б- Комплекс ГФК

Видно, что при использовании комплекса ГФК в качестве среды растворения время жизни клеточного биосенсора значительно увеличилось в сравнении с водой MilliQ. Для определения токсической концентрации (C , моль/л), при которой наблюдается изменение характера действия ксенобиотика на клеточный биосенсор, применяли математический подход - метод Ньютона [9] в координатах «время жизни *S. ambigua* - lgC » экстраполяцией на ось абсцисс. Значение токсической концентрации для воды MilliQ составила 3,7 моль/л; для комплекса ГФК – 2,4 моль/л. Рассчитанные данные демонстрируют (в 1,5 раза) уменьшение токсической концентрации Рибавирина в среде гуминового-фульвового комплекса в сравнении с водой MilliQ. Эффект снижения токсической концентрации

Рибавирин в среде комплекса гуминовых-фульвовых кислот можно объяснить, исходя из их состава, как металлоорганических наноразмерных объектов [10]. следовательно это определяет их выраженную биологическую активность и возможные перспективы использования в качестве среды-разведения лекарственных средств. На основании представленной выше схемы модели ферментативной кинетики (см. рис.1), нами были рассчитаны параметры K_p и f_m , отражающие механизм токсического действия рибавирина.

Таблица 1- Кинетические параметры уравнения Михаэлиса-Ментен; $n=3$, $R=0,95$

Параметры	Рибавирин	
	Вода MilliQ	Комплекс ГФК
f_m, c^{-1}	18,2	1,0
K_p, Mn	$2,5 \cdot 10^{-2}$	$0,3 \cdot 10^{-2}$

Чем выше значение f_m , тем больше скорость гибели клеточного биосенсора, и, соответственно выше токсичность лиганда. Видно, что величина f_m уменьшается при замещении воды MilliQ на комплекс ГФК.

Заключение. Проведена оценка эффективности снижения токсичности Рибавирина в средах растворения разной природы методом биотестирования. Показано, что при использовании комплекса ГФК в качестве растворителя время жизни клеточного биосенсора увеличилось в сравнении с водой MilliQ. Определена C_{tox} р (моль/л) и рассчитаны кинетические параметры уравнения Михаэлиса-Ментен f_m и K_p . Полученные результаты могут быть использованы в промышленности с целью улучшения фармакологического профиля ЛС в процессе их производства.

Список литературы:

1. Peter Couroux, Alexandre Brkovic, Jason L. Vittitow, Robert J. Israel, Chinna Pamidi, Jignesh Patel, Maxime Barakat A randomized, placebo-controlled study to evaluate safety and pharmacokinetics of inhaled ribavirin // *Clinical and Translational Science*. - 2022. - С. 2159-2171.
2. Shinya Sato, Kei Moriya, Masanori Furukawa, Soichiro Saikawa, Tadashi Namisaki, Mitsuteru Kitade, Hideto Kawaratani, Kosuke Kaji, Hiroaki Takaya, Naotaka Shimozato, Yasuhiko Sawada, Kenichiro Seki, Koh Kitagawa, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Yasushi Okura, Junichi Yamao, and Hitoshi Yoshiji Efficacy of L-carnitine on ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with hepatitis C virus infection // *Clinical and Molecular Hepatology*. - 2019. - С. 65-73.
3. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Волынкина В.М., Кисляков В.А. Биоцепревир: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С // *Терапевтический архив*. - С. 76-84.
4. Shinya Sato, Kei Moriya, Masanori Furukawa, Soichiro Saikawa, Tadashi Namisaki, Mitsuteru Kitade, Hideto Kawaratani, Kosuke Kaji, Hiroaki

Takaya, Naotaka Shimozato, Yasuhiko Sawada, Kenichiro Seki, Koh Kitagawa, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Yasushi Okura, Junichi Yamao, and Hitoshi Yoshiji Efficacy of L-carnitine on ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with hepatitis C virus infection // *Clinical and Molecular Hepatology*. - 2019. - С. 65-73.

5. Rui Zheng, Yang Sun, Xiaoyu Zhang, Chen Zhao, Pengqian Wang, Shiqi Chen, Zhao Chen, Ruijin Qiu, Aihua Liang, Hongcai Shang Clinical features of adverse events associated with Xiyanning-Ribavirin combination: A systematic review // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2022

6. Ильченко Л. Ю. Проблемы резистентности терапии хронического гепатита В // *Мир вирусных гепатитов*. – 2007. – №. 2. – С. 2-9.

7. Казымова И.В., Татаринова А.Л., Успенская Е.В. Эффект снижения токсичности фторхинолонов в средах растворения разной природы // *Medical & pharmaceutical JOURNAL "PULSE"*. - 2022. - №6

8. Uspenskaya, E.V. Assessment of biology activity of the peeling substances by the physicochemical approaches on the *Spirostomum ambiguum* cell model / E.V. Uspenskaya, T.V. Pleteneva, M. H. Pham, I.V. Kazimova // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. - 2021. - Vol. 13. - P. 82-86.

9. Поляк, Б.Т. Метод Ньютона и его роль в оптимизации и вычислительной математике / Б.Т. Поляк // *Институт системного анализа Российской академии наук (ИСА РАН)*. – 2006. – Т. 28. – С. 48-65.

10. Patiha, H.E. The langmuir isotherm adsorption equation: the monolayer approach / H.E. Patiha, Y. Hidayat, M. Firdaus // *Materials Science and Engineering*. - 2016. – Vol. 107. - P. 012067.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-183-188

УДК 615.322

Исследование особенностей накопления полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Ростовской области

Вервикина А.А, Павлова Ю.А., Сливкин А.И.

e-mail: ninochka_V89@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования явилось изучение особенностей накопления флавоноидных соединений в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Южного федерального округа на примере Ростовской области. Отмечена индукция накопления флавоноидов в образцах сырья, произрастающего в условиях урбоценозов, по сравнению с образцами контрольных территорий, что можно объяснить активацией в

условиях антропогенной нагрузки ключевого фермента фенилаланинаммиаклиазы, имеющего ярко выраженную стресс-индуцибельность. Однако образцы, заготовленные преимущественно вдоль автотрассы IА категории и железнодорожной магистрали, отличаются относительно сниженным содержанием флавоноидных соединений, что, вероятно, обусловлено чрезмерным загрязнением окружающей среды, которое вызывает угнетение в них ферментных систем.

Ключевые слова: флавоноиды; *Polygonum aviculare L.*; *Artemisia absinthium L.*; *Achillea millefolium L.*; Ростовская область.

Введение. Лекарственные растительные препараты всегда пользовались высоким интересом со стороны населения, что связано с мягкостью и широтой терапевтического действия, возможностью минимизации побочных действий и аллергизации, а также значительной эффективностью и относительной безвредностью [1]. На 2022 год насчитывалось более 2 тысяч лекарственных препаратов и почти 8 тысяч биологически активных добавок растительного происхождения. Большая часть потребностей фармацевтической промышленности удовлетворяется за счет заготовки дикорастущих лекарственных растений, в том числе на территории Европейской части России [2].

После резкого ухудшения товарной структуры РФ в пользу дикорастущего лекарственного растительного сырья (ЛРС), большинство которого произрастает в зоне активной хозяйственной деятельности человека, его удельный вес вырос с 51,8% в советское время до 83,2% в наши дни [3, 4]. В тканях растений, расположенных в зонах, прилегающих к населенным пунктам, автомобильным и железным дорогам, сельскохозяйственным полям и фермам, промышленным предприятиям, накапливаются несвойственные для них химические вещества, а также повышается концентрация метаболитов [5, 6].

На территории Ростовской области, в частности Морозовского района, заготавливается порядка 50 видов лекарственных растений из 23 семейств [7]. Поэтому эколого-фармакогностическое исследование образцов дикорастущих растений Ростовской области является важным звеном в рассмотрении проблемы экологии ЛРС в целом.

Флавоноиды как представители полифенольных соединений выполняют функцию антиоксидантов растений, защищая их ткани от повреждения дальним ультрафиолетом. Повышение активности стресс-индуцибельных ферментов фенилаланинаммиаклиазы, 4-гидроксилазы транс-коричной кислоты, пероксидазы и других ферментов сопровождается ростом новообразования фенольных соединений, в частности, флавонолов, по шикиматному пути биосинтеза [8, 9].

Цель исследования – изучение особенностей накопления флавоноидных соединений в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Южного федерального округа на примере Ростовской области.

Материалы и методы. Для проведения исследования было определено несколько территорий отбора образцов ЛРС в Морозовском районе Ростовской области. Заготовку лекарственного растительного сырья проводили в 2021 году вдоль крупной автомагистрали М-21 (IA категории), нескоростной автомобильной дороги (IV категории) с неоживленным движением и железнодорожной магистрали Северо-Кавказской железной дороги. Отбор образцов проводили на расстоянии от 1 до 300 метров с шагом в 100 метров. Выбор территорий для отбора образцов ЛРС обусловлен отсутствием достоверной информации о накоплении биологически активных веществ в растительном сырье в зависимости от удаленности от автомагистралей и железных дорог. Также сбор ЛРС проводили в экологически чистых местностях, находящихся в значительной удаленности от объектов антропогенного воздействия (контроль).

В качестве объектов исследования использовали характерных представителей синантропной флоры Южного федерального округа - траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), содержащие флавоноиды в качестве одной из основных групп действующих веществ. Отбор проб проводили в период цветения растений (начало-середина июля). Определение содержания суммы флавоноидов в собранных образцах лекарственного растительного сырья вели по стандартным фармакопейным методикам на спектрофотометре СФ-2000 [10]. Каждое определение проводили трехкратно. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью программы «Microsoft Excel».

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенных исследований все собранное лекарственное растительное сырье удовлетворяет требованиям ГФ XIV по содержанию флавоноидов, кроме образца травы тысячелистника обыкновенного, заготовленного на территории, примыкающей к автомобильной трассе М-21 (рис. 1-3).

Для исследуемых образцов травы горца птичьего, заготовленных на удалении 0-200 м от железной дороги и нескоростной автомобильной дороги, содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин на 20-125% выше, чем в образцах контрольных зон. Причиной таких результатов может являться биохимический механизм приспособления растения к воздействию стресса из окружающей среды, в ответ на который происходит повышение активности ферментов, активирующих образование фенольных соединений.

Наиболее низкий уровень накопления флавоноидов отмечен в образце травы горца птичьего, заготовленной вдоль автомобильной трассы М-21, что характерно также для образца травы тысячелистника обыкновенного. Вероятно, чрезмерная степень стрессового воздействия выходит за пределы выносливости видов и вызывает угнетение в них ферментных систем.

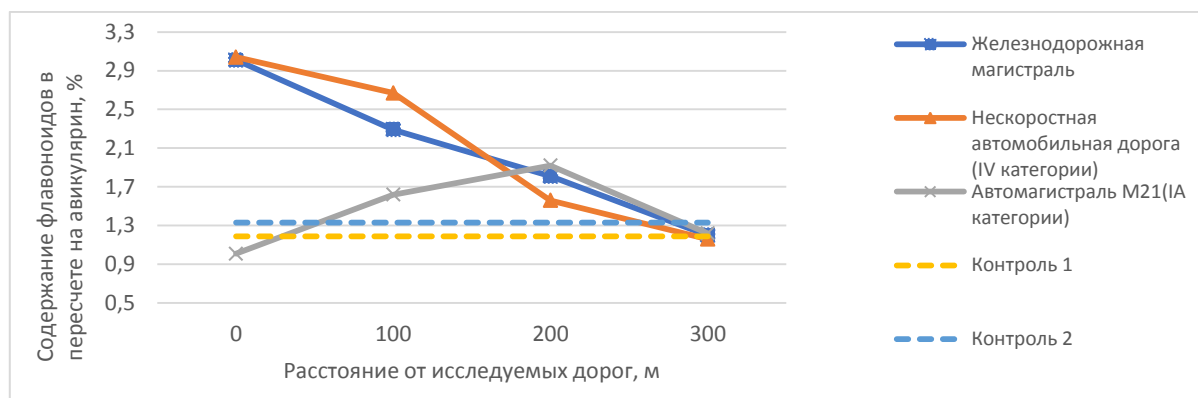


Рисунок 1 - Содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин в пересчете на абсолютно сухое сырье в траве горца птичьего синантропной флоры Ростовской области

Результаты образцов травы полыни горькой имеют сходство с показателями травы горца птичьего. По сравнению с контрольными образцами видна индукция биосинтеза полифенолов в образцах, заготовленных на удалении 0-200 м от железной дороги и нескоростной автодороги с постепенным выходом к 300 м к уровню контрольных образцов. Однако, для трассы 1А категории отмечено значительное снижение накопления флавоноидных веществ при заготовке ЛРС непосредственно вдоль дороги с резким возрастанием и выходом на самое высокое значение уже к 100 м от автомагистрали. Объяснить это также можно активацией синтеза вторичных метаболитов в ответ на высокие концентрации токсичных химических элементов.

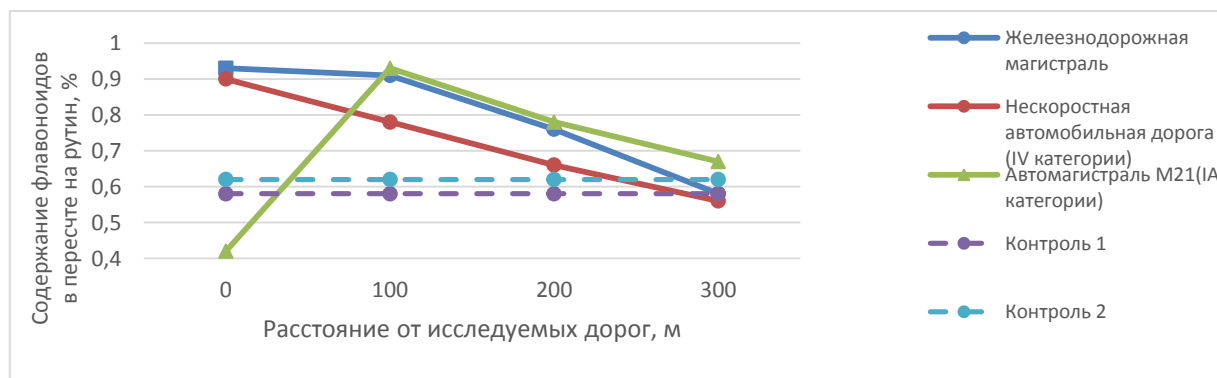


Рисунок 2 - Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в пересчете на абсолютно сухое сырье в траве полыни горькой синантропной флоры Ростовской области

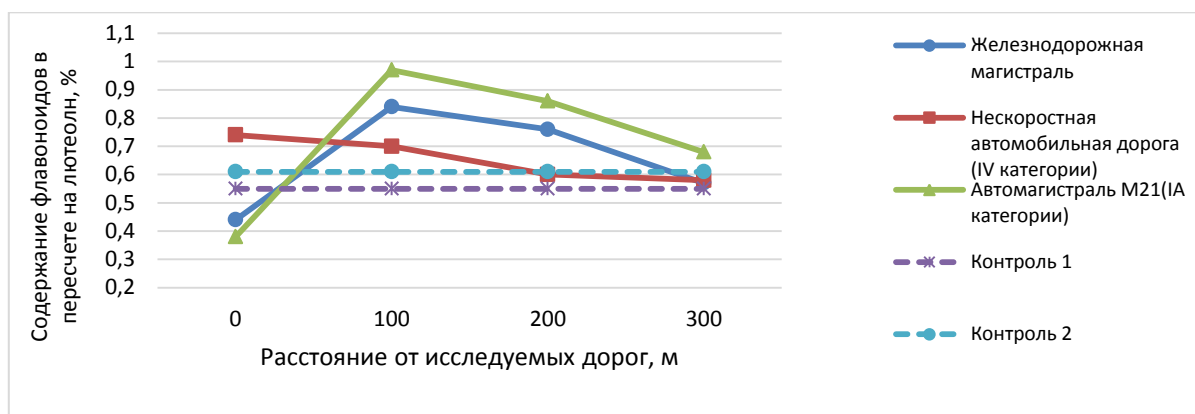


Рисунок 3 - Содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин в пересчете на абсолютно сухое сырье в траве тысячелистника обыкновенного синантропной флоры Ростовской области

Заключение. Накопление флавоноидных соединений в образцах трав горца птичьего, полыни горькой, тысячелистника обыкновенного синантропной флоры Ростовской области отличалось значительной вариабельностью в зависимости от места заготовки. Так, в образцах ЛРС, собранного в условиях ряда урбоценозов, отмечена индукция накопления флавоноидов по сравнению с образцами контрольных территорий, что можно объяснить активацией в условиях антропогенной нагрузки ключевого фермента биосинтеза флавоноидов (фенилаланинаммиаклиазы), имеющего ярко выраженную стресс-индуцибельность. Однако образцы, заготовленные в условиях значительного антропогенного воздействия (преимущественно вдоль автотрассы IA категории, а также железнодорожной магистрали), отличаются относительно сниженным содержанием флавоноидных соединений, что, вероятно, обусловлено чрезмерным загрязнением окружающей среды, которое выходит за пределы выносливости видов и вызывает угнетение в них ферментных систем.

Список литературы

1. Накопление биологически активных веществ листьями крапивы двудомной, собранными в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова [и др.] // Традиционная медицина. – 2020. - №2. – с. 47-51
2. Экологическая оценка сырьевых ресурсов лекарственных растений Воронежской области / Н.А. Дьякова: Монография. – Воронеж: Цифровая полиграфия, 2022. – 264 с.
3. Изучение особенностей накопления флавоноидов цветками пижмы обыкновенной, заготовленными в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова [и др.] // Традиционная медицина. – 2021. - №3. – с. 33-37.

4. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. - Т.19, №4. – С. 152-157.

5. Особенности накопления флавоноидов травой пустырника пятилопастного, собранного в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. - №1 (27). - С. 40-47.

6. Методические рекомендации по заготовке лекарственного растительного сырья в Воронежской области / Н.А. Дьякова; под ред. А.И. Сливкина. – Воронеж : Издательский Дом ВГУ, 2022. – 160 с.

7. Изучение содержания посторонних минеральных примесей в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Ростовской области / Ю.А. Селиванова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2022. - №2. - С. 90-95.

8. Вторичные метаболиты растений: физиологические и биохимические аспекты (Часть 3. Фенольные соединения) / Й.Р. Абдрахимова, А.И. Валиева – Казань: Казанский университет, 2012. - 40 с.

9. Накопление флавоноидов травой тысячелистника обыкновенного, собранного в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. – 2020. - №4. – С. 71-76.

10. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. - 1883 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-188-191

УДК 547.853

Синтез и исследование биологической активности новых серосодержащих производных пиримидина

Виноградова Ю.И., Мещерякова С.А., Хузин Д.Р., Шумадалова А.В.,

Мунасипова Д.А., Габбасова И.М.

e-mail: shumadalova@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлся синтез, установление структуры и исследование антиоксидантной активности новых тиетансодержащих производных тиопиримидина, полученных при взаимодействии 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с карбонильными соединениями

Ключевые слова: пиримидин, тиетан, антиоксидантная активность

Введение. В современном мире окислительный стресс является основой многих патологических процессов, а образование активных форм кислорода (АФК) приводит к повреждению тканей. Поэтому важно создание биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Производные пиримидина являются базовой структурой нуклеиновых кислот, витаминов [1]. Создание новых производных тиопиримидина является перспективным направлением создания новых биологически активных веществ.

Цель исследования. Разработка методик синтеза новых тиетансодержащих производных тиопиримидина, установление структуры синтезированных соединений методом ЯМР-спектроскопии, исследование антиоксидантной активности полученных соединений.

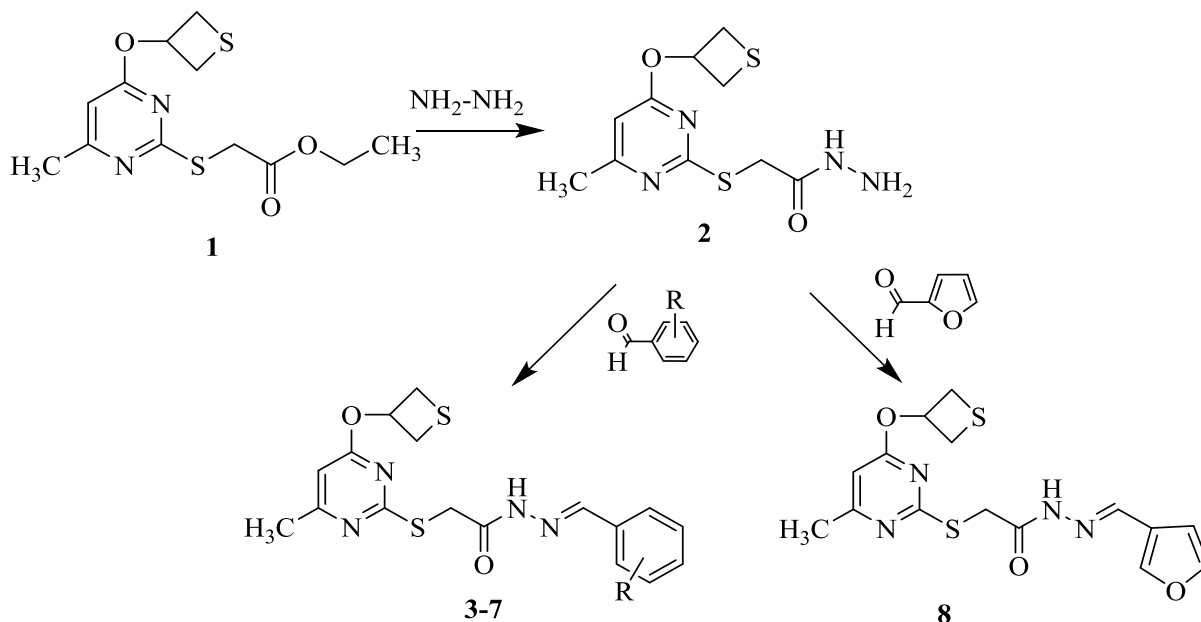
Материалы и методы. В качестве исходного соединения был взят этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетат.

Индивидуальность полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии и измерением температуры плавления, структура доказана методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии. Антиоксидантная активность была изучена *in vitro* методом измерения хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ХЛМ-003 (Россия) [2] на модельных системах, генерирующих АФК; модельных системах, модулирующих реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). В качестве основных характеристик ХЛ использовались светосумма свечения, определяющаяся по интенсивности излучения, и амплитуда максимального свечения (таблица 1). Препарат сравнения – оксиметилурацил.

Результаты и их обсуждение. 2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид был получен взаимодействием соединения **1** с избытком гидразингидрата (рисунок 1). Исследовано соотношение реагентов, влияние продолжительности синтеза и температуры на выход продукта гидразинолиза этилацетата **1**. Наилучший выход 67% ацетогидразида **2** наблюдается при взаимодействии соединения **1** с 3-кратным мольным избытком 85%-ного гидразингидрата в этаноле при комнатной температуре в течение 4 ч.

Взаимодействие соединения **2** с ароматическими альдегидами (рисунок 1) происходит при кипячении в этаноле без применения кислотных катализаторов в течение 0,5 ч, с фурфуролом – в течение 1 ч. В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений в характерных областях фиксируются все сигналы протонов остатка 6-метил-2-тиопиримидина, тиетанового цикла, а также протонов остатков соответствующих альдегидов. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода фрагмента [6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида и сигналы атомов углерода остатков карбонильных соединений. Данные

соединения существуют в виде смеси двух *E,Z*-изомеров из-за заторможенного вращения вокруг связи N-CO и *E',Z'*-изомеров относительно C=N связи, что подтверждается присутствием в спектрах двух наборов резонансных сигналов.



R = H (3); 4-N(Me)₂ (4); 4-OMe (5); 5-Br-2-OH (6); 2-OH (7)

Рисунок 1 – Синтез новых тиетансодержащих производных тиопириимидина

Полученные соединения представляют собой желтые с различными оттенками порошки.

Наибольшее уменьшение светосуммы при исследовании в модельной системе АФК наблюдалось у соединений **2**, **3**, при исследовании в модельной системе ПОЛ наибольшую активность проявили соединения **2**, **6**, **7**. Гидразид **2** проявляет большую антиоксидантную активность по сравнению со сложным эфиром **1**. Продукт взаимодействия гидразида **2** с бензальдегидом проявляет большую антиоксидантную активность по сравнению с исходным соединением, введение метокси-группы, брома в бензольное кольцо уменьшает антиоксидантную активность. Взаимодействие с фурфуролом приводит к образованию продукта, не обладающего антиоксидантной активностью.

Таблица 1 – Влияние новых *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопириимидина на ХЛ в модельных системах

Соединение	Объем образца, мл	Модель АФК		Модель ПОЛ	
		Светосумма (M±m)	I _{max} (M±m)	Светосумма (M±m)	I _{max} (M±m)
1	0,1	116,46±2,32	33,12±0,66	35,81±0,72	15,15±0,31
	0,01	71,17±0,85	21,40±0,43	38,71±0,14	18,16±0,81
2	0,1	23,82±0,47	6,55±0,13	12,19±0,36	5,68±0,17
	0,01	29,30±0,58	9,74±0,19	25,99±0,77	11,37±0,23

Соединение	Объем образца, мл	Модель АФК		Модель ПОЛ	
		Светосумма (M±m)	I _{max} (M±m)	Светосумма (M±m)	I _{max} (M±m)
3	0,1	13,92±0,28	3,90±0,08	33,77±1,01	14,73±0,29
	0,01	51,89±1,03	16,03±0,32	35,40±0,71	15,88±0,47
4	0,1	31,24±0,35	8,89±0,07	24,57±1,01	12,56±0,95
	0,01	35,15±0,94	11,63±0,24	25,60±0,51	16,54±0,24
5	0,1	86,47±2,59	23,87±0,48	36,40±0,73	15,93±0,32
	0,01	95,17±2,85	27,58±0,82	39,40±0,21	16,12±0,11
6	0,1	52,13±1,56	15,16±0,31	2,02±0,04	0,75±0,02
	0,01	53,53±1,07	17,87±0,36	26,28±0,79	10,40±0,21
7	0,1	32,12±0,97	14,16±0,12	12,04±0,16	11,14±0,16
	0,01	34,87±0,84	15,12±0,11	12,11±0,45	12,44±0,15
8	0,1	135,13±2,71	35,25±0,71	85,10±2,55	32,67±0,65
	0,01	90,33±1,81	27,77±0,55	86,14±1,35	33,17±0,35
Оксиметил урацил	0,1	21,93±0,65	8,58±0,17	23,45±0,47	9,45±0,18
	0,01	45,69±1,37	14,52±0,29	27,56±0,82	12,14±0,36

Заключение. В результате исследований разработаны методики синтеза новых тиетансодержащих производных тиопиримидина, установлена структура полученных соединений, изучена их антиоксидантная активность. Установлено, что синтезированные соединения проявляют высокую антиоксидантную активность и являются перспективными для дальнейших углубленных исследований.

Список литературы

1. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives / Zhao S., Wu J., Meshcheryakova S., Shumadalova A., Beylerli O., Gareev I. // Drug Development Research. – 2022. – Vol. 83, № 3. – P. 578-585.
2. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: сборник докладов – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 147-154.

Возможность использования растительных флавоноидов для коррекции гиперхолестеринемии

Воробьева Е.Н., Батанина И.А.

elenavorobyova@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет

Минздрава России»,

ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул»

Аннотация: Среди многообразия растительной флоры Алтайского края существуют лекарственные растения, фармакотерапевтические свойства которых обусловлены наличием биологически активных веществ – полифенольных соединений (флавоноидов), которые предположительно могут оказывать влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза. В связи с этим представляется перспективным - разработка лекарственных препаратов на основе растений.

Ключевые слова: Флавоноиды, оксидантно-антиоксидантный статус, гиперхолестеринемия.

Введение. Основными причинами смертности от сердечно-сосудистой патологии являются ишемическая болезнь сердца – 51% и нарушения мозгового кровообращения – 27%, развитие которых преимущественно обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий [1]. Атеросклероз представляет собой разновидность хронического воспалительного или иммунного процесса в сосудистой стенке, ключевую роль в котором играют макрофаги, трансформированные из моноцитов крови и мигрирующие в субэндотелиальное пространство. Оксидативному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе атеросклероза [2].

Цель исследования - изучение влияния растительного кверцетина, содержащегося в экстракте курильского чая - пятилистника кустарникового (Курильский чай) - *Pentaphylloides fruticosus* (L.) O. Schwarz, семейства Rosaceae на показатели оксидантно-антиоксидантного статуса при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Материал и методы. С целью моделирования экспериментальной гиперхолестеринемии было сформировано две группы кроликов массой 2,5–3 кг, содержащихся на обычном рационе вивария. Первая группа являлась контрольной и в течение четырех месяцев эксперимента находилась на холестериневой диете (кристаллический холестерин в зависимости от массы тела). Вторая группа животных в течение первого месяца также находилась на холестериневой диете. Начиная со второго

месяца, в рацион кроликов кроме кристаллического холестерина включали экстракт курильского чая кустарникового сухого в дозе 0,25 г/кг массы тела 1 раз в два дня. Кровь забирали (из ушных сосудов) до начала эксперимента, затем через один, два и три месяца после введения соответствующих доз экстракта курильского чая кустарникового сухого. Оценивали параметры липидного обмена – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ); холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП); холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП); оксидантного потенциала (по малоновому диальдегиду - МДА, как продукту перекисного окисления, который исследовали тестом на реактивные вещества тиобарбитурой кислоты фотометрическим методом наборами реагентов Assay Kit ОХУ ТЕК с измерением оптической плотности на «Фотометре 5010 v5+» при длине волны 530 нм). Антиоксидантные характеристики крови определяли по активности важнейшего внутриэритроцитарного фермента каталазы, катализирующей реакцию разрушения перекиси водорода. Кроме того, определяли интегративный показатель - общую антиокислительную активность (ОАА), отражающий активность не только внутриклеточных антиоксидантных ферментов, но и неферментных антиоксидантов организма. ОАА оценивали микропланшетным колориметрическим тестом Labor Diagnostika Nord GmbH & Co, KG Nordhorn, Germany на иммуноферментном анализаторе Униплан-Пикон), а активность каталазы в реакции фермента в присутствии оптимальной концентрации перекиси водорода (набор реагентов Cayman).

По окончании эксперимента проводилась аутопсия подопытных животных с оценкой морфологических и гистологических характеристик стенок аорты.

Результаты и их обсуждение. В результате месячного алиментарного введения кристаллического холестерина было отмечено увеличение уровня ОХС и ХС ЛПНП в 7 раз, ТГ и ХС ЛПОНП в среднем в 5 раз по сравнению с фоновыми значениями в обеих группах ($p < 0,01$). Введение экстракта побегов курильского чая кустарникового сухого в дозе 0,25 г/кг кроликам на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии в сравнении с контрольной группой приводило к значительному снижению концентрации ОХС и ХС ЛПНП (в среднем на 40,9%), повышению уровня ХС ЛПВП (на 19%), снижению индекса атерогенности на 29,2%, снижению концентрации ТГ (на 69,5 %). Кроме того, введение в рацион животных экстракта курильского чая кустарникового вызвало статистически значимое ($p < 0,01$) снижение оксидантного статуса крови (МДА снизился – в 1,6 раз). Выявлено повышение показателей антиоксидантного статуса - ОАА и активности каталазы в сыворотке крови в 3,3 и 2,3 раза, соответственно.

После окончания эксперимента - при морфологическом исследовании стенки аорты у животных контрольной группы были выявлены

множественные атеросклеротические бляшки, представленные утолщенным участком интимы, состоящим из тонких волокнистых структур, макрофагов с пенистой цитоплазмой, внеклеточных отложений липидов. В группе животных, получавших экстракт курильского чая кустарникового, для интимы аорты была характерна равномерная толщина эндотелия, тонкий субэндотелиальный слой со скоплением единичных макрофагов без признаков трансформации в пенистые клетки.

Известно, что пятилистник кустарниковый или курильский чай - *Penthaphylloides fructicosa* содержит флавоноид – кверцетин. По данным литературы, флавоноиды цитрусовых способны вызывать вазодилатацию, что проявлялось увеличением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением концентрации триглицеридов, общих липидов [3]. Флавоноиды чая (флаван-3-ол, эпикатехин-3-О-галлат, эпигаллокатехин-3-О-галлат) предотвращали индуцированное перекисью водорода повреждение бычьих эндотелиоцитов в культуре клеток, а также снижали образование тромбосана, препятствуя тромбообразованию [4]. Более того, показано, что флавоноиды могут ингибировать образование адгезивных молекул эндотелиоцитами и селективную индукцию VCAM-1 (сосудисто-клеточной адгезивной молекулы-1) под действием интерлейкина-13 [5]. Исходя из вышесказанного, с патогенетических и биохимических позиций можно обосновать полученные в ходе эксперимента результаты. Изучение влияния экспериментальных препаратов из побегов курильского чая кустарникового, содержащих в качестве доминирующих биологически активных соединений флавоноиды, на перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус на фоне гиперхолестеринемии показало, что статистически значимо снижается перекисное окисление липидов, о чем свидетельствует, прежде всего, более низкий уровень МДА крови в опытной группе по сравнению с контрольной. Определенное значительное снижение показателей оксидантной активности при введении экстракционного препарата курильского чая кустарникового сопровождалось увеличением активности основного фермента антиоксидантной защиты - каталазы, что и обуславливает увеличение показателя ОАА при применении экстракта по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки лекарственных препаратов на основе пятилистника кустарникового (курильского чая), фармакотерапевтическая эффективность которого заключается в нормализации нарушений оксидантно-антиоксидантного статуса и снижении выраженности нарушений липидного обмена при экспериментальной гиперхолестеринемии, что обусловлено, по-видимому, значительным содержанием в данном растительном сырье флавоноида -

кверцетина. Вышеописанные изменения под влиянием флавоноида экстракта курильского чая кустарникового привели к уменьшению атерогенного потенциала сыворотки крови, снижению повышенных параметров липидного обмена и стабилизации морфологического прогрессирования экспериментального атеросклероза.

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году // Здравоохранение РФ. – 2005. - №5.
2. Victor V.M. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis / Victor V.M., Rocha M., Solá E., Bañuls C., Garcia-Malpartida K., Hernández-Mijares A. // Curr Pharm Des. - 2009. – Vol. 15. - P.39-45.
3. De Rosa S., Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach / De Rosa S., Cirillo P., Paglia A., Sasso L., Di Palma V., Chiariello M. // Curr Vasc Pharmacol. - 2010. - Vol. 8. –№2. - P. 23-34.
4. Tzeng S. H., Ko W. C., Ko F. N., Teng C. M. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids / Ko W. C., Ko F. N., Teng C. M.// Thromb. Res. - 1991. - Vol. 64. - P 17-22.
5. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – Suppl. II.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-195-199

УДК 631.8

Влияние физиологически активных веществ на рост рододендрона желтого

Вострикова Т.В., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С.

e-mail: tanyavostric@rambler.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Цель исследования состояла в изучении эффектов воздействия физиологически активных веществ на рост рододендрона желтого (*Rhododendron luteum Sweet.*). Наиболее эффективными соединениями для рододендрона желтого являются 1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2-дигидрохинолин гидрохлорид и 4-[(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидро-6-хинолинил)карботиоил]-1-пиперазинилкарбальдегид гидрохлорид в концентрациях 0,01%; 0,05%; 0,1%.

Ключевые слова: рододендрон, высота, проростки, семена

Введение. В связи с более глубоким изучением элементного состава, эфирных масел и других биохимических характеристик растения рода *Rhododendron* находят все более широкое применение в промышленности и фармакогнозии [1-3]. Известно, что дополнительным источником минеральных веществ в организме человека являются не только пища, но и лекарственные растения [4]. Исследованиями Жаворонковой М.Е. с соавторами выявлено 5 макро- и 25 микроэлементов в составе дальневосточных видов: *Rhododendron mucronulatum* Turcz., *Rh. sichotense* Rojark., *Rh. tschonoskii* Maxim., *Rh. schlippenbachii* Maxim. [2]. Установлено, что сырье *Rhododendron aureum* Georgi. в виде побегов может быть безопасным источником микроэлементов [4].

Экспериментальные исследования биологической активности извлечений из растений семейства Ericaceae указывают на широкий спектр их действия на организм (спазмолитическое, гипотензивное, антимикробное и др.) [3]. Основными действующими веществами, содержащимися в сырье рододендрона, являются фенольные соединения, среди которых наибольшее значение имеют фенологликозиды и флавоноиды: арбутин, флороглюцин, гидрохинон, рододендрол, кверцетин, авикулярин и некоторые другие [2]. В состав фенольного комплекса рододендронов входят флаваны, являющиеся одними из наиболее восстановленных соединений фенольной природы, что обуславливает их высокую биологическую активность [5].

Методом хроматографии выявлен наиболее разнообразный состав фенольных соединений (от 9 до 20) у рододендрона даурского, остроконечного, рододендрона Адамса, кавказского [2]. Сравнительный анализ содержания фенольных соединений в цветках проведен впервые М.Е. Жаворонковой [2] и показано, что (как и листья) они могут использоваться в качестве лекарственного сырья у рододендрона даурского, рододендрона кавказского, рододендрона Кочи и рододендрона сихотинского. Среди заменимых аминокислот в наибольших количествах обнаружены глютаминовая, аспарагиновая кислоты, аланин, среди незаменимых – лейцин, лизин, фенилаланин, валин, минимально – цистеин, оксипролин, оксипролин [6]. Многие авторы полагают, что наличие фенольных соединений в разных частях растений рода *Rhododendron* обуславливает их биологическую активность [1, 2, 7, 8].

Рододендрон желтый *Rhododendron luteum* Sweet. (листопадный вид, кустарник) является источником биологических соединений и ценным лекарственным средством [9, 10]. Для более быстрого роста сеянцев рододендрона и увеличения объема получаемого лекарственного сырья используют физиологически активные вещества (ФАВ).

Цель исследования состояла в изучении эффектов воздействия ФАВ на рост рододендрона желтого (*Rhododendron luteum* Sweet.).

Материалы и методы. В качестве ФАВ были использованы синтезированные органические соединения общей формулы: 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2-дигидрохинолины (и 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2-тетрагидрохинолины).

Перед проращиванием семена рододендрона замачивали в водных растворах соединений в концентрации 0,01 %; 0,05 %; 0,1 % с экспозицией 18 ч. В качестве контроля использовали семена рододендрона, замоченные в водопроводной воде и растворе стандартного стимулятора роста эпинбрассинолида (коммерческий препарат Эпин-экстра, производства ННПП «НЭСТ М», РФ) в рабочей концентрации согласно инструкции к применению – 0,05 %. Для каждой из концентраций исследуемых соединений и контроля эксперимент проводили в трех повторностях по 100 семян. После замачивания семена рододендрона помещали в чашки Петри на фильтровальную бумагу, проращивали в лабораторных условиях при постоянной температуре 22 °С и на 21 день эксперимента высаживали проростки в ящики с верховым торфом в условиях закрытого грунта (теплице). Измерение проростков и их посадку в ящики в закрытом грунте (теплице) производили на 21 день после начала проращивания. Высоту проростков и сеянцев (через 7 месяцев от начала эксперимента) измеряли линейкой. Производили компьютерную статистическую обработку данных с помощью пакета программ “Stadia” 7.0.

Результаты и их обсуждение. Высота проростков видов рода *Rhododendron*, выращенных из семян, обработанных синтезированными химическими соединениями группы 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2-дигидрохинолины (и 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2-тетрагидрохинолины), представлена в таблице 1. Из таблицы 1 видно, что наибольший стимулирующий эффект проявляют соединения 1 и 5: 1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2-дигидрохинолин гидрохлорид и 4-[(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидро-6-хинолинил)карботиоил]-1-пиперазинилкарбальдегид гидрохлорид во всех испытанных концентрациях. Высота проростков рододендрона желтого под воздействием синтезированных органических соединений в концентрациях 0,01, 0,05% и 0,1% повышалась от 18,2 до 63,6 % относительно контроля.

Таблица 1 – Высота проростков (в см) рододендрона желтого

концентрация	Контроль	Эпин	соединение 1	соединение 2	соединение 3	соединение 4	соединение 5
0,01 %	1,1±0,03	1,2±0,02	1,6±0,04* ** ³	1,5±0,02* ** ³	1,4±0,02* * ¹	1,3±0,03*	1,6±0,04* ** ³
0,05 %			1,7±0,03* ** ³	1,6±0,02* ** ³	1,5±0,02* ** ³	1,4±0,03* * ²	1,6±0,03* ** ³
0,1 %			1,8±0,03* ** ³	1,7±0,03* ** ³	1,6±0,03* ** ³	1,5±0,03* ** ³	1,7±0,04* ** ³

Обозначения для таблиц 1-2: * - различия с контролем достоверны ($P < 0,05$);

** - различия с контролем достоверны ($P < 0,01$);

*** - различия с контролем достоверны ($P < 0,001$).

¹ - различия с вариантом обработки семян «Эпином» достоверны ($P < 0,05$);

² - различия с вариантом обработки семян «Эпином» достоверны ($P < 0,01$);

³ - различия с вариантом обработки семян «Эпином» достоверны ($P < 0,01$).

1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2-дигидрохинолин гидрохлорид (соединение 1);

1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин гидрохлорид (соединение 2);

1-бензил-2,2,4-триметил-6-(4-морфолинилкарботиоил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (соединение 3);

1,2,2,4-тетраметил-6-[(4-метил-1-пиперазинил)карботиоил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин гидрохлорид (соединение 4);

4-[(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидро-6-хинолинил)карботиоил]-1-пиперазинилкарбальдегид гидрохлорид (соединение 5).

По результатам работы, представленным в таблице 2, можно сделать вывод, что наибольший эффект увеличения роста сеянцев *Rhododendron luteum* производили синтезированные органические соединения ряда 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2-дигидрохинолина и 1-алкил-2,2,4-триметил-6-аминокарботиоил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в концентрации 0,1%.

Таблица 2 – Высота сеянцев (в см) рододендрона желтого

концентрация	Контроль	Эпин	соединение 1	соединение 2	соединение 3	соединение 4	соединение 5
0,01 %	6,7±0,2	6,9±0,2 *	7,9±0,2** ₂	6,8±0,1	6,8±0,2	6,8±0,2	7,7±0,2** ₂
0,05 %			8,4±0,2** _{*3}	7,3±0,2* ¹	7,0±0,2*	7,1±0,2* ¹	8,1±0,3** ₂
0,1 %			9,7±0,2** _{*3}	9,4±0,2** _{*3}	9,3±0,2** _{*3}	9,3±0,2** _{*3}	9,8±0,3** _{*3}

Через 7 месяцев от начала эксперимента высота сеянцев рододендрона желтого увеличивалась под воздействием ФАВ от 4,5 до 46,3 % относительно контроля.

Влияние фактора «обработки химическим соединением» и «концентрации» оценивали по результатам двухфакторного дисперсионного анализа, который показал достоверное влияние как на высоту проростков ($P < 0,05$), так и на высоту сеянцев ($P < 0,05$) *Rh. luteum*.

Заключение. Наиболее эффективными ФАВ для рододендрона желтого являются 1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2-дигидрохинолин гидрохлорид и 4-[(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидро-6-хинолинил)карботиоил]-1-пиперазинилкарбальдегид гидрохлорид. Эти вещества достоверно увеличивают высоту сеянцев в концентрациях 0,01%; 0,05%; 0,1% по отношению к контролю и стандартному стимулятору роста.

Стимулирующий эффект проявляют все испытуемые соединения в концентрациях 0,05% и 0,1%. Наиболее эффективны дигидрохинолины или соединения, содержащие заместитель дигидро-6-хинолинил. При использовании соединений хинолинового ряда в качестве ФАВ увеличивается высота проростков *Rhododendron luteum* от 18 до 63 %, а также высота сенцев от 4,5 до 46,3 % относительно контроля.

Список литературы

1. Васильева, О.Г. Биолого-морфологические основы клонального микроразмножения некоторых представителей рода *Rhododendron* L. : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / О.Г. Васильева. – Москва, 2009. – 22 с.
2. Жаворонкова, М.Е. Сравнительное фармакогностическое изучение европейских и азиатских видов рода *Rhododendron* L. флоры России : автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.Е. Жаворонкова. – Пермь, 2012. – 23 с.
3. Мирович, В. М. Фармакогностическое исследование представителей родов *Origanum* L. и *Rhododendron* L. флоры Восточной Сибири : дис. ... д-ра фарм. наук / В. М. Мирович. - Улан-Удэ, 2010. - 392 с.
4. Элементный состав надземных органов рододендрона золотистого *Rhododendron aureum* Georgi. Флоры Восточного Саяна / И. А. Мурашкина [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 4. – С. 53-59.
5. Запрометов, М. Н. Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях / М.Н. Запрометов. - Москва: Наука, 1993. - 272 с.
6. Анализ аминокислотного состава отдельных видов семейств бурачниковых, вересковых, гвоздичных, грушанковых и яснотковых / Н.С. Фурса [и др.] // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 22–24.
7. Карпова, Е.А. Фенольные соединения близкородственных видов рода *Rhododendron* L. (Ericaceae) / Е.А. Карпова, А.В. Каракулов // Turczaninowia. - 2011. - Т. 14, № 3. - С. 145–149.
8. Костина, В.М. Особенности фенольного метаболизма растений рода *Rhododendron in vivo* и *in vitro* : автореф. дисс....канд. биол. наук / В.М. Костина. – Москва, 2009. – 22 с.
9. Дзюба, О.И. Физиологические и биохимические особенности рододендрона желтого (*Rhododendron luteum* Sweet): аллелопатический анализ : автореф. дис.... канд. биол. наук / О.И. Дзюба. – Киев, 2001. – 22 с.
10. Александрова, М.С. Рододендроны / М.С. Александрова. – Москва: ЗАО «Фитон+», 2003. – 192 с.

**Извлечение элементных токсикантов из корневищ с корнями
валерианы лекарственной в настое**

Галенко М.С. ^{*1,2}, Гравель И. В. ¹

e-mail: marta.galenko@mail.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Российская Федерация, Москва, Трубевская улица, д. 8 с.2, 119991

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Аннотация: Лекарственные растительные препараты имеют обширное применение в медицинской практике за счет широкого ассортимента и физиологического воздействия на организм человека. В связи с гармонизацией фармакопейных требований необходимо количественное определение тяжелых металлов и мышьяка не только в лекарственном растительном сырье, но и лекарственных формах на его основе. Для этого необходимо изучение закономерностей переходов элементных токсикантов. Была предложена методика пробоподготовки образцов для количественного определения элементного состава настоев методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, которая включала в себя концентрирование пробы с последующим микроволновым разложением. Обнаружено, что количество пробы 10 мл обеспечивает концентрацию искомых элементов в испытуемых растворах в пределах обнаружения метода. Концентрации токсичных элементов (Pb, Cd, Hg и As) в исследованных образцах лекарственного сырья и настоя не превышали предельно допустимые содержания. Были рассчитаны проценты перехода элементов из валерианы лекарственной корневищ с корнями в настое на их основе. Установлено, что в максимальных количествах извлекается медь, в минимальных – алюминий, ванадий, медь и свинец.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты, тяжелые металлы, валериана, безопасность, пробоподготовка, нормативная документация

В настоящее время все большее распространение получают растительные лекарственные препараты (ЛРП). Их преимуществами являются обилие лекарственных форм, мягкое физиологическое действие с минимумом побочных эффектов, доступная цена [1,2].

Контроль качества ЛРП на соответствие требованиям нормативной документации включает оценку безопасности средств для медицинского применения. Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ) для лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) регламентировано содержание тяжелых металлов и мышьяка (ТМиМ). В ЛРС ТМиМ определяют количественно, однако для лекарственных препаратов содержание ТМ проводят методом образования окрашенных сульфидов. При использовании колориметрического метода после реакции взаимодействия с сульфид-ионом определяется весь спектр тяжелых металлов (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий). Степень извлечения каждого элемента в лекарственные формы различается, поэтому невозможно дать заключение по содержанию каждого из нормируемых элементов (свинец, кадмий, мышьяк, ртуть) [3,4]. Однако согласно требованиям ведущих фармакопей зарубежных стран содержание ТМ в ЛРП определяется количественно с помощью современных физико-химических методов.

В рамках гармонизации фармакопейных требований необходима оценка закономерностей переходов экотоксикантов из сырья в лекарственные формы для обоснования количественного определения отдельных элементов в ЛРП.

Цель работы – определить уровни перехода элементов в настои из корневищ с корнями валерианы.

Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи: определить уровень содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и настои на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, подобрать оптимальное количество настоя, необходимое для минерализации, рассчитать процент перехода элементных токсикантов из исходного сырья в лекарственную форму.

Материалы и методы. В качестве модели для исследования были выбраны корневища с корнями валерианы лекарственной, используемые для промышленного производства лекарственных растительных препаратов и прошедшие входной контроль качества на фармацевтической фабрике.

На первом этапе эксперимента из исследуемого лекарственного растительного сырья был изготовлен настой в соотношении 1:10 согласно ОФС.1.4.1.0018 Настои и отвары ГФ РФ [5]. После этого были взяты пробы настоя в количестве 10, 15, 20, 25, 35 и 50 мл для выбора оптимального количества образца. Далее точные объемы помещали в заранее взвешенные мерные стаканы из пластика и определяли их массы вместе с настоями, затем образцы упаривали до 1г. После этого остаток разводили 10 мл концентрированной азотной кислоты в 5 этапов порциями по 2 мл, после

добавления первой порции кислоты стаканы подогревали на плитке до полного растворения концентрата. Каждую порцию кислоты перемещали во фторопластовый стакан, далее герметично укупоривали и проводили минерализацию образцов в системе микроволнового разложения (Milestone Ethos Up, Италия) при максимальной температуре 175°C и мощности 1800Вт [6]. Параллельно проводили минерализацию образцов лекарственного растительного сырья. Для этого брали навеску в 1,000 г, помещали во фторопластовый сосуд для минерализации, добавляли 10 мл концентрированной азотной кислоты, плотно укупоривали и проводили разложение в микроволновой системе по аналогичным параметрам.

После завершения программы и остывания стаканов минерализаты переносили в мерную колбу на 25 мл через фильтр синяя лента и доводили до объема дистиллированной водой. Далее проводили количественное определение ТМ и мышьяка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе ИСП-МС Agilent 7900, США.

Результаты и обсуждение. В корневищах с корнями валерианы было количественно определено 16 элементов. Диапазон их содержания составил от 0,01 до 1813,79 мг/кг. В максимальных количествах были обнаружены алюминий, железо и марганец, в минимальных – кобальт, кадмий и сурьма. Ртуть в исследуемых образцах не была обнаружена. Содержание токсичных элементов находилось в диапазоне 0,14 – 1,47 мг/кг, что не превышало предельно допустимых концентраций. Количества найденных элементов убывали в ряду: Al>Fe>Mn>Ti>Sr>Zn>Cu>Cr>Ni>V>Pb>As>Co>Cd>Sb.

В настое валерианы лекарственной корневищ с корнями концентрации искомых элементов находились в диапазоне 0 - 22,548 мг/кг. В максимальных количествах были найдены железо и алюминий, в минимальных – хром, ванадий, свинец, кобальт, мышьяк и кадмий. Ртуть и сурьма не обнаружены. Элементы убывали в ряду Fe>Al>Mn>Ti>Zn>Cu>Sr>Ni>Cr>V>Pb>Co>As>Cd.

Результаты исследований показали, что все элементы, кроме ртути, были найдены во всех изученных объемах. Однако время концентрирования разных объемов настоя варьировало от 2 до 7,5 часов: для образца 10 мл составило около 2 часов, 15 – около 3 часов, 20 – около 4, 25 мл – около 5 часов, 35 – около 6,5 часов, 50 мл – более 7 часов. Оптимальным с точки зрения времени концентрирования и определения искомых элементов можно считать объем 10 мл. В пробах объемом 35 и 50 мл после упаривания сложно количественно перенести образец с помощью рекомендуемого объема кислоты, поэтому возможны потери определяемых элементов.

На основании полученных данных был рассчитан процент перехода тяжелых металлов и мышьяка из сырья в настои (Таблица 1). Переход элементов водные извлечения не превышал 67%.

Таблица 1. Переход тяжелых металлов и мышьяка из валерианы лекарственной корневищ с корнями в настой.

Элементы	ЛРС, мг/кг	Настой, мг/кг	Переход, %
Al	1813,79	17,287	9,5
Ti	57,28	0,790	13,8
V	2,70	0,027	9,9
Cr	5,23	0,077	14,7
Mn	60,52	1,351	22,3
Fe	1777,44	22,548	12,7
Co	0,47	0,010	21,8
Ni	3,46	0,129	37,4
Cu	5,58	0,373	66,9
Zn	28,82	0,683	23,7
As	0,55	0,008	14,7
Sr	29,12	0,311	10,7
Cd	0,14	0,001	9,2
Sb	0,01	-	-
Hg	-	-	-
Pb	1,47	0,015	10,0

Примечание. «-» – элемент не был обнаружен в сырье или лекарственной форме.

В максимальных количествах (более 60%) переходила медь, в средних (от 15 до 60%) – никель, кобальт, марганец, цинк, хром и мышьяк в минимальных – алюминий, титан, ванадий, железо, стронций, кадмий и свинец. Переход сурьмы из сырья в настой не был обнаружен.

Выводы. Изучено содержание 16 элементов (Al, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Cd, Sb, Hg, Pb) в корневищах с корнями валерианы и настое на их основе. Был подобран адекватный объем пробы испытуемого образца настоя (10 мл), который позволяет обнаруживать содержание тяжелых металлов и мышьяка. Содержание элементов в ЛРС находилось в диапазоне 0,01 - 1813,79 мг/кг, в настое – от 0 до 22,548 мг/кг; концентрации токсичных элементов (Pb, Cd, Hg, As) не превышали предельно допустимого содержания. Были рассчитаны проценты перехода элементов из сырья в лекарственную форму. Установлено, что в максимальных количествах (более 60%) извлекается медь, в минимальных (менее 10%) – алюминий, ванадий, медь и свинец.

Список литературы

1. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017;15(2):56-63. <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
2. Бойко Н.Н., Бондарев А.В., Жиликова Е.Т., Писарев Д.И., Новиков О.О. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской

Федерации. Научный результат. Медицина и фармация. 2017;3(4):30-8. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>

3. Ширяева О.Ю., Ширяева М.М. Изменение содержания эссенциальных элементов в растениях разных сортов. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2021;(4):93–8.

4. Сенченко М.А., Степанова М.В. Тяжелые металлы и микроэлементы в системе «почва – растение – продукт переработки растений». Вестник АПК Верхневолжья. 2021;(1):13–8.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд., М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», том II, С. 344-354 (2019).

6. Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Швецова Ю.Н., Лутцева А.И. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020;10(1):41–50. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-204-207

УДК 547.1-304.2+547.415.3+547.814+615.28

Синтез производных азаксантина и их антимикробная активность

Горохов В.Ю.

e-mail: Gorokhov_V.Yu@mail.ru

Институт технической химии УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН

Аннотация: Впервые получены первичные, вторичные амины и имины, содержащие цикл 1-азаксантина. Изучена антимикробная активность полученных соединений на Escherichia coli №1257, Candida albicans №24433 и различных музейных и госпитальных штаммах Staphylococcus aureus.

*Ключевые слова: 5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ол (1-азаксантгидрол), ариламины, азометины, антимикробная активность.*

Введение. Поиск новых веществ обладающих антимикробной активностью является актуальной задачей, так как бактерии со временем проявляют резистентность к применяемым препаратам и они перестают работать.

Одним из перспективных соединений с разнообразной биологической активностью являются производные 1-азаксантина. Они обладают противоопухолевой [1], противоаллергической [2], бронхолитической [3], антигистаминной [3], антисекреторной активностью [4], применяются для лечения центральной нервной системы [5].

Цель данной работы - синтезировать новые амины и имины, содержащие фрагмент 1-азаксантина, и изучить их антимикробную активность.

Результаты и обсуждение. Гетерилирование анилина **2a**, ариламинов **2b-f**, вторичных ароматических аминов **5a-f** и иминов **7a-f,i** протекает с использованием эквимолекулярных количеств 1-азаксантгидрола **1** и соответствующего азотсодержащего соединения **2a-f**, **5a-f**, **7a-f,i** в растворе этанола или уксусной кислоты с образованием соединений **3,4a-e**, **6a-f**, **9a-f,i** [6-9] (Схема 1).

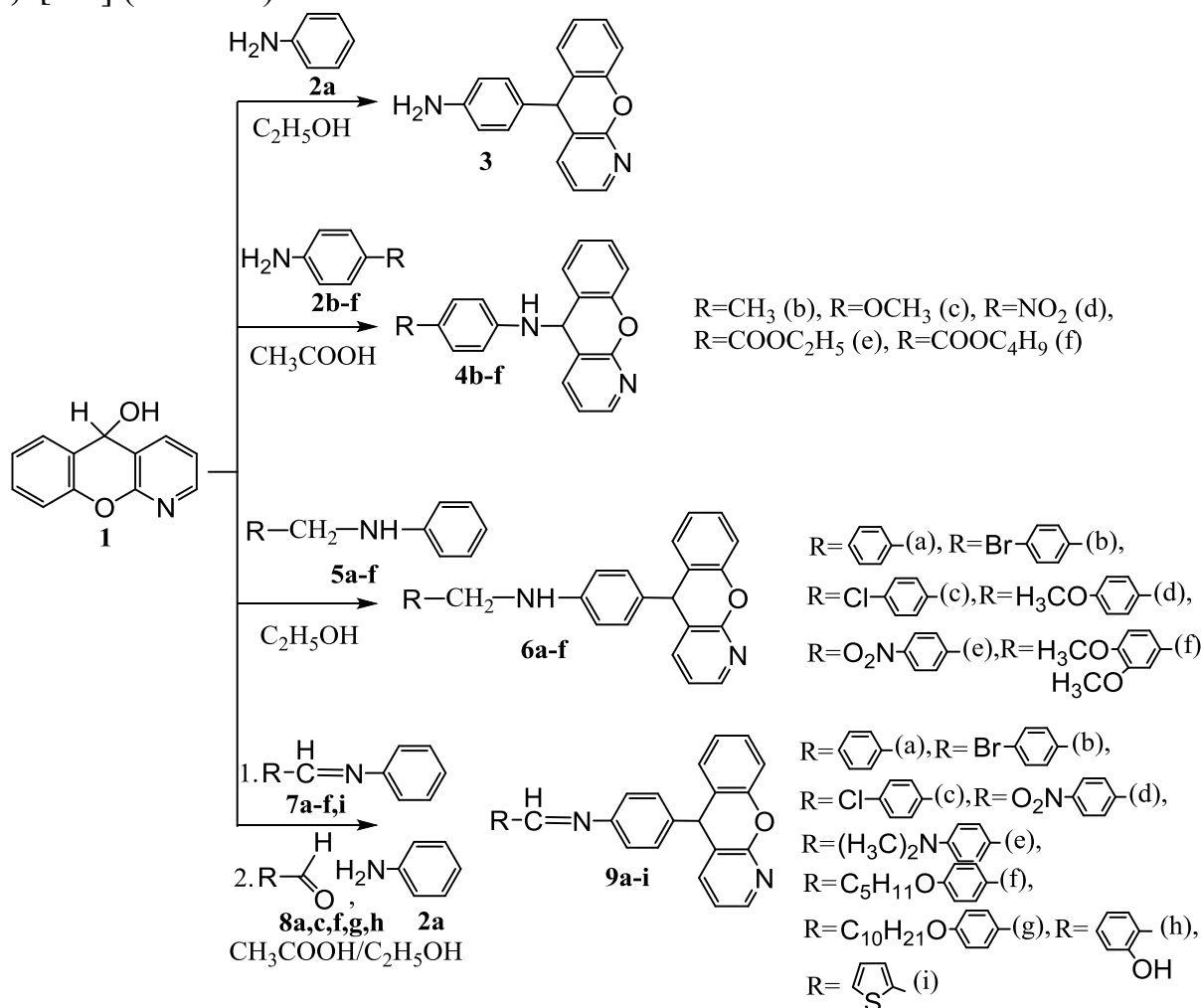


Схема 1. Синтез производных 1-азаксантина

Азаксантенилированные имины **9a,c,f,g,h** так же могут быть получены взаимодействием альдегидов **8a,c,f,g,h**, анилина **2a** и 1-азаксантгидрола **1** в среде уксусной кислоты или этанола [10] (Схема 1).

Строение полученных соединений подтверждены методами ЯМР ^1H -и ИК-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии и элементного анализа.

Проведено исследование антимикробной активности производных 1-азаксантина. Изучение проводилось на 3-х музейных условно-патогенных

микроорганизмах: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), *Candida albicans* № 24433 АТСС.

Установлено, что соединения **3a**, **9f**, **9e** проявили ингибирующее действие по отношению к культуре *Candida albicans*, в концентрациях 1000 мкг/мл, 500 мкг/мл и 250 мкг/мл соответственно. Соединение **9f** в концентрации 1000 мкг/мл обнаружено ингибирующее действие по отношению к культуре *Escherichia coli*.

В отношении *Staphylococcus aureus* антимикробную активность проявили соединения **4b**, **6e**, **9f** в концентрации >1000 мкг/мл, а соединения **9d** и **9c** в концентрации 1000 мкг/мл. При значениях минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 500 мкг/мл и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) 500-1000 мкг/мл соединение **9f** проявляет антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, а соединение **9e** при значениях МИК в интервале 125-250 мкг/мл (полное угнетение при МБК 250 мкг/мл).

Антибактериальные свойства для соединений **6a,b,f**, **9a,b** не обнаружены.

Расширенное исследование антимикробной активности для соединений **9e**, **9f**, **9i** на шести музейных (*Staphylococcus aureus*, 6538P, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Salmonella enteritidis*) и пяти госпитальных штаммах (*Staphylococcus aureus* № 1754, *Staphylococcus aureus*, №154, *Staphylococcus cohnii* №154, *Staphylococcus cohnii* №160, *Staphylococcus haemolyticus* №156) микроорганизмов показало, что полученные соединения проявляют антибактериальную активность в МИК от 125 до 1000 мкг/мл, а МБК в пределах 1000 мкг/мл.

Заключение. Разработаны методы синтеза первичных, вторичных аминов и иминов содержащих фрагмент 1-азксантена. Получен ряд новых соединений, ранее не описанных в литературе. Результаты антимикробной активности указывают на перспективность дальнейшего изучения соединений данного класса.

Список литературы

1. Weinstein, D.S. Azaxanthene Based Selective Glucocorticoid Receptor Modulators: Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of (S)-4-(5-(1-((1,3,4-Thiadiazol-2-yl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)-5H-chromeno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-fluoro-N,N-dimethylbenzamide (BMS-776532) and Its Methylene Homologue (BMS-791826) / D.S. Weinstein, H. Gong, A.M. Doweiko, M. Cunningham, S. Habte, J.H. Wang, D.A. Holloway, C. Burke, L. Gao, V. Guarino, J. Carman, J.E. Somerville, D. Shuster, L. Salter-Cid, J.H. Dodd, S.G. Nadler, J.C. Barrish // J. Med. Chem. - 2011. - №54. - P. 7318–7333.

2. Nakanishi, M. Studies on Anti-inflammatory Agents. XXXI. Studies on the Synthesis and Anti-inflammatory activity of Xanthenyl- and Benzopyranopyridinylacetic Acid Derivatives / M. Nakanishi, T. Oe, M. Tsuruda, H. Matsuo, S. Sakuragi, Y. Maruyama // *Yakugaku Zasshi*. -1976. - Vol. 96. - №1. - P. 99-109.

3. Villani, F. J. Benzopyranopyridine Derivatives. 1. Aminoalkyl Derivatives of the Azaxanthenes as Bronchodilating Agents / F.J. Villani, T.A. Mann, E.A. Wefer, J. Hannon, L.L. Larca, M.J. Landon, W. Spivak, D. Vashi // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1975. - Vol. 18.- №1. - P. 1-8.

4. Bristol J.A. Gastric Antisecretory Agents. 1. Antisecretory and Antiulcer Activity of 5*H*-[1]Benzopyrano[2,3-*b*]pyridin-5-ylureas and 5*H*-[1]Benzothiopyrano[2,3-*b*]pyridin-5-ylureas / J.A. Bristol, E.H. Gold, R.G. Loveyand, J.F. Long // *Journal of Medecinal Chemistry*. - 1981. - Vol. 24. - №8. - P. 927–932.

5. Nantka-Namirski P. Synthesis of 5*H*[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridine derivatives / P. Nantka-Namirski, J. Piechaczek, J. Wrotek // *Acta. Pol. Pharm.* - 1977. - V. 34. - I. 1. - P. 1-7.

6. Юнникова, Л. П. Синтез *N*-арил(гетерил)метилеи-[4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]аминов и их антимикобактериальная активность / Л. П. Юнникова, В. Ю. Горохов, Т. В. Махова, Г. А. Александрова // *Бутлеровские сообщения*. - 2012. - Т. 32. - № 10. - С. 27-29.

7. Юнникова, Л. П. Синтез аминов с азаксантеновым фрагментом и их свойства / Л. П. Юнникова, В. Ю. Горохов, Т. В. Махова, Г. А. Александрова // *Химико-фармацевтический журнал*. - 2013. - Т. 47. - № 3. - С. 15-17.

8. Горохов, В. Ю. Ариламины с фрагментом 1-азаксантиена / *Бутлеровские сообщения*. - 2015. - Т. 41. - № 1. - С. 112-115.

9. Горохов, В. Ю. Синтез и антибактериальная активность аминов и иминов, содержащих циклы (аза,тио)ксантенов / В. Ю. Горохов, Т. В. Махова // *Химико-фармацевтический журнал*. - 2016. - Т. 50. - № 8. - С. 33-35.

10. Горохов, В. Ю. Однореакторный метод синтеза 2-гидроксибензилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов и возможность их применения в качестве регуляторов роста растений / В. Ю. Горохов, Я. В. Быков, С. А. Батуев, Е. А. Лысцова, С. М. Горохова, Н. Н. Яганова // *Журнал общей химии*. - 2019. - Т. 60. - № 10. - С. 32-35.

Фенольные соединения травы базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum L.*), выращиваемого в Краснодарском крае

Гукева А.Р., Судики Л.С.

e-mail: gukevaaliya@yandex.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Аннотация: У представителей семейства яснотковые, к которым относится базилик обыкновенный, в комплексе биологически активных соединений важную роль играют фенольные соединения. Целью работы явилось изучение фенольных соединений: флавоноиды, дубильные вещества в траве базилика обыкновенного. Материалом служила трава базилика обыкновенного двух сортовых форм, выращиваемого в Краснодарском крае. Качественными реакциями, а также методом тонкослойной хроматографии подтверждено присутствие в траве базилика обыкновенного флавоноидов, танина и свободной галловой кислоты, а также сапонинов.

Ключевые слова: базилик обыкновенный, яснотковые, флавоноиды, дубильные вещества, сапонины.

Базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum L.*), относящийся к семейству яснотковых (*Lamiaceae*), широко культивируется в регионах с субтропическим и теплым умеренным климатом в качестве пищевого растения [1, 2]. Растение известно уникальным ароматом. Выведено множество сортов данного вида, из которых примерно половина имеют красно-фиолетовый иногда достаточно темный цвет надземной части [3, 4].

Для представителей семейства яснотковые характерно накопление различных групп фенольных соединений, таких как флавоноиды, дубильные вещества, хиноны [5, 6]. Следует отметить, что фенольные соединения, обуславливают различные фармакологические эффекты лекарственных растений, в первую очередь это касается антиоксидантного действия [7, 8].

Стандартизация включенного в Государственную Фармакопею Российской Федерации лекарственного растительного сырья (ЛРС), заготавливаемого от представителей семейства яснотковых проводится по фенольным соединениям, в первую очередь по флавоноидам (листья мяты перечной, трава тимьяна обыкновенного, душицы, чабреца, пустырника),

иногда по дубильным веществам (листья шалфея) или по фенолкарбоновым кислотам (трава Melissa) [9].

При комплексном изучении травы базилика обыкновенного, особое внимание следует уделить изучению фенольных соединений. Ранее в траве базилика обыкновенного было проведено изучение антоцианов [10].

Цель работы – изучение флавоноидов, дубильных веществ и сапонинов в траве базилика обыкновенного, выращиваемого в условиях Краснодарского края.

Материалы и методы. Трава базилика обыкновенного двух сортовых форм: фиолетовая (образец 1) и зеленая (образец 2), заготовленная в августе 2022 года в фазу массового цветения от растений, выращиваемых на протяжении нескольких лет в пгт. Адлер (агломерация г. Сочи), Краснодарский край. Сырье высушено воздушно-теневым способом, представляет собой стебли с листьями и соцветиями. Цвет сырья: у образца 1 – фиолетово-коричневый, достаточно темный, у образца 2 – коричневатозеленый. Запах у обоих образцов специфический пряный.

Для исследования травы базилика на присутствие фенольных соединений готовили водные извлечения (соотношение сырье – экстрагент 1:10, настаивание 1 час); спиртовые извлечения (спирт этиловый 70%, соотношение сырье – экстрагент 1:10, настаивание 1 час на водяной бане с обратным холодильником).

Обнаружение и идентификацию фенольных соединений проводили с помощью качественных реакций, а также методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) по методикам ГФ РФ XIV издания, ФС.2.5.0069.18 «Горца птичьего (спорыша) трава» – на флавоноиды, ФС.2.5.0023.15 «Лапчатки прямостоящей корневища» – на дубильные вещества [9].

Результаты и обсуждение.

Для обнаружения флавоноидов проводили качественные реакции, используя спиртовые извлечения:

– с 2% спиртовым раствором железа (III) хлорида. Наблюдала темно-зеленое окрашивание;

– с концентрированным раствором аммония гидроксида. Наблюдала усиление желтого окрашивания;

– цианидиновая проба. Наблюдала (в течение 3-4 минут) интенсивное оранжево-красное окрашивание.

Полученные результаты свидетельствовали о присутствии в траве базилика обыкновенного флавоноидов.

Использовали метод ТСХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ» размером 20×10 см; система бутанол – уксусная кислота ледяная – вода (соотношение 4:1:2). В качестве стандартных образцов (СО) выступали рутин, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-О-гликозид производства ООО «Биосинтез».

На линию старта хроматографической пластинки наносили спиртовое извлечение травы базилика обыкновенного и растворы СО. Пластинку высушивали на воздухе до полного удаления растворителя, помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей в течение 30 минут.

Хроматографировали восходящим способом. Вынимали хроматограммы, когда фронт растворителя проходил 80% высоты хроматографической пластинки (примерно 18 см). Высушенные хроматограммы просматривали в УФ-свете до и после обработки 2% спиртовым раствором алюминия хлорида.

Результаты хроматографического анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты хроматографического анализа флавоноидов извлечений травы базилика обыкновенного

Окраска зоны адсорбции в УФ-свете	Значение R_f	Идентифицированное соединение
Образец 1		
Желто-оранжевое	0,57±0,03	Лютеолин
Светло-коричневое	0,65±0,02	Рутин
Светло-желтое	0,73±0,03	Лютеолин-7-О-гликозид
Желто-зеленое	0,85±0,02	Кверцетин
Образец 2		
Желто-оранжевое	0,57±0,03	Лютеолин
Светло-коричневое	0,66±0,02	Рутин
Светло-желтое	0,73±0,04	Лютеолин-7-О-гликозид
Желто-зеленое	0,84±0,02	Кверцетин

В результате проведенных исследований подтверждено присутствие лютеолина, рутина, лютеолин-7-О-гликозида (цинарозида) и кверцетина в обоих образцах исследуемого сырья.

Для обнаружения дубильных веществ проводили качественные реакции, используя водные и спиртовые извлечения:

– с 10% раствором ацетата свинца основного в уксусной кислоте.

Наблюдали осадок белого цвета;

– с раствором железа (III) аммония сульфата. Наблюдали образование темно-синего окрашивания, свидетельствующего о присутствии в сырье дубильных веществ гидролизуемой природы;

– с 1% раствором желатина в 10% натрия хлорида. Наблюдали медленное помутнение раствора – дубильные вещества.

Использовали метод ТСХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе этилацетат – толуол – кислота муравьиная безводная – вода (30:10:5:2). В качестве СО выступали: кислота галловая и раствор танина производства ООО «Биосинтез».

После окончания хроматографирования высушенные хроматограммы обрабатывали спиртовым раствором железа (III) хлорида, снова высушивали и просматривали при дневном свете. На хроматограммах извлечений травы базилика обнаружены пятна темно синего и коричневатосинего цвета.

Результаты хроматографического анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты хроматографического анализа дубильных веществ извлечений травы базилика обыкновенного

Окраска зоны адсорбции в УФ-свете	Значение R_f		Идентифицированное соединение
	Водное извлечение	Спиртовое извлечение	
Образец 1			
Темно-синяя	0,87±0,02	0,65±0,04	Галловая кислота
Коричневато-синяя	0,81±0,01	0,62±0,01	Танин
Образец 2			
Темно-синяя	0,87±0,02	0,65±0,03	Галловая кислота
Коричневато-синяя	0,80±0,02	0,61±0,01	Танин

Из данных таблицы видно, что в извлечениях травы базилика обыкновенного обеих сортовых форм присутствует танин и свободная галловая кислота.

Определение сапонинов проводили по реакции пенообразования, по методике ГФ РФ XIV издания, ОФС.2.5.0039.15 «Синюхи голубой корневища и корни» [9].

Аналитическую пробу сырья измельчали, помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды и нагревали в течение 10 мин, затем охлаждали и фильтровали. 5 мл фильтрата помещали в пробирку и сильно встряхивали. Была отмечена стойкая пена, не исчезающая в течение 40 минут, что может свидетельствовать о наличии в сырье таких БАС, как сапонины.

Также была проведена реакция пенообразования по методике Фонтан-Канделя. Наблюдали пенообразование как в щелочной, так и в кислой среде, что позволяет предположить природу сапонинов в извлечении травы базилика обыкновенного как тритерпеновую.

Заключение. В результате проведенных исследований в траве базилика обыкновенного установлено присутствие флавоноидов, дубильных веществ и сапонинов. В обоих сортовых образцах – фиолетовая и зеленая – подтверждено присутствие всех вышеуказанных групп. На основании анализа содержания в траве базилика обыкновенного фенольных соединений, предполагается их дальнейшее более глубокое изучение, в том числе количественное определение.

Список литературы

1. Ткаченко К.Г. Современные технологии выращивания лекарственных и ароматических растений в Китае // Сборник научных трудов научно-методической конференции «III Гаммермановские чтения». СПб: Изд-во СПХФА, 2017. С. 123-128.
2. Стекольников Ю.С. Опыт выращивания субтропических растений семейства *Lamiaceae* в условиях Краснодарского края // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск, 2022. С. 74-75.
3. Новиков О.О., Писарев Д.И., Севрук И.А., Малютина А.Ю., Зинченко А.А., Гурьев И.В. Исследование *Ocimum basilicum* L. в рамках научного направления «Фармацевтический ремейк» // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С. 54-61.
4. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. 2015. № 2 (9). С. 67-71.
5. Чумакова В.В., Чумаков В.Ф., Попова О.И., Чумакова В.В.мл. Коллекция интродуцированных видов *Lamiaceae* как исходный материал для селекции // Бюллетень Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства. 2016. № 8. С. 300-310.
6. Попов И.В. Разработка алгоритма оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № 5. С. 103-105.
7. Петрова А.А., Попов И.В. Обоснование фармакогностического изучения двух видов рода сумах, культивируемых на территории России // Чтения молодых ученых. Материалы международной научно-практической конференции. Сер. "Научный вестник" Ответственный за выпуск Жукова А.В., 2016. С. 126-128.
8. Попов И.В., Рудакова Ю.Г., Попова О.И., Никитина А.С., Василенко Е.А., Ганина М.М. Фармацевтические аспекты сохранения и укрепления здоровья населения на основе фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3-6. С. 1911-1913.
9. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
10. Величко К.А. Антоцианы травы базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum* L.), культивируемого в Краснодарском крае // Молодые ученые – медицине. Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Владикавказ. 2021. С. 437-442.

Выбор оптимальных условий извлечения полифенольных соединений из побегов лапчатки кустарниковой (*Dasiphora fruticosa* (L.) O. Scwarz)

Досаева А., Нестерова Н.В., Нестерова О.В.

e-mail: albinadosaeva@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Аннотация: Побег лапчатки кустарниковой привлекают внимание исследователей вследствие широкого спектра фармакологической активности. Анализ научной литературы показывает наличие у сырья противовоспалительного, кровоостанавливающего, ранозаживляющего, иммуномодулирующего действия. Однако в РФ лапчатка кустарниковая используется только в пищевых целях, а показатели ее качества нормируются в соответствии с рекомендациями ТУ 9198-445-37676459-2016 «Напитки чайные». Авторами проведено изучение влияния ряда факторов на извлечение из сырья веществ полифенольной природы. Проведенное исследование позволило определить оптимальные параметры для получения извлечений из побегов лапчатки кустарниковой и рекомендовать условия проведения экстракции при гидромодуле 1:10 спиртом этиловым 45% в течение 60 минут, что позволяет добиться максимального выхода веществ полифенольной природы.

Ключевые слова: лапчатка кустарниковая, экстракт лапчатки кустарниковой, полифенолы, гидромодуль.

Введение.

Лапчатка кустарниковая (Пятилистник кустарниковый, курильский чай) кустарниковое растение семейства Розовые (Rosaceae) имеет широкий ареал обитания. Встречается в Восточной Сибири, на Алтае и Дальнем Востоке. Растение широко культивируется как декоративное. Побег лапчатки кустарниковой традиционно используются в народной медицине Тибета, Монголии и Сибири при желудочно-кишечных заболеваниях, а также как кровоостанавливающее, противовоспалительное и успокаивающее средство [1,2]. Популярен повышающий защитные силы организма чай, что нашло отражение в одном из названий растения. Анализ научной литературы показывает интерес исследователей как к изучению состава биологически активных веществ побегов лапчатки кустарниковой, так и особенностей терапевтической активности извлечений из данного

сырья. Имеются данные, демонстрирующие наличие положительного воздействия сухого экстракта из побегов лапчатки кустарниковой на активность иммунорегуляторных клеток [3]. В исследованиях Гончиковой С.Ч. и соавт., было установлено наличие у экстракта лапчатки кустарниковой иммуномодулирующего действия на фоне иммунодефицита, вызванного противотуберкулезными препаратами (Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Стрептомицин) в эксперименте на мышцах обоего пола линии С57В1/6 и мышцах-самках F1(СВАхС57В1/6) массой 18-20 гр., что выражалось в существенном восстановлении показателей клеточного, гуморального и макрофагального компонентов иммунного ответа.[4]. Экстракт лапчатки кустарниковой использовался в составе мазевой композиции, применение которой способствовало эффективному заживлению ран у лабораторных животных с раневыми повреждениями кожи, также авторами наблюдалась активация регенерации ран у крыс с сахарным диабетом. [5] Однако, несмотря на имеющиеся интересные научные данные, характеризующие широкий спектр возможности использования сырья лапчатки кустарниковой в медицинской практике, сырье в РФ не является официальным. Побег курительского чая в измельченном, гранулированном виде, в виде фильтр-пакетов реализуются на территории РФ как пищевой продукт, стандартизация которого осуществляется в соответствии с ТУ 9198-445-37676459-2016 «Напитки чайные».

Учитывая вышеизложенное, актуальным направлением современных исследований представляется всесторонний анализ сырья лапчатки кустарниковой, направленный на разработку современных методов контроля качества сырья и наиболее эффективное его использование.

Цель исследования.

Целью исследования данной работы является изучение влияния условий извлечения полифенольных соединений из побегов лапчатки кустарниковой на их количественное содержание в конечном продукте и выбор оптимальных параметров, позволяющих добиться оптимального выхода действующих веществ.

Материалы и методы.

Объектом исследования служили одногодичные побеги лапчатки кустарниковой, заготовленные летом 2022 г. в период массового цветения в Ботаническом саду Сеченовского Университета, от растений, высаженных в декоративных целях в парковой зоне г. Истра, а также измельченное сырье, производимое и реализуемое компанией «Русские корни». Заготовленное сырье высушивалось методом воздушно-теневого сушки. Учитывая имеющиеся литературные данные, характеризующие разнообразный состав и высокое содержание в сырье веществ полифенольной природы[6], оценку выхода биологически активных веществ осуществляли

спектрофотометрическим методом Фоллина-Чокалтеу, широко применяемым для анализа как фармакопейного, так и пищевого сырья [7,8]. Выбор экстрагента, обеспечивающего максимальный выход полифенольной фракции, осуществляли экспериментально, проводя серию экстракций с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 20,45,60,70 и 96% при однократной экстракции. Исследование влияния технологических факторов проводили по показателям: температура, время экстракции, гидромодуль.

Результаты и их обсуждение.

Результаты исследований, направленных на выбор экстрагента, обеспечивающего максимальный выход полифенольной фракции, в серии экстракций с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 20, 45, 60, 70 и 96% представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Влияние концентрации спирта этилового на выход полифенольной фракции из побегов лапчатки кустарниковой (*Dasiphora fruticosa* (L.) O. Schwarz)

Используемый экстрагент	Содержание полифенольной фракции, %		
	Побеги лапчатки кустарниковой, Ботанический сад	Побеги лапчатки кустарниковой, декоративные насаждения	Побеги лапчатки кустарниковой «Курильский чай», пачки, «Русские корни»
Спирт этиловый, 20%	11,26	11,64	11,28
Спирт этиловый, 45%	13,67	13,88	13,63
Спирт этиловый, 60%	12,98	13,06	13,12
Спирт этиловый, 70%	12,56	12,61	12,59
Спирт этиловый, 96%	8,14	7,99	8,17

Как видно из данных таблицы, максимальный выход полифенольных соединений достигается в диапазоне концентраций этилового спирта 45-70%, однако, учитывая стоимость при многотоннажном производстве экономически более целесообразным представляется использование в качестве экстрагента спирта этилового 45%. Проведенные исследования показали высокую сопоставимость полученных результатов количественной оценки исследуемых образцов. Дальнейшее изучение влияния факторов на полноту экстракции проводили с использованием технической смеси сырья. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Факторы, влияющие на извлечение полифенольной фракции

Фактор, влияющий на полноты извлечения полифенольной фракции		Выход полифенольной фракции, %
Температура, °С	20-25	13,45
	50	14,84
	100	11,98
Гидромодуль (соотношение сырья-экстрагент)	1:5	12,24
	1:10	12,67
	1:15	11,87
Время, мин	30	13,39
	60	13,75
	90	13,87
	120	13,99

Анализ данных таблицы позволяет отметить ожидаемый рост выхода полифенольной фракции при нагревании экстракционной смеси до 50С, что обусловлено ростом эффективности разрыва клеточных стенок и ускорением диффузного процесса при повышении температуры экстракционной смеси, однако дальнейший рост температуры приводит к снижению выхода, что можно объяснить разрушением веществ полифенольной природы, которое может начаться уже при достижении температуры экстракционной смеси в 60°С [9]. Оптимальным временем экстракции можно считать 60 минут, поскольку дальнейшее увеличение времени не приводит к существенному росту выхода полифенольных веществ. Также нами рекомендуется использование гидромодуля 1:10 в качестве оптимального.

Заключение.

Проведенный анализ позволил выявить оптимальные параметры для получения извлечений из побегов лапчатки кустарниковой и рекомендовать проведение экстракции при гидромодуле 1:10 спиртом этиловым 45% в течение 60 минут, что позволяет добиться максимального выхода веществ полифенольной природы.

Список литературы

1. Семенов С.Р., Телятьев В.В. Лекарственные растения Восточной Сибири. Иркутск. 1966.,с.54.
2. Николаева И.Г. , Хобракова В. Б. , Арьяева М. М. Серия : Лекарственные растения тибетской медицины. Пятилистник кустарниковый (курильский чай кустарниковый) Улан-Уде: Изд-во БНЦ СО РАН 2001.- 110с.
3. Хобракова В. Б., Николаев С. М., Аляутдин Р. Н., Маркарян А. А. Влияние сухого экстракта из побегов пятилистника кустарникового на активность иммунорегуляторных клеток. Российский медицинский журнал 2008, № 4, с.43-47.

4. Гончикова С. Ч., Хобракова В. Б., Цыренжапова О. Д. Влияние сухого экстракта пятилистника кустарникового на состояние иммунной системы организма при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной противотуберкулезными препаратами. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2001, №3, с.29-31.

5. Гармаев Бато-Цырен Нимаевич. Ранозаживляющее действие мазей с экстрактом *Dasiphora fruticosa* (L.) O. Schwarz (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. мед.наук. Улан-Удэ. 2017-24с.

6. Elena V. Andysheva, Elena P. Khramova. A chemotaxonomic study of phenolic compounds in the species of the genus *Dasiphora* (Rosaceae) from the Russian Far East and Eastern Siberia. *Botanica Pacifica. A journal of plant science and conservation*. 2020. 9(1): 77–83.

7. Н.В. Нестерова, И.А. Самылина Изучение качественного состава и показателей качества листьев яблони лесной и домашней. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2016, с.125-130.

8. Николаева Т. Н., Лапшин П. В., Загоскина Н. В. Метод определения суммарного содержания фенольных соединений в растительных экстрактах с реактивом фолина-дениса и реактивом фолина-чокальтеу: модификация и сравнение // Химия растительного сырья, 2021. № 2. С. 291-299.

9. Ооржак У.С., Ушанова В.М., Репях С.М. Исследование влияния технологических факторов на процесс извлечения экстрактивных веществ из листовенничной губки. Химия растительного сырья. 2003 №1. с.69-72.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-217-221

УДК 577.182.26.

Rheological study of mucoadhesion of Gramicidin S: hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and how it is affected by chitosan

Drannikov A. A., Di Martino A., Trusova M. E.

e-mail: aad12@tpu.ru

National Research Tomsk Polytechnic University, Research School in Chemistry and Applied biomedical Technologies

Abstract: Cyclodextrins became famous for their ability to encapsulate chemical compounds, further modifying their properties. In present research, we focused on the mucoadhesion studies of gramicidin S and how it can be influenced by complex formation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and chitosan. For the investigation, we applied the rheological method using the rotation viscometer. In accordance with the structural properties, hydroxypropyl- β -cyclodextrin reduces the mucoadhesion of the peptide while chitosan increases. At the same time, both of these compositions can be considered as a possible way to reduce the influence of gramicidin S on the oral mucosa. Complex formation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin leads to lower mucoadhesion of the peptide to the

health tissue surface, while interaction with chitosan allows the localization of antibiotic on the infected area, which can enhance the antibacterial effect.

Keywords: gramicidin S, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, chitosan, mucoadhesion, rheology.

Introduction

Cyclodextrins (CDs) are a group of polysaccharides widely known for their ability to encapsulate different molecules due to the unique cone structure with polar cavity, whose environment is similar to the ethanoic solution. That is the reason why CDs applications in pharmacies grows yearly and mainly are estimated to control drug release or to enhance its solubility [1].

The encapsulation of the target molecules goes completely or partially depending on the host cavity and drug size ratio, and it is demonstrated that CDs can encapsulate large molecules such as peptides, proteins [2] and even mRNA [3].

Despite all benefits, CDs application has one disadvantage for those drugs, which are supposed to be applied locally, and it reveals lowering the mucoadhesion of the drug in the complexed state due to the negative charge of the carrier similar to mucosa [4]. This turns out to be crucial for the therapeutic properties of the locally applied drugs, e.g. some antimicrobial peptides are supposed to be adsorbed and being retained on the mucosa, for example in the oral cavity, to maximize their therapeutic effect. It forces researchers to add polymers such as carbomers, celluloses, cross-povidones etc. [5].

In the present study we focused on the complex of topical antimicrobial peptide gramicidin S (GS) and hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) which was first described in the work of J. Pitha [6] and our modification of the same complex with chitosan [7] to investigate how each component influences the mucoadhesion and understand the prospective of its use in drug formulations.

Aim of research. The aim of the present research work was to study the influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin and chitosan on the mucoadhesion of gramicidin S in water.

Materials and methods

Gramicidin S dihydrochloride (TS 9348-023-47509455- 2012) from JSC «PFK Obnovlenie», Russia, hydroxypropyl- β -cyclodextrin (EP/USP) from Roquette Frères Company, France, low molecular weight chitosan (EP, USP/ NF) from Sigma-Aldrich, Mucin Type II by Henan Tianfu Chemical Co., Ltd, China and phosphate buffer solution (PBS, pH = 7.4) according to Russian Pharmacopeia XIV ed, FS.1.3.0003.15 were used.

The GS: HP- β -CD (1:2) complex was prepared in accordance with the reported protocol [6] in water-ethanoic solution and then freeze dried (TFD8503, ilShinBioBase Co. Ltd., South Korea). The complex modification with chitosan (1:2:2) was performed as described in [7] where chitosan was dissolved in 1 %

v/v acetic acid water solution, then mixed with the prepared GS: HP- β -CD (1:2) complex and then lyophilized.

Mucoadhesive studies were performed by the rheological method described by Kirzhanova et al. [8], which considers that mucoadhesion is determined by interaction of mucin and test solution. For the experimental part, we the following test solutions based on PBS were prepared (see table 1):

Table 1 – Test solutions:

Solution №	Composition
1	Mucin 5 %
2	GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 %
3	Chitosan 0.05 %
4	Mucin 5 % + GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 %
5	Mucin 5 % + GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 % + chitosan 0.05 %

Afterward, we measured the viscosity of each solution using the SMART L rotational viscometer under 37 °C and 30 rpm rotation of the L4 spindle. Mucoadhesion of GS in the presence of HP- β -CD was determined according to the following equation:

$$\eta_{\text{mucoadhesion 1}} = \eta_4 - \eta_1 - \eta_2 \quad (1)$$

Mucoadhesion of GS in the presence of HP- β -CD and chitosan was determined by the equation:

$$\eta_{\text{mucoadhesion 2}} = \eta_5 - \eta_1 - \eta_2 - \eta_3 \quad (2)$$

Results and discussion

In Table 2 the obtained results are resumed.

Table 2 – Viscosity measurement data

Solution №	Composition	Viscosity, sP
-	PBS	1.30
1	Mucin 5 %	28.40
2	GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 %	1.41
3	Chitosan 0.05 %	2.20
4	Mucin 5 % + GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 %	26.60
5	Mucin 5 % + GS 0.0015 % + HP- β -CD 0.003 % + chitosan 0.05 %	49.71

The viscosity data in table 2 allow calculating the mucoadhesion of GS in the presence of HP- β -CD, and HP- β -CD with chitosan respectively, applying formulas 1 and 2 as follows:

$$\eta_{\text{mucoadhesion 1}} = 26.60 - 28.40 - 1.41 = -3.21 \text{ sP} \quad (1)$$

$$\eta_{\text{mucoadhesion 2}} = 49.71 - 28.40 - 1.41 - 2.20 = 17.7 \text{ sP} \quad (2)$$

The obtained results demonstrate that gramicidin S has negative mucoadhesion in the presence of HP- β -CD, which means that GS will be less

adhesive to the oral cavity mucosa that comes in accordance with the present considerations [4]. This can reduce the antibacterial effect of the peptide, shortening its retention time in the oral cavity and reducing overall drug efficiency.

In this regard, one should suggest the solution to the problem. One of the opportunities, which already exists, is to combine the above complex with chitosan. Unlike most modern approaches [5] chitosan is a natural biodegradable polymer with strong mucoadhesivity due to the synergic effect of the electrostatic interaction of protonated amino groups and the formation of hydrogen bonds with mucin [9].

Combining GS and HP- β -CD with chitosan significantly increases the mucoadhesion of the peptide and with a possible enhancement of its antibacterial properties.

This opens the doors for enhancing the existing dosage forms of GS as buccal tablets and to develop new forms, such as films, that allow localizing the therapeutic effect of the peptide with minimal risk to other mucosa. There the peptide can be applied directly to the infected area with modified drug release and a possibility to interrupt the treatment in case of adverse reactions' appearance [10].

Conclusion

In this work, we investigated how HP- β -CD and chitosan influence GS mucoadhesion in regard to its therapeutic application in the oral cavity. The supposed difference in mucoadhesion parameter were achieved and evaluated. At the same time, both of these compositions can be regarded as a possible way to reduce the influence of GS on oral mucosa. Complex formation with HP- β -CD leads to lower mucoadhesion of the peptide to the healthy tissue surface, while further interaction with chitosan allows the localization of GS on the infected area, which can enhance the antibacterial effect.

References

1. Loftsson, T. Anomalous properties of cyclodextrins and their complexes in aqueous solutions / T. Loftsson, H. H. Sigurdsson, P. Jansook // *Materials*. - 2023. - Vol. 16. №. 6. - P. 2223.
2. Papakyriakopoulou P., Manta K., Christodoulou E. *Functional Materials in Biomedical Applications Cyclodextrins in drug development: Challenging multifunctional excipients*. Jenny Stanford Publishing. - 2023. - P. 51-90.
3. Karthic, A. Cyclodextrin nanoparticles for diagnosis and potential cancer therapy: A systematic review / A. Karthic, A. Roy, J. Lakkakula, S. Alghamdi, A. Shakoori, A. O. Babalghith, T. B. Emran, R. Sharma, C. M. G. Lima, B. Kim, M. N. Park, S. Z. Safi, R. Silva de Almeida, H. D. M. Coutinho // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. - 2022. - Vol. 10. - P. 984311.

4. Fürst, A. Thiolated cyclodextrins: A comparative study of their mucoadhesive properties / A. Fürst, G. Kali, N. A. Efiana, Z. B. Akkuş-Dağdeviren, S. Haddadzadegan, A. Bernkop-Schnürch // International Journal of Pharmaceutics. - 2023. - Vol. 635. - P. 122719.

5. Golshani, S. Recent advances in oral mucoadhesive drug delivery / S. Golshani, A. Vatanara, M. Amin // Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. - 2022. - Vol. 25. - P. 201-217.

6. Pitha, J. Preparation of drug: hydroxypropylcyclodextrin complexes by a method using ethanol or aqueous ammonium hydroxide as co-solubilizers / J. Pitha, T. Hoshino, J. Torres-Labandeira, T. Irie // International Journal of Pharmaceutics. - 1992. - Vol. 1-3. №. 80. - P. 253-258.

7. Pharmaceutical substance for forming drug preparations based on gramicidin S and a method for production thereof (versions), pharmaceutical substance for forming drug preparations of prolonged action based on gramicidin S and a method for production thereof (versions) : pat. 2733715 Russian Federation. № 2019101468 ; fil. 18.01.19 ; publ. 06.10.2020, Bull. № 28. 13 p.

8. Kirzhanova, E. A. Methods for analysis of mucoadhesion: from basic research to practical applications in dosage forms development / E. A. Kirzhanova, V. V. Khutoryanskiy, N. G. Balabushevich, A. V. Kharenko, N. B. Demina // Drug Development & Registration. - 2014. - Vol. 8. №. 3. - P. 58-72.

9. Sogias, I. A. Why is chitosan mucoadhesive? / I. A. Sogias, A. C. Williams, V. V. Khutoryanskiy // Biomacromolecules. 2008. - Vol. 9. №. 7. - P. 1837-1842.

10. Mura, P. Multiple roles of chitosan in mucosal drug delivery: An updated review / P. Mura, F. Maestrelli, M. Cirri, N. Mennini // Marine Drugs. - 2022. - Vol. 20. №. 5. - P. 335.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-221-226

УДК 543.635.9.

**Оценка подлинности каштана конского обыкновенного цветков
свежих методом микроскопического анализа**

Дунилин А.Д., Тринеева О.В.

e-mail: trineevaov@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Каштан конский обыкновенный (Aesculus hippocastanum L.), представитель семейства конскокаштановые (Hippocastanaceae) достаточно распространенное и известное растение. В медицинской практике широко применяются семена. Цветки каштана являются перспективным источником уникального комплекса биофлавоноидов веноотропного, антиоксидантного, капилляроукрепляющего и

противовоспалительного действия. Целью работы являлось изучение анатомических признаков свежих цветков каштана конского обыкновенного. В результате микроскопического анализа свежих цветков каштана конского были выявлены и визуализированы основные диагностические признаки, позволяющие проводить определение подлинности данного вида растительного сырья.

Ключевые слова: свежие цветки каштана конского, каштан конский обыкновенный, *Aesculus hippocastanum* L., микроскопический анализ, подлинность.

Введение. Каштан конский обыкновенный (*Aesculus hippocastanum* L.), представитель семейства конскокаштановые (*Hippocastanaceae*) достаточно распространенное и известное растение, его полезные свойства были замечены людьми еще в глубокой древности. Семена каштана обладают венотонизирующими свойствами [1, 2] и в настоящее время входят в состав многих лекарственных средств и биологически активных добавок. Наравне с использованием семян в официальной медицине, в народе применяют почки, листья, кору и цветки каштана конского. Согласно государственной политики импортозамещения перед фармацевтической отраслью РФ стоит задача разработки эффективных и безопасных лекарственных растительных препаратов (ЛРП) на основе доступного отечественного сырья. К такому виду сырья следует отнести ежегодно возобновляемое лекарственное растительное сырье (ЛРС). При этом особую актуальность приобретает изучение химического состава органов растений, неподвергающихся заготовке в настоящее время в промышленных масштабах. Цветки каштана, согласно литературным данным [3], являются перспективным источником уникального комплекса биофлавоноидов венотропного, антиоксидантного, капилляроукрепляющего и противовоспалительного действия, что, наряду с обширной сырьевой базой, дает возможности рассматривать его в качестве сырья для производства ЛРП для лечения и профилактики заболеваний вен, распространенных среди населения средних и старших возрастных групп. На данный момент встречаются единичные работы, посвященные исследованию цветков каштана конского, в которых авторы исследуют химический состав цветков и их фармакологическую активность. Следовательно, возникает необходимость разработки нормативной документации на цветки каштана конского.

Микроскопический анализ является одним из важнейших методов оценки подлинности ЛРС [4], как свежего, так и высушенного. В литературных источниках отсутствуют статьи, посвященные изучению микроскопических анатомических признаков свежих цветков каштана конского. Исходя из этого, изучение идентификационных характеристик

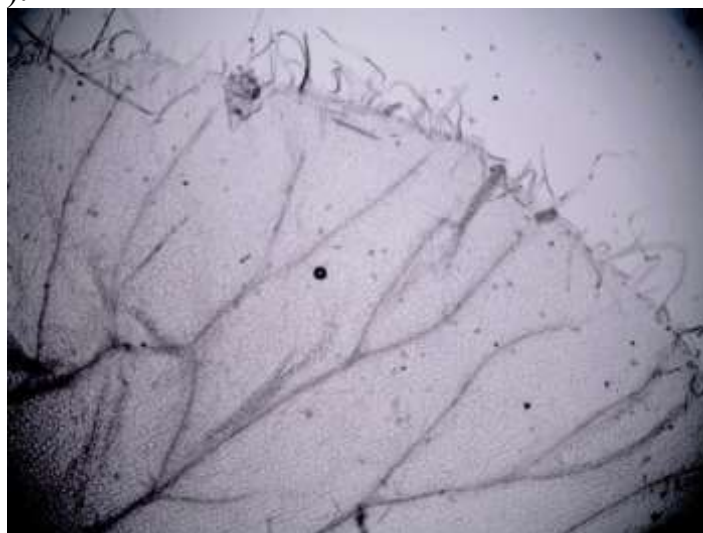
цветков каштана конского свежих, как перспективного сырья для получения ЛРП, является актуальным.

Цель работы - изучение анатомических признаков цветков каштана конского обыкновенного свежих.

Материалы и методы. Растительный материал (каштана конского обыкновенного цветки), заготавливали самостоятельно на территории Воронежской области во время начала цветения растения в 2022 году. Исследование проводили согласно ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [5].

Анатомическое исследование проводили с помощью микроскопа Биомед – 6 (Россия), окуляры x100 и x400. Сырье подвергали исследованию после предварительного консервирования в спирте этиловом 96%. Визуализацию диагностических признаков осуществляли с помощью видеокамеры Livenhuk C310 NG (КНР) и программным обеспечением Top View (x86).

Результаты и их обсуждение. В результате изучения анатомических признаков цветков каштана конского свежих были выявлены следующие особенности. Клетки эпидермиса лепестка венчика крупные, многоугольные или округлые, клеточные стенки имеют четко заметные утолщения (рис.1). По краю лепестка отчетливо видны многочисленные простые волоски различного размера, состоящие из одной или нескольких клеток, поверхности которых имеют грубобородавчатую структуру. Также отчетливо заметны сосочковидные выросты. На поверхности лепестка венчика трихомы встречаются реже. Хорошо видны места прикрепления волосков (рис. 2).



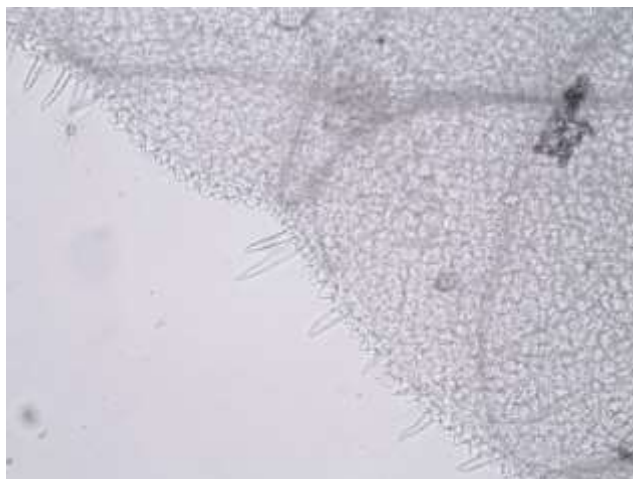


Рисунок 1. Вид края лепестка свежего цветка каштана конского: простые волоски с грубобордавчатой поверхностью по краю венчика и сосочковидные выросты, ув.х100

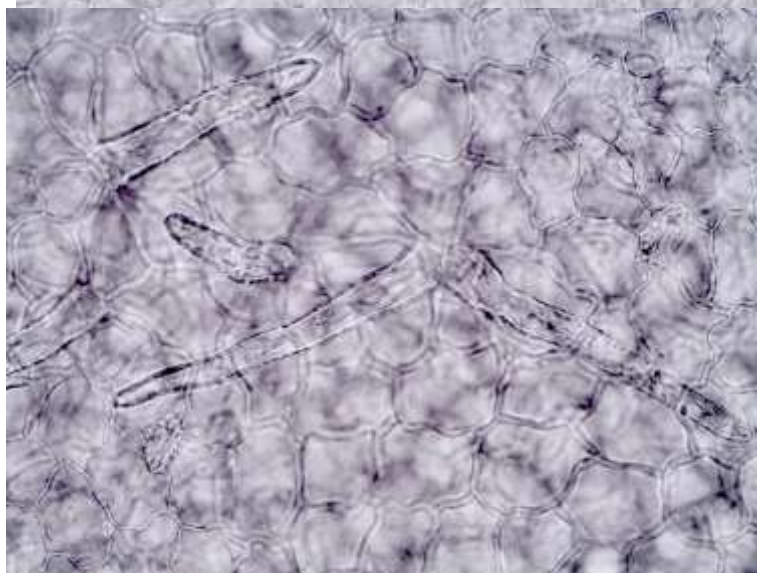


Рисунок 2. Вид поверхности лепестка венчика свежего цветка каштана конского: простые волоски с грубобордавчатой поверхностью, ув.х400

На лепестках венчика и чашечки визуализируется проводящая система. При рассмотрении лепестков чашечки, было установлено, что на ее поверхности присутствует большое количество простых одноклеточных извилистых трихом, которые зачастую перекручиваются и обламываются. Клетки эпидермиса чашечки довольно крупные с тонкими стенками, на поверхности визуализируются многочисленные простые одноклеточные вытянутые волоски, клетки которых имеют грубобородавчатую структуру (рис. 3).

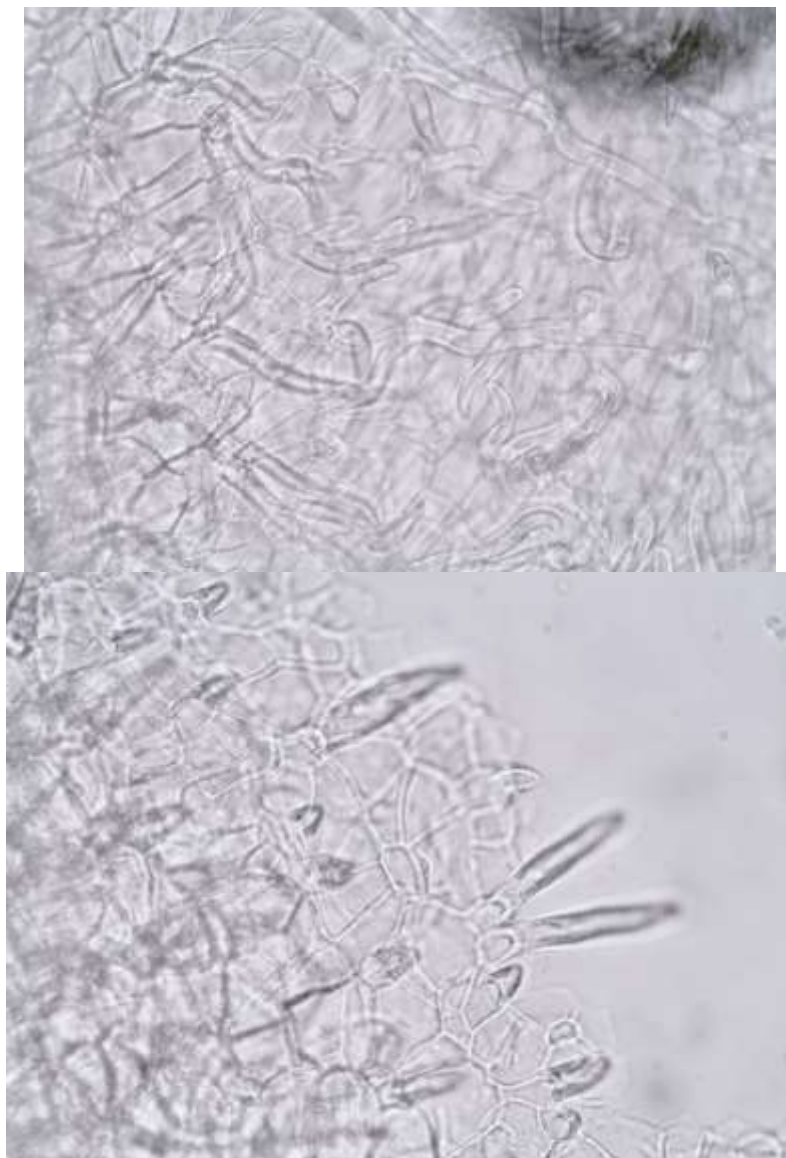


Рисунок 3. Вид поверхности лепестка чашечки свежего цветка каштана конского: простые волоски на, ув. x400

Заключение. На основании проведенного микроскопического исследования были выявлены и охарактеризованы анатомо-диагностические признаки, определяющие подлинность изучаемого вида растительного сырья. Полученные данные в перспективе могут быть

использованы при разработке проекта фармакопейной статьи на сырье каштана конского цветки свежие, раздела «Микроскопические признаки».

Список литературы

1. Белов П. В. Фармакогностическое исследование каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) как перспективного источника биологически активных веществ: Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02. – Самарский государственный университет, Самара, 2020 – 164 с.

2. Куркин, В. А. Фармакогнозия: Учебник для фармацевтических вузов (факультетов). – 3-е изд., перераб. и доп. / В.А. Куркин. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2016 – 1279 с.

3. Состав биологически активных веществ каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.) / В. П. Курченко, Н. В. Сушинская, К. И. Майорова [и др.] // Экобиотех. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 33-39. – DOI 10.31163/2618-964X-2021-4-1-33-39. – EDN TJHKVB.

4. Бобкова, Н. В. Фармакогностическое изучение комплексных лекарственных растительных средств специальность 14.04.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Бобкова Наталья Владимировна. – Москва, 2017. – 22 с. – EDN ZQEELT.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. - 14-е изд. - Москва, 2018. - URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 14.07.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-226-231

УДК 615.322

Особенности трансредового перехода макроэлементов по цепи «почва-лекарственное растительное сырье-водные извлечения»

Дьякова Н.А.

e-mail: Ninochka_V89@mai.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось изучение трансредового перехода макроэлементов по цепочке «почва - лекарственное растительное сырье - настои и отвары». Показано, что макроэлементы составляют более 84% элементного комплекса лекарственного растительного сырья. К сильно накапливаемым макроэлементам отнесены калий и фосфор. Макроэлементам принадлежит наибольшая доля в общей сумме элементного комплекса водных извлечений (94,95-98,99%). Степень перехода калия составляла до 162,43%, фосфора – до 279,45%. Элементы, отнесенные к группе среднего захвата, также достаточно эффективно

мигрировали по исследуемой цепи: доля магния, мигрирующая из почв в настои и отвары, составила до 46,36%, кальция – до 30,01%.

Ключевые слова: Воронежская область, макроэлементы, настои, отвары, лекарственное растительное сырье.

Введение. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению содержания в лекарственном растительном сырье (ЛРС) не только органических биологически активных веществ органической природы, но и веществ минерального происхождения, оказывающих влияние на ход жизненно важных процессов в организме, принимая участие в различных биохимических реакциях [1,2]. Особый интерес в этом отношении представляют макроэлементы, составляющие основу тел живых организмов. ЛРС и фитопрепараты могут служить важными источниками таких макроэлементов, как кальций, фосфор, калий, натрий, магний [3-5]. Актуальной задачей является изучение трансредового перехода макроэлементов по цепочке: из почв в ЛРС, из ЛРС в водные извлечения – отвары и настои – как наиболее доступные и часто используемые в медицинской и фармацевтической практике и народной медицине лекарственные формы, которые в настоящее время недостаточно изучены как дополнительные источники поступления макроэлементов в организм человека [6,7].

Цель исследования – изучение особенностей трансредового перехода макроэлементов по цепочке «почва - лекарственное растительное сырье - настои и отвары».

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС: цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg) [8]. Заготовку ЛРС осуществляли в естественных зарослях в Рамонском районе Воронежской области в 2020 году по фармакопейным правилам. Для изучения накопления макроэлементов в ЛРС из почвы проводили отбор проб верхних слоев почв (0-10 см от поверхности).

Образцы для анализа подвергались кислотному разложению с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Изготовление отваров из исследуемых корней растений и настоев из остальных видов ЛРС производили по требованиям ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары», соотношение ЛРС и воды очищенной составляло 1:10 [8]. Элементный

состав почв и ЛРС определяли методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC» («PerkinElmer Life And Analytical Sciences», США) в соответствии с МУК 4.1.1483-03.

Степень перехода элементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения» рассчитывали как отношение концентрации элемента на каждом предыдущем уровне миграции к последующему [6,7]. Коэффициенты биологического поглощения рассчитывали по А.И. Перельману [9].

Результаты и их обсуждение. Все изучаемые виды ЛРС в наибольшей степени (более 84%) содержат макроэлементы, что объяснимо высокой биологической потребностью в них растений для обеспечения собственных метаболических процессов (таблицы 1).

Таблица 1 - Макроэлементный состав изучаемых видов ЛРС, мкг/г

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха обыкновенного	Корни одуванчика лекарственного	Верхние слои почвы
K	29489	16505	26657	26565	14535	30612	25933	21498	31979	9226	10500
Ca	5431	14204	24143	26090	10938	16905	10009	7029	6605	2415	19660
Na	39	38	261	106	39	56	41	683	3042	911	3300
Mg	2627	2811	3617	9227	2407	4019	1983	3237	1896	1109	4400
P	3823	3522	3415	4691	2813	4330	4267	1783	1977	2478	730
Определено элементов	42252	38531	61500	76757	32771	58066	43979	37046	48063	19064	439370

Наибольшие концентрации калия (более 30 мг/г) отмечены в корнях лопуха обыкновенного и траве пустырника пятилопастного (таблица 1). Лидерами по содержанию кальция (более 20 мг/г) являются листья крапивы двудомной и подорожника большого. Резко выделяющейся концентрацией натрия (более 3 мг/г) обладают корни лопуха, для остальных видов ЛРС данный показатель был менее 1 мг/г. Лидером по содержанию магния являлись листья крапивы двудомной (более 9 мг/г), для других видов ЛРС данный показатель не превышал 4 мг/г. Наибольшие концентрации фосфора (более 4 мг/г) отмечены в листьях крапивы двудомной, травах пустырника пятилопастного и полыни горькой.

Для всех изучаемых видов ЛРС к сильно накапливаемым макроэлементам (таблица 2) следует отнести калий и фосфор, что объясняется высокой биологической потребностью в них растительных организмов. Относительно высокий уровень накопления кальция можно отметить для листьев подорожника большого и крапивы двудомной, а магния – для листьев крапивы двудомной.

Таблица 2 - Коэффициенты накопления макроэлементов ЛРС из почв

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха обыкновенного	Корни одуванчика лекарственного
К	2,81	1,57	2,54	2,53	1,38	2,92	2,47	2,05	3,05	0,88
Ca	0,28	0,72	1,23	1,33	0,56	0,86	0,51	0,36	0,34	0,12
Na	0,01	0,01	0,08	0,03	0,01	0,02	0,01	0,21	0,92	0,28
Mg	0,60	0,64	0,82	2,10	0,55	0,91	0,45	0,74	0,43	0,25
P	5,24	4,82	4,68	6,43	3,85	5,93	5,85	2,44	2,71	3,39

Наибольшая доля в общей сумме элементного комплекса водных извлечений принадлежит макроэлементам (94,95-98,99%) (таблица 3). Наиболее богатый минеральный состав (более 2 мг/мл) выявлен у настоев листьев крапивы, травы пустырника пятилопастного, листьев подорожника большого, отвара корней лопуха обыкновенного.

Лидером по содержанию во всех исследуемых настоях и отварах является калий (от 5,1 мг/мл до 15,7 мг/мл), при этом переход калия в экстракт относительно невысокий – от 35,69% до 67,49% (таблица 4). Также высокая концентрация отмечена для кальция (от 74,1 мкг/мл до 590 мкг/мл) и фосфора (от 59,7 мкг/мл до 204 мкг/мл). Степень экстракции кальция варьировала от 7,11% до 32,30%, фосфора – от 12,73% до 53,39%. Высокое содержание кальция выявлено в настое из листьев крапивы двудомной и листьев подорожника большого. Наиболее богаты фосфором настои цветков пижмы обыкновенной. Магний содержался в концентрации от 33,9 мкг/мл до 204 мкг/мл, а степень экстракции его варьировала от 22,11% до 33,00%. Наиболее высокое содержание натрия отмечено в отварах корней лопуха обыкновенного и одуванчика лекарственного, настое травы горца птичьего. Степень экстракции натрия из ЛРС наиболее высокая – до 99,39%.

Таблица 3 - Элементный состав водных извлечений из ЛРС, мкг/мл

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха обыкновенного	Корни одуванчика лекарственного
К	1135,0	589,0	1425,2	1550,0	981,0	1570,9	1292,1	1147,6	1705,6	510,0
Ca	74,1	113,0	395,0	590,0	77,8	286,0	174,7	118,8	109,6	78,0
Na	3,8	3,6	23,5	9,1	3,5	5,6	4,0	65,1	302,3	70,8
Mg	86,7	62,7	96,0	204,0	57,3	108,6	53,1	85,4	49,1	33,9
P	204,0	76,2	131,8	59,7	146,0	170,7	168,3	66,0	77,5	120,0
Определено элементов	1518,9	859,5	2100,3	2540,8	1292,0	2164,2	1713,4	1510,2	2271,7	823,2

Таблица 4 - Степень экстракции макроэлементов из ЛРС в водное извлечение, %

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха обыкновенного	Корни одуванчика лекарственного
К	38,49	35,69	53,46	58,35	67,49	51,32	49,83	53,38	53,33	55,28
Ca	13,64	7,96	16,36	22,61	7,11	16,92	17,45	16,90	16,59	32,30
Na	97,17	94,41	90,03	84,80	89,95	98,62	98,87	95,34	99,39	77,69
Mg	33,00	22,31	26,55	22,11	23,81	27,02	26,80	26,39	25,89	30,57
P	53,36	21,64	38,58	12,73	51,89	39,43	39,45	37,04	39,20	48,42

Исследование степени перехода определяемых элементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения» показало, что степень перехода различных элементов по изучаемой цепочке сильно варьирует (таблица 5). Сильно накапливаемые ЛРС элементы (таблица 2), переходят из почв в водные экстракты наиболее эффективно. Степень перехода калия варьировала от 48,57% до 162,43, фосфора – от 90,45% до 279,45%.

Таблица 5 - Миграция макроэлементов в цепи «почва-ЛРС-водное извлечение», %

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха обыкновенного	Корни одуванчика лекарственного
К	108,10	56,10	135,73	147,62	93,43	149,61	123,06	109,29	162,43	48,57
Ca	3,77	5,75	20,09	30,01	3,96	14,55	8,88	6,04	5,57	3,97
Na	1,15	1,08	7,13	2,74	1,06	1,69	1,22	19,72	91,61	21,45
Mg	19,70	14,25	21,82	46,36	13,02	24,68	12,08	19,41	11,16	7,70
P	279,45	104,38	180,51	81,78	200,00	233,86	230,60	90,45	106,14	164,38

Доля магния, мигрирующая из почвы в настои и отвары через ЛРС, составила от 7,70% до 46,36%, кальция – от 3,77% до 30,01%. Наибольшая степень перехода натрия отмечена для ЛРП корней лопуха обыкновенного (91,61%), корней одуванчика лекарственного (21,45%), травы горца птичьего (19,72%), а для остальных ЛФ варьировала от 1,08% до 7,13%.

Вывод. Изучен трансредовой переход макроэлементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения». Макроэлементы составляют более 84% элементного комплекса ЛРС, 95,95-98,99% водных извлечений из него. К сильно накапливаемым макроэлементам отнесен калий и фосфор. Степень перехода калия составила до 162,43%, фосфора – до 279,45%. Доля магния, мигрирующая из почв в настои и отвары, составила от 7,70% до 46,36%, кальция – от 3,77% до 30,01%. Наибольшая степень перехода натрия отмечена для водных извлечений корней лопуха обыкновенного (91,61%), корней одуванчика лекарственного (21,45%), травы горца птичьего (19,72%), а для остальных водных извлечений варьировала от 1,08% до 7,13%.

Список литературы

1. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного / Н.А. Дьякова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2022. - Т.21, №1. – С. 175-180.
2. Дьякова Н.А. Исследование минерального комплекса корней одуванчика лекарственного / Н.А. Дьякова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2022. - Т.21, №2. – С. 171-176.
3. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления макро- и микроэлементов лекарственным растительным сырьем Воронежской области / Н.А. Дьякова // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т.56, №12. – с. 47-52.
4. Дьякова Н.А. Изучение особенностей извлечения макроэлементов из лекарственного растительного сырья в настои и отвары / Н.А. Дьякова // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т.56, №11. – с. 42-47.
5. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатия / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - Москва: Медицина, 1991. - 496 с.
6. Дьякова Н.А. Особенности накопления в лекарственном растительном сырье и извлечения в настои и отвары эссенциальных микроэлементов / Н.А. Дьякова // Биофармацевтический журнал. – 2022. – Т.14, №4. – С. 3-11.
7. Дьякова Н.А. Изучение накопления в лекарственном растительном сырье и извлечения в настои и отвары токсичных микроэлементов / Н.А. Дьякова // Биофармацевтический журнал. – 2022. – Т.14, №6. – С. 21-27.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. М.: ФЭМБ, 2018. - 1883 с.
9. Геохимия ландшафта / А.И. Перельман. - Москва: Высшая школа, 1975. - 392 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-231-235

УДК 615.071

Изучение кристаллических включений листьев винограда девичьего

Евсиков Ф.Д., Красникова В.С., Гудкова В.А., Гудкова А.А.

e-mail: f.evsikov@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Важное значение во всех живых организмах, наряду с органическими соединениями, имеют минеральные компоненты, среди которых главная роль отводится кальцию. Среди источников кальция выступают растения, в которых накапливаются как связанные, так и свободные формы кальция. Целью исследования являлось изучение кристаллических включений листьев винограда девичьего

пятилисточкового и оценка изменчивости их характеристик в течение жизни растения. С помощью микроскопического анализа было установлено, что максимальный размер рафид оксалата кальция наблюдается в листьях винограда девичьего, собранных в летний период (с мая по август), а частота встречаемости рафид оксалата кальция характерно для листьев девичьего винограда, заготовленных в мае и сентябре.

Ключевые слова. Виноград девичий пятилисточковый, кристаллические включения, листья

Введение. Минеральные соединения растений, наряду с органическими веществами, необходимы как для нормальной жизнедеятельности организма человека или животного, так и непосредственно для самого растения. Довольно важным компонентом минерального комплекса растений является кальций, находящийся в клетках и тканях в белок-связанном виде и свободной ионной форме [1]. В растениях кальций может накапливаться во всех органах, в форме кристаллов. Кальций является эссенциальным макроэлементом и играет ведущую роль в различных процессах в организме, выступая основным в минеральном матриксе костной ткани, участвует в проведении нервных импульсов, сокращении мышц, регуляции транспорта различных ионов через мембрану клетки, свертывания крови, регулирует активность многих ферментов [2,3].

Цель исследования – изучение кристаллических включений листьев винограда девичьего пятилисточкового и оценка изменчивости их характеристик в течение жизни растения.

Материалы и методы. Объектами исследования выступали листья винограда девичьего, которые заготавливались ежемесячно с 15 мая 2022 года, до 15 октября 2022 года в Воронежской области. Листья собирались вручную и высушивались воздушно – теневым способом. Изучение кристаллических включений проводили с помощью микроскопического анализа. Микроскопический анализ листьев винограда девичьего проводили в соответствии с ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ГФ VIХ изд. [4] для чего объекты исследования кипятили в 2,5% растворе гидроксида натрия 5 минут с последующим промыванием дистиллированной водой. Анализ проводили на микроскопе Биомед – 6. Микрофотографии выполняли с использованием видеокамеры Levenhuk (КНР), обработку фотографий проводили с помощью программного обеспечения Tour View (x86).

Результаты и их обсуждение. При рассмотрении микропрепаратов можно отметить, что наибольшей длины рафиды оксалата кальция наблюдаются в листьях винограда девичьего, заготовленных в мае и их

максимальный размер остается почти неизменной до августа. Ширина рафид претерпевает изменения и наиболее крупные рафиды характерны для листьев винограда девичьего, заготовленных в июле и августе. К осени размер кристаллических включений резко уменьшается.



Май (Длина 15,7 – 80,6 мкм
Ширина 6,8 – 13,7 мкм)



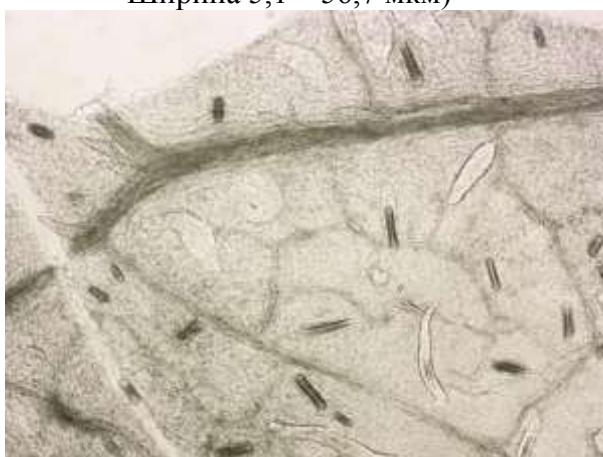
Июнь (Длина 12,1 – 77,5 мкм
Ширина 9,0 – 23,2 мкм)



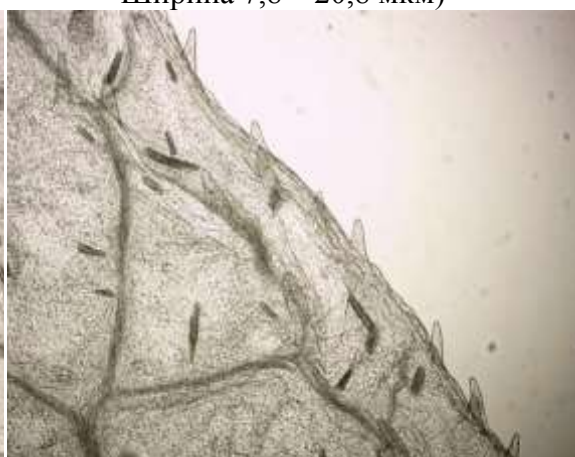
Июль (Длина 22,6 – 76,9 мкм
Ширина 5,1 – 56,7 мкм)



Август (Длина 22,8 – 72,0 мкм
Ширина 7,8 – 20,8 мкм)



Сентябрь (Длина 6,7 – 20,3 мкм
Ширина 3,7 – 7,5 мкм)



Октябрь (Длина 9,2 – 30,7 мкм
Ширина 3,2 – 5,9 мкм)

Рисунок 1 – Размеры рафид оксалата кальция винограда девичьего листьев в зависимости от времени их заготовки

Оценивая частоту встречаемости основных анатомических признаков, установлено, что большое количество рафидов характерно для листьев, собранных в мае, затем их число снижается и вновь достигает максимума в листьях, заготовленных в сентябре (частота встречаемости 2,7 и 2,8 на 1 мм² соответственно).

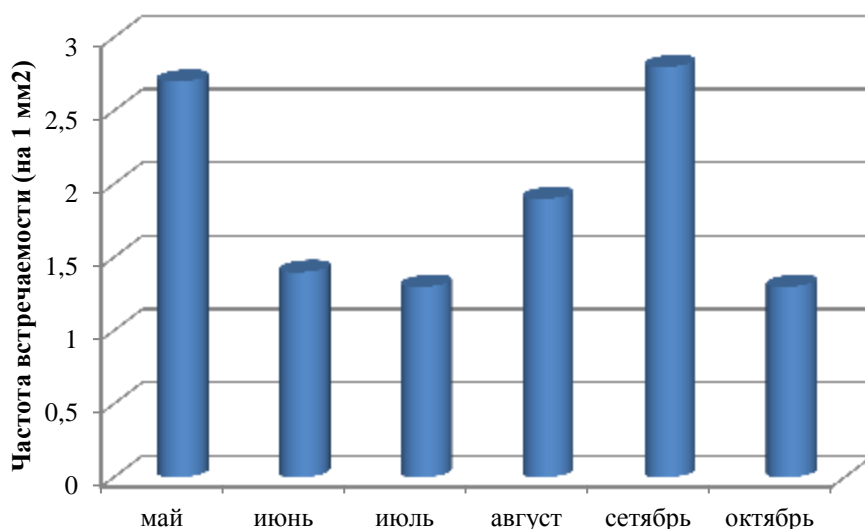


Рисунок 2 - Частота встречаемости основных анатомических признаков листьев винограда девичьего различных сроков заготовки

Заключение. С помощью микроскопического анализа было установлено, что максимальный размер рафидов оксалата кальция наблюдается в листьях винограда девичьего, собранных в летний период (с мая по август), а частота встречаемости рафидов оксалата кальция характерно для листьев девичьего винограда, заготовленных в мае и сентябре (частота встречаемости 2,7 и 2,8 на 1 мм² соответственно).

Список литературы

1. Корожан Н.В. Влияние содержания кальция и магния в листьях крапивы двудомной на накопление в них фенольных соединений /Н.В.Коржан// Вестник фармации. - 2019. - №2 (84). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-soderzhaniya-kaltsiya-i-magniya-v-listyah-krapivy-dvudomnoy-na-nakoplenie-v-nih-fenolnyh-soedineniy>
2. Батурин А.К. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний /А.К. Батурин, Х.Х. Шарафетдинов, В.М. Коденцова// Вопросы питания. - 2022. - №1 (539). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kaltsiya-v-obespechenii-zdorovya-i-snizhenii-riska-razvitiya-sotsialno-znachimyh-zabolevaniy>
3. Елисеева Т. Кальций (Ca, calcium) описание, влияние на организм, лучшие источники /Т.Елисеева, А. Мироненко// Журнал здорового питания и диетологии. - 2020. - №12. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kaltsiy-ca-calcium-opisanie-vliyanie-na-organizm-luchshie-istochniki>

4. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. – 14-е изд. – Москва, 2018. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-235-238

УДК 615.071

**Особенности люминесценции тканей листа винограда девичьего
пятилисточкового**

Евсиков Ф.Д., Красникова В.С., Гудкова А.А.

e-mail: f.evsikov@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Виноград девичий пятилисточковый является широко известным растением. Перспективность его изучения связана с решением одной из задач современной фармакогнозии, а именно поиск новых отечественных ресурсов для получения фитопрепаратов или источников для выделения природных соединений, обладающих обширной сырьевой базой. Целью исследования было изучение люминесценции тканей листьев винограда девичьего пятилисточкового. Объектом выступали листья винограда девичьего, которые заготавливались в начале октября 2021 года в Воронежской области. В результате работы методом люминесцентной микроскопии был изучен характер свечения основных диагностических элементов винограда девичьего листа, что важно для разработки проекта нормативной документации на растительное сырье «Винограда девичьего листья».

Ключевые слова. Виноград девичий пятилисточковый, люминесценция, листья

Введение. Виноград девичий пятилисточковый относится к широко известным видам растений, применяемым в ландшафтном дизайне для озеленения территорий [1]. Интерес к данному растению вызван был благодаря его способности к массовому разрастанию, неприхотливости и легкости культивирования. На территории России виноград девичий не получил иного применения, однако, за рубежом, побеги и листья растения применяются в народной медицине и являются перспективными источниками фенольных соединений [2]. В настоящее время, растение заинтересовало и отечественных исследователей, и встречаются работы, направленные не только на оценку перспективности использования винограда девичьего в медицинской практике, но и на изучение особенностей его строения [3].

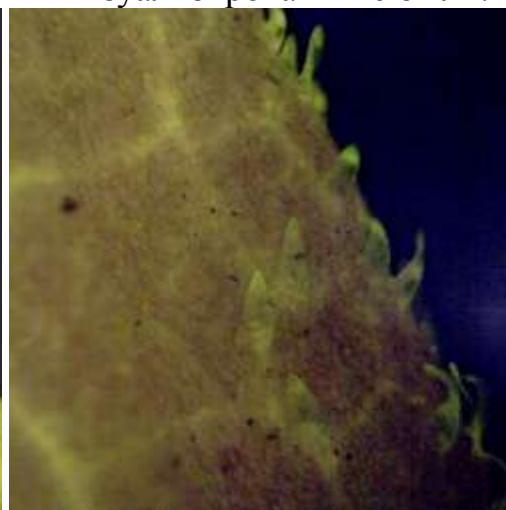
Цель исследования – изучение люминесценции тканей листьев винограда девичьего пятилисточкового.

Материалы и методы. Объектом исследования выступали листья винограда девичьего, которые заготавливались в начале октября 2021 года в Воронежской области. Листья собирались вручную и высушивались воздушно – тeneвым способом. Изучение особенностей люминесценции тканей проводили с помощью микроскопического анализа. Микроскопический анализ листьев винограда девичьего проводили в соответствии с ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ГФ VIХ изд. [4]. При этом, объект исследования не подвергался пробоподготовке, исследовалась собственная люминесценция листьев. Анализ проводили на микроскопе Микромед 3-Люм с применением зеленого светофильтра. Микрофотографии выполняли с использованием видеокамеры Levenhuk (КНР), обработку фотографий проводили с помощью программного обеспечения Tour View (x86).

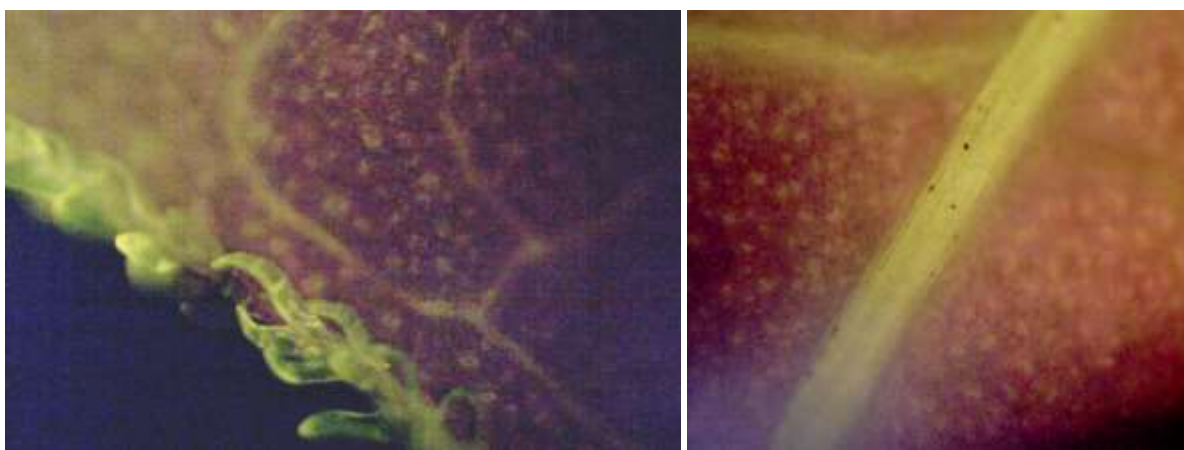
Результаты и их обсуждение. При оценке собственной люминесценции тканей листа винограда девичьего пятилисточкового отчетливо заметно свечение тканей листа красного или желтовато-красного цвета, что, предположительно, вызвано наличием антоцианов (рис.1). Проводящие пучки имеют яркое желтое свечение, обусловленное как лигнифицированными элементами, так и наличием фенольных соединений, витаминов и других соединений. Устьица преимущественно расположены на нижней стороне листа, многочисленные, и их замыкающие клетки имеют желтую люминесценцию. На верхней стороне листа по жилкам расположены многоклеточные волоски, сильно изогнутые, имеющие яркое желтое свечение. По краю листа и вдоль него проходят несколько рядов одноклеточных и двухклеточных волосков конусовидной формы с ярким зеленовато-желтым свечением. Кристаллические включения с использованием люминесцентной микроскопии визуализированы не были.



Люминесценция тканей верхней стороны листа
(ув.х100)



Люминесценция тканей верхней
стороны листа (ув.х400)



Люминесценция тканей нижней стороны листа
(ув.х400)

Люминесценция тканей нижней
стороны листа (ув.х400)

Рисунок 1 – Люминесценция тканей винограда девичьего листьев

Заключение. Методом люминесцентной микроскопии был изучен характер свечения основных диагностических элементов винограда девичьего листа. Проведено уточнение строения диагностически значимых структур и их топографии. Полученные данные могут быть использованы для разработки проекта нормативной документации на растительное сырье «Винограда девичьего листа».

Список литературы

1. Чумаков Л. С. Девичий виноград пятилисточковый / Л. С. Чумаков, И. М. Гаранович // Черная книга флоры Беларуси: чужеродные вредоносные растения / Национальная академия наук Беларуси; Институт экспериментальной ботаники имени В.Ф. Купревича. – Минск: Беларуская навука, 2020. – С. 118-123.
2. Кутейникова Е. С. Определение суммы экстрактивных веществ в листьях девичьего винограда (*Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch.) / Е. С. Кутейникова, А. А. Гудкова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, Воронеж, 31 марта – 02 2022 года / Под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2022. – С. 323-327.
3. Кутейникова Е. С. Анатомическое изучение листа лианы девичьего винограда (*Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch.) / Е. С. Кутейникова, А. А. Гудкова // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Сборник материалов IX Международная научная конференция молодых учёных, Москва, 16–17 декабря 2021 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и

ароматических растений", 2021. – С. 296-300. – DOI 10.52101/9785870191027_2021_296

4. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. – 14-е изд. – Москва, 2018. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-238-240

УДК 581.84

Макро- и микроскопическое изучение надземных органов

Просвирника маленького

Ефиценко С.А., Сорокина Е.В.

E-mail: klerk_2016@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Макро- и микроскопическое изучение надземных органов травы просвирника маленького, как возможного источника лекарственного растительного сырья с помощью метода растровой электронной микроскопии.

Ключевые слова: просвирник, лист, стебель, цветки, сырьё.

Введение. Просвирник маленький (*Malva pusilla*) - одно- или двулетнее травянистое растение, вид рода Мальва (*Malva*) семейства Мальвовые (*Malvaceae*). Произрастает в большинстве своём на территории с умеренным климатом. В Волгоградской области распространён повсеместно как сорное растение. Несмотря на скудность данных по исследованию данного растения, оно давно завоевало признание в народной медицине благодаря своему уникальному химическому составу. В большинстве частей растения содержится аскорбиновая кислота, каротин, а также большое количество слизи. К тому же в составе просвирника присутствует антоциановый гликозид мальвин, вещество, которое включают во многие современные и дорогостоящие сиропы от кашля. Сырьё является эффективным обволакивающим и противовоспалительным средством, оказывает смягчающее, успокаивающее, легкое мочегонное действие [1]. Учитывая химический состав, а также семейственное «родство» с Алтеем лекарственным, считаем рациональным изучение просвирника маленького как возможного источника ЛРС. Статья посвящена изучению макро- и микроскопических признаков надземных органов просвирника маленького.

Цель работы: Макро- и микроскопическое изучение надземных органов травы просвирника маленького, как возможного источника лекарственного растительного сырья.

Материалы и методы: Исследование было выполнено на бинокляре ОГМЭ-ПЗ, микроскопе ОРТИКА В-500ТРЛ, и камере ОРТИКА С-Р8. Объектом исследования являются листья, цветки и стебель просвирника маленького (*Malva pusilla*). Трава была собрана на территории г. Волгограда, на территории учебного корпуса № 2 ВолгГМУ, в сентябре 2022 г.

Результаты и обсуждение. Макроскопический анализ стебля просвирника маленького показал, что побег является округлым, восходящим, ползучим, имеющим очередное листорасположение по длине всего стебля. Содержит флавоноиды. Также было обнаружено наличие мягкого опушения. Цветки белого цвета, из пяти лепестков, собраны в пучки в пазухах листьев, наблюдаются в период цветения, а именно с июня по сентябрь. Цветоножки покрыты звёздчатыми волосками. Подчашие состоит из трёх почти разделённых линейных или линейно-ланцетных листочков.

Исследование листьев просвирника маленького показало, что тип листа простой, округло-почковидный, длинночерешковый, у основания обычно сердцевидные с продолговато-ланцетными прилистниками, пяти или семи лопастной. Тип устьичного аппарат ставроцитный. Околоустьичные клетки – окружены четырьмя или пятью одинаковыми, радиально вытянутыми побочными клетками, стенки которых расположены накрест по отношению к замыкающим клеткам. У края листа наблюдается большое количество выростов – одноклеточных трихом с гладкой или бородавчатой поверхностью, частично разветвленные. Трихомы на нижней и верхней поверхностях листа располагаются на многоклеточном основании, неразветвлённые, длинные. Также определяются железистые волоски с одно-, двухклеточной ножкой и головкой, состоящей из 4—8 выделительных клеток, расположенных в несколько ярусов, по 2—4 клетки в каждом. Собственноэпидермальные клетки плотно сомкнуты, клеточная стенка слабоизвилистая. В основаниях трихом и вдоль жилок определяются скопления кристаллов оксалата кальция. Эпидерма покрыта слоем кутикулы. Вкус листьев пряный сладковатый.

Заключение. В ходе исследования надземных органов просвирника маленького, а именно стебля, цветков и листьев, были выявлены макро- и микроскопические признаки травы *Malva pusilla*.

Список литературы

1. Сайт «Plantarium» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/23707.html>
2. Сайт «Food Health» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://foodandhealth.ru/travy/prosvirnik/>

3. Учебное пособие ««Биология. Полный курс. Том 2. Ботаника.» Билич Г. Л.» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://medicknow.com/bookstudent/biologiya-botanica-bilich/7.php>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-240-243

УДК 547.19

Антирадикальная активность экстрактивных веществ тимьяна енисейского

Ефремов А.А.^{1,2}, Савельева Е.Е.¹, Булгакова Н.А.¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

²Институт космических технологий ФИЦ КНЦ СО РАН

e-mail: saveleva_ee@mail.ru

Аннотация: Целью исследования явилось изучение экстрактивных веществ тимьяна енисейского (*Thymus jenseensis* Iljin.), извлекаемых из надземной части растений водно-спиртовыми растворами с содержанием спирта 20-95% и водой. Определено содержание общих фенольных соединений, методом ВЭЖХ определен компонентный состав основных соединений, а с использованием реакции полученных раствором с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикалом определены величины антирадикальной активности (АРА) экстрактов.

Ключевые слова: тимьян енисейский, экстракты, антирадикальная активность.

Введение. В роде *Thymus* L. насчитывается более сотни видов, различия которых часто остаются дискуссионными [1-3]. В настоящее время наиболее широкое применение в парфюмерии и медицине находят тимьян ползучий *T. serpyllim* L. и тимьян обыкновенный *T. vulgaris* L. Анализ литературных данных показывает, что для многих видов тимьяна получены данные по антимикробной активности, противовоспалительной активности, антиоксидантной активности и других с использованием экстрактивных веществ и эфирных масел [1-5].

Thymus jenseensis Iljin. является эндемиком Красноярского края и привлекает исследователей с целью изучения химического состава эфирного масла, химического состава фенольных соединений, а также возможностью создания на их основе лечебно-профилактических средств народной медицины.

Ранее нами при исследовании химического состава эфирного масла *Thymus jenseensis* Iljin. методом хромато-масс-спектрометрии [6] было показано, что в его составе отсутствуют такие часто встречающиеся в других видах тимьяна соединения как тимол и карвакрол [4, 7-11]. Тем не

менее эфирное масло *Thymus jenseensis* Iljin. обладает антирадикальной активностью, которая обеспечивается другими компонентами масла.

В данной работе исследована природа индивидуальных химических соединений водно-спиртовых экстрактов *Thymus jenseensis* Iljin. с различным содержанием спирта и определены величины АРА полученных экстрактов.

Материалы и методы. Исходное сырье собирали в июле месяце в период цветения. Экстрактивные вещества извлекали из измельченного сырья фракции 2-3 мм водой, 96% этанолом или водно-спиртовыми растворами с концентрацией этанола 20%, 40% и 70 об.%. Исходная навеска сырья составляла 1,00 г, гидромодуль процесса 1:100. Процесс экстракции осуществляли на кипящей водяной бане в течение 3 часов. Количественное содержание фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту проводили по измерению оптической плотности при длине волны 750 нм полученных экстрактов с реактивом Фолина-Чокальтеу в щелочной среде. Идентификацию фенольных соединений осуществляли методом ВЭЖХ на хроматографе Милихром А-02 (прибор - ЦКП ФИЦ КНЦ СО РАН). Хроматогафическая колонка "ProntoSil-120-5-C18 AQ", 5мкм L=75. D = 2 мм, объем инъекции 5 мкл. Подвижная фаза: ацетонитрил:Н₂О-СН₃СООН (0,5%). Анализ осуществляли в течение 30 минут с увеличением содержания ацетонитрила от 0 до 100%. Идентификацию фенольных соединений проводили по временам удерживания анализируемых веществ и стандартов с использованием полных совпадений спектральных отношений.

Результаты и их обсуждение. Электронный спектр водного и водно-спиртовых экстрактов в УФ-области спектра похожи (рис. 1) и свидетельствуют о том, что хотя бы часть фенольных соединений при экстракции переходит в раствор, так как полосы поглощения в области 280-330 нм свидетельствуют о наличии дубильных веществ, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот. Данные соединения могут обладать антирадикальной активностью, которая и была определена для всех экстрактов (табл. 1).

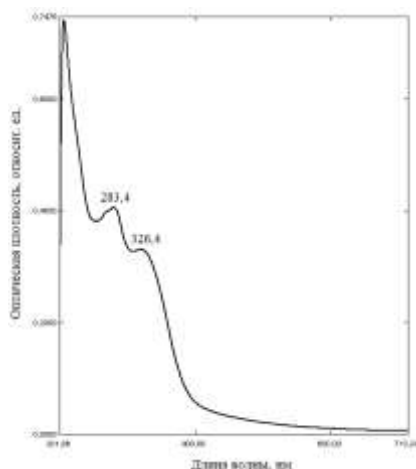


Рис.1- Электронный спектр водного экстракта наземной части тимьяна енисейского

Таблица 1- АРА экстрактов и количественное содержание фенольных соединений в них.

Экстрагент	Содержание фенольных соединений, %	Величина АРА, %
Вода	0.848	33.7
20% этанол	1.266	27.6
40% этанол	1.366	100.0
70% этанол	1.202	100.0
96% этанол	1.154	30.5

Эфирное масло *Thymus jennisseensis Iljin.* имела величину АРА 26.4[6].

Здесь же приведено общее содержание фенольных соединений в полученных экстрактах. Видно, что максимальное значение величины АРА характерно для 40% экстракта и 70% экстракта. Укажем также, что 40% этанол извлекает максимальное количество фенольных соединений.

Методом ВЭЖХ проанализированы экстрактивные вещества тимьяна енисейского. На всех хроматограммах основными являются три фенольных соединения, причем пик с временем удерживания 16.34 мин. является преобладающим. С использованием имеющихся стандартов и при полном совпадении спектральных соотношений это соединение идентифицировано как розмариновая кислота.

По всей видимости эти три соединения в экстрактах *Thymus jennisseensis Iljin.* и обеспечивают полученным экстрактам высокую величину АРА.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экстрактивные вещества *Thymus jennisseensis Iljin.* могут быть использованы в качестве исходных ингредиентов для создания лечебно-профилактических средств, укрепляющих здоровье человека.

Список литературы

1. Алексеева, Л.И. Фенольные соединения и антиоксидантная активность Уральских представителей рода *Thymus (Lamiaceae)* / Л.И.Алексеева, Л.В.Тетерюк, А.Г.Быструшкин, М.А.Булышева // Растительные ресурсы. – 2012. - вып. 1.- С. 110-118.
2. Федорова, А.М. Влияние биологически активных веществ тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris L.*) на рост дрожжевых клеток / А.М.Федорова, М.Ю.Дроздова, И.С.Милентьева, В.И.Минина // Вестник ВГУИТ. – 2022. - т. 84. - № 2. - С.101-109. DOI: <http://doi.org/10.20914/2310-1202-2022-101-109>.
3. Шереметьева, А.С. Влияние экстрактов тимьяна Маршала на антиоксидантные процессы в опыте *in vivo* и *in vitro* / А.С.Шереметьева, Н.А.Дурнова, Ю.Г.Чернышева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – вып. 5-6. – С. 127-131. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.127-131>.

4. Банаева, Ю.А. Исследование химического состава эфирного масла представителей рода *Thymus L.*, произрастающих на Алтае / Ю.А. Банаева, Л.М.Покровский, А.В.Ткачев // Химия растительного сырья. - 1999. – № 3. – С. 41-48.
5. Алексеева, Л.И. Фенольные соединения *Thimus talijeviiklok. et Schost* / Л.И.Алексеева, Л.В.Тетерюк // Химия растительного сырья. – 2008. - №4. – С. 65-68.
6. Ефремов, А.А. Компонентный состав и антирадикальная активность отдельных фракций эфирного масла *Thymus jennisensis iljin.* произрастающего в Красноярском крае / А.А.Ефремов, И.Д.Зыкова, Д.Г.Слащинин // Химия растительного сырья. – 2022. - №2. – С. 113-119. DOI: 10.14258/jcprn.20220210601.
7. Маланкина, Е.Л. Определение компонентного состава эфирного масла видов тимьяна методом газовой хроматографии / Е.Л.маланкина, Л.Н.Козловская, А.Н.Кузьменко, А.А.Евграфов // Вестник Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. – 2019. – т. 60. №6. – С. 411-418.
8. Калинкина, Г.И. Химический состав и фармакологические свойства эфирного масла *Thymus serpyllum L.s.l.*, выращиваемого в Центральном Сибирском ботаническом саду СО РАН / Г.И.Калинкина, В.Н.Тихонова, И.Н.Гуськова, Л.А.Зарубина, Д.Д.Таран // Растительные ресурсы. = 1994. – т. 30. – вып. 3. – С. 66-70.
9. Рабжаева, А.Н. Химический состав эфирного масла тимьяна Байкальского *Thimus baikalensis Serg.*, произрастающего в Забайкалье / А.Н.Рабжаева, Н.В.Звонцова, Л.Д.Раднаева // Химия растительного сырья. – 2008. – №1. – С. 73-76.
10. Дурнова, Н.А. Химический состав эфирного масла тимьяна Маршалла и тимьяна Палласа, произрастающих на территории Саратовской области / Н.А.Дурнова, А.Н.Рамантеева, А.Н.Ковтун // Химия растительного сырья. – 2014. - №2. – С. 115-119.
11. Бубенчикова, В.Н. Исследование эфирного масла тимьяна блошиного / В.Н.Бубенчикова, Ю.А.Старчак // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 8. - С. 116-118.

Влияние основных классов химических соединений на величину антирадикальной активности экстрактивных веществ дикорастущих растений Сибири

Ефремов А.А.^{1,2}, Савельева Е.Е.¹, Булгакова Н.А.¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

²Институт космических технологий ФИЦ КНЦ СО РАН
saveleva_ee@mail.ru

Аннотация: Изучена зависимость величины антирадикальной активности отдельных фракций эфирного масла дикорастущих растений Сибири от содержания отдельных классов химических соединений. Установлено, что она определяется содержанием сесквитерпенов и/или кислородсодержащих соединений.

Ключевые эфирные масла, состав, антирадикальная активность.

Введение. Антирадикальная активность (АРА) химических веществ проявляется как их способность взаимодействовать со свободными кислородсодержащими радикалами, причем такие вещества являются потенциальными антиоксидантами. Наибольшей активностью среди разнообразных радикалов обладают такие, как: синглетный кислород, супероксид анион-радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал, пероксильный радикал, оксид азота и другие [1-2].

Свободнорадикальное окисление в живом организме контролируется собственной антиоксидантной системой, а при ее недостаточности организм должен получать достаточное количество антиоксидантов природного происхождения. В этом отношении среди природных антиоксидантов, сочетающих низкую токсичность со способностью эффективно ингибировать процессы свободнорадикального окисления играют экстрактивные вещества дикорастущих растений [2-5]. К ним относятся, в первую очередь, производные фенолов и полифенолов [3-5].

Имеющиеся литературные данные показывают, что величина АРА экстрактивных веществ чаще всего коррелирует с общим содержанием фенольных соединений [6-8]. Причем в ряде случаев коэффициенты корреляции составляют величины, превышающие 0,9. Так в наших работах было установлено, что в случае экстрактивных веществ, извлекаемых водно-спиртовыми растворами из котловника кошачьего и багульника болотного коэффициент корреляции между общим содержанием фенольных соединений и величиной АРА достигает более 0,95 [8-9].

Что касается эфирных масел дикорастущих растений Сибири, то в их составе, как правило, отсутствуют фенольные соединения, а величина АРА определяется, по всей вероятности, монотерпенами, сесквитерпенами и кислородсодержащими соединениями. В таком случае для выявления компонентов эфирных масел, определяющих основной вклад в величину АРА, необходимо устанавливать связь этой величины с компонентным составом масел.

Цель исследования – получить отдельные фракции эфирных масел ряда дикорастущих растений, определить их компонентный состав методом хромато-масс-спектрологии и установить связь антирадикальной активности полученных фракций с составом отдельных классов соединений.

Материалы и методы. Отдельные фракции эфирных масел получали методом гидропародистилляции из надземной части растений или из лапки хвойных древесных растений. Первые фракции получали в первый промежуток времени, второй – во второй и так далее. Каждой фракции было получено не менее 4 мл масла. Компонентный состав фракций определяли методом хромато-масс-спектрометрии с использованием прибора Agilent Technologies 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 в качестве детектора. Колонка кварцевая НР-5 длиной 30 м, программирование температуры анализа 4 °С/мин. АРА определяли по реакции компонентов эфирного масла со стабильным свободным 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикалом с использованием Shimadzu-1700, длина волны – 517 нм.

Результаты и их обсуждение. Учитывая тот факт, что при получении эфирного масла методом гидропародистилляции первые фракции всегда обогащены легколетучими монотерпенами, а последующие фракции обогащаются сесквитерпенами и кислородсодержащими соединениями, мы определяли АРА отдельных фракций эфирных масел [10].

Учитывая тот факт, что наиболее распространенным эфирноносом в Сибири являются хвойные древесные растения, нами определены величины АРА отдельных фракций эфирных масел пихты сибирской, сосны сибирской кедровой и сосны обыкновенной. Наряду с этим в этих же фракциях методом хромато-масс-спектрометрии определено содержание монотерпенов, сесквитерпенов и кислородсодержащих компонентов. На рис. 1 приведены зависимости АРА от содержания сесквитерпенов и кислородсодержащих соединений в отдельных фракциях сосны сибирской.

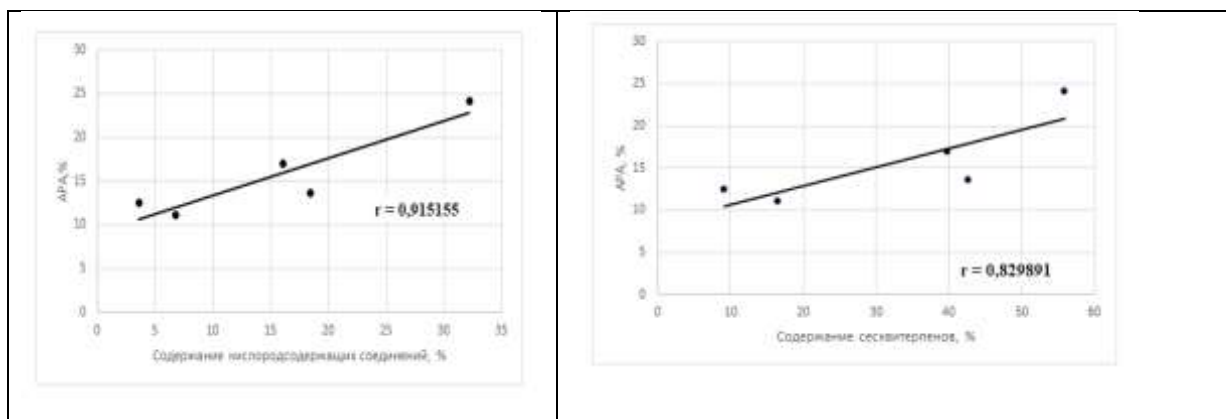


Рис. 1 - Зависимость величины АРА отдельных фракций эфирного масла сосны сибирской от содержания в них кислородсодержащих и сесквитерпеновых углеводов

Видно, что величина АРА коррелирует с общим содержанием и кислородсодержащих и сесквитерпеновых соединений, которые, по-видимому, и вносят основной вклад в ее значение.

В случае эфирного масла пихты сибирской определенная зависимость величины АРА наблюдается только от общего содержания сесквитерпенов (рис. 2).

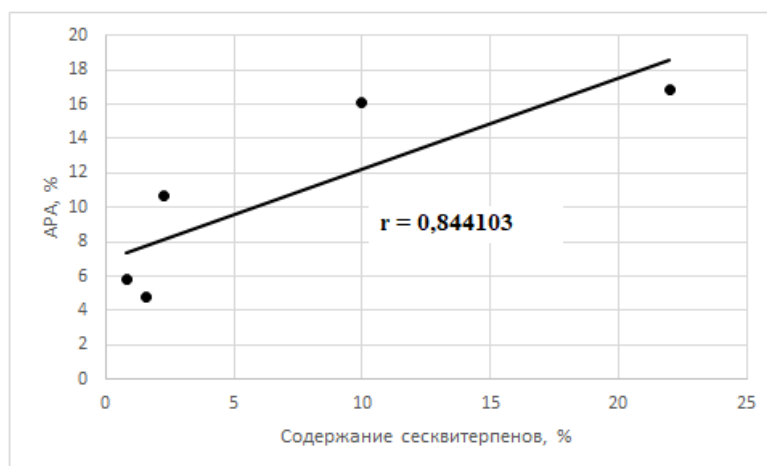


Рис. 2 - Зависимость величины АРА отдельных фракций эфирного масла пихты сибирской от содержания в них сесквитерпеновых углеводов

Ранее аналогичные зависимости были обнаружены нами в случае отдельных фракций эфирного масла тысячелистника обыкновенного [11] и тимьяна енисейского [12].

И, наконец, в случае отдельных фракций эфирного масла багульника болотного нами также установлена корреляция между величиной АРА фракций масла и сесквитерпенами, присутствующими в этих фракциях (рис. 3), причем коэффициент корреляции в этом случае достигает величины 0.92.

Заключение.

1. Эфирные масла дикорастущих растений Сибири, не имеющие в своем составе фенольных соединений, обладают антирадикальной активностью и являются типичными антиоксидантами.

2. Анализ величин АРА и компонентного состава отдельных фракций полученных эфирных масел ряда растений однозначно указывает на то, что основной вклад в АРА вносят сесквитерпеновые углеводороды и/или кислородсодержащие соединения. При этом величина АРА коррелирует с суммарным содержанием указанных соединений в полученных фракциях.

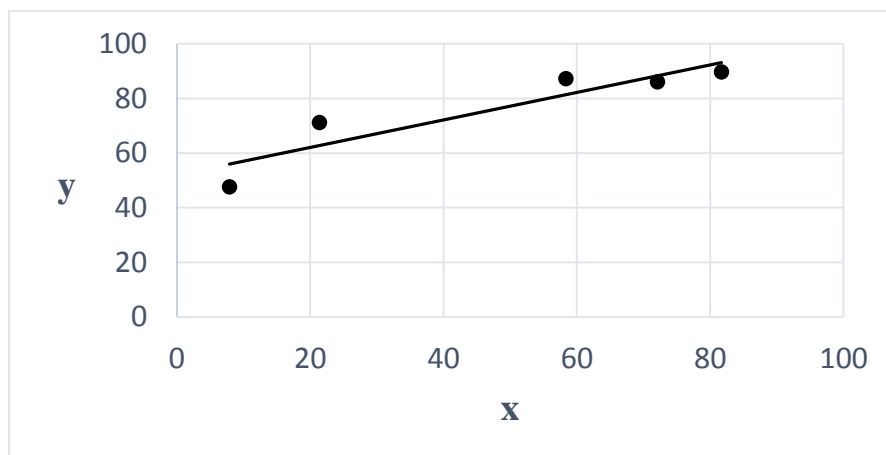


Рис. 3 - Зависимость величины АРА в % (по оси Y) от содержания сесквитерпенов в отдельных фракциях эфирного масла багульника болотного в % (по оси X)

Список литературы

1. Пристом, А.М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Часть 1. А.М.Пристом, М.Бенхамед// / Лечебное дело. -2012. - № 1(23)- С. 21-28.

2. Мальцева, Е.М. Антиоксидантная и антирадикальная активность *in vitro* экстрактов травы *Sanguisorba Officinalis L.*, собранной в различные фазы развития / Е.М. Мальцева, Н.О. Егорова, И.Н. Егорова, Р.А. Мухамадияров // Медицина в Кузбассе. - 2017. - т. 16. - № 2. - С. 32-38.

3. Алексеева, Л.И. Фенольные соединения и антиоксидантная активность Уральских представителей рода *Thymus (Lamiaceae)* / Л.И.Алексеева, Л.В.Тетерюк, А.Г.Быструшкин, М.А.Булышева // Растительные ресурсы. – 2012. - вып. 1.- С. 110-118.

4. Хилько, С. Л. Антирадикальные свойства смесей аскарбиновой кислоты с фенольными антиоксидантами / С.Л.Хилько, Р.А. Макарова, Р.Г. Семенова, М.И. Рогатко // Вестник ТвГУ. Серия Химия. - 2018. - №. 4.- С. 159-172. DOI: 10.26456/vtchem2018.4.19.

5. Барабай, В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А.Барабай // М.- Наука. - 1984. -160 с.

6. Алексеева, Л.И. Розмариновая кислота и антиоксидантная активность *Prunella Grandiflora* и *Prunella Vulgaris* (Lamiaceae) / Л.И.Алексеева, Е.В. Болотник // Растительный мир Азиатской России. - 2013. - № 1(11). - С. 121-125.

7. Савельева, Е.Е. Исследование антирадикальной активности растений рода *Potentilla L.* / Е.Е.Савельева, Е.З. Лапкина, Н.А. Булгакова, Е.С.Тютрина, В.И. Курбатский // Химия растительного сырья. - 2020. -№ 2. - С.189-196. DOI: 10.14258/jcprm.2020027261.

8. Ефремов, А.А. Компонентный состав и антирадикальная активность экстрактивных веществ котовника кошачьего Красноярского края / А.А.Ефремов, Е.Е.Савельева, Н.А. Булгакова, И.Д. Зыкова, Д.В. Волков // Вестник КрасГАУ. - 2023. - № 1. - С. 206-213.

9. Ефремов, А.А. Антирадикальная активность экстрактивных веществ ыгульника болотного, произрастающего в Красноярском крае / А.А.Ефремов, Е.Е.Савельева, Н.А.Булгакова, Р.К. Кунц, Д.Г. Слащинин, Т.А.Лунева, И.Д.Зыкова, Д.В.Волков // Химия растительного сырья. - 2023. - № 2. - С. 197-204. DOI: 10.14258/jcprm.20230212167.

10. Зыкова, И.Д. Компонентный состав эфирных масел дикорастущих лекарственных растений флоры Сибири / И.Д.Зыкова, А.А.Ефремов // - 2014. - Красноярск. - СФУ. - 215 с.

11. Ефремов, А.А. Антирадикальная активность экстрактивных веществ тысячелистника обыкновенного Сибирского региона / А.А.Ефремов, И.Д.Зыкова // Химия растительного сырья. - 2021. - № 2 - С. 129-135. DOI: 10.14258/jcprm.2021028888.

12. Ефремов, А.А. Компонентный состав и антирадикальная активность отдельных фракций эфирного масла *Thymus Jenisseensis* Пjin., произрастающего в Красноярском крае // Химия растительного сырья. - 2022. - № 2. - С. 113-119. DOI: 10.14258/jcprm.20220210601.

**Макро- и микроэлементный состав соплодий и кожуры семян
*Beta vulgaris L. var. conditiva Alef.***

Зеленков В.Н.^{1,2}, Чупарина Е.В.³, Иванова М.И.²
e-mail: zelenkov-raen@mail.ru

¹ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений,

²Всероссийский научно-исследовательский институт овощеводства –
филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр овощеводства»

³ФГБУН Институт геохимии СО РАН

Аннотация: Методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) исследованы особенности элементного состава семян (соплодий) трех сортов свеклы столовой (*Beta vulgaris L. var. conditiva Alef.*). Наибольшую долю минеральных элементов составляют калий (более 1% сухого вещества), а кальций, натрий, магний, фосфор более 0,4-0,5% по каждому элементу. Показана значительная изменчивость по содержанию химических элементов в семенах разных сортов свеклы. Значительные сортовые различия отмечены по накоплению титана, алюминия (вариабельность более 70%), кремния, марганца, никеля, рубидия (более 60%). Более стабильно по сортам накопление серы, хрома, свинца, циркония, цинка. Отмечено, что при прорастании семян в семенной кожуре по сравнению с исходными семенами резко возрастает содержание натрия и хлора (в 3,4-7 раз).

Ключевые слова: свекла, семена, соплодие, сорт, макроэлементы, микроэлементы.

Введение. Для питания человека необходимо, по крайней мере, 22 минеральных элемента [1,2]. Они могут быть обеспечены соответствующей диетой. Для поддержания физиологической деятельности человека необходимо сбалансированные соотношения между элементами. Дефицит или избыток этих веществ в организме, иногда их взаимозаменяемость, вызывает развитие патологических состояний [3]. Введение в рацион питания растительной продукции с высокой пищевой ценностью является важным фактором сохранения здоровья человека. В качестве объектов исследований в этом направлении являются овощные растения и их семена [4,5]. Семена и их проростки, включая микрозелень, широко используются в настоящее время как сбалансированные продукты питания высокой витаминной и минеральной ценностью [6].

Цель исследования – Исследование макро- и микроэлементного состава семян и кожуры свеклы столовой в сравнительном аспекте по 3-м сортам методом рентгенофлуоресцентного анализа.

Материалы и методы. В качестве объекта исследований взяты семена свеклы столовой, новые сорта селекции ВНИИ овощеводства – филиала ФГБНУ ФНЦО: Жуковчанка, Карина и Деметра.

Определение содержания химических элементов в семенах проводили методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) на рентгеновском спектрометре S4 Pioneer, Bruker (Германия), входящем в состав оборудования Центра коллективного пользования “Изотопных и геохимических исследований”, Институт геохимии СО РАН (г. Иркутск, Россия). Рентгеновская трубка с Rh-анодом работала в режимах: 30 кВ, 60 мА при возбуждении флуоресценции Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl и K; 40 кВ, 50 мА при возбуждении Ca и Ti; 50 кВ и 40 мА для Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr, Ba и Pb. Для отбора флуоресцентного излучения применили кристаллы-анализаторы OVO-55, PET и LiF 200. Содержания элементов рассчитывали с помощью градуировочных графиков, которые строили, используя аттестованные стандартные образцы: китайский образец листьев чая GSV 4 (GBW07605), польский стандарт травосмеси INCT-MPH2, Государственные стандартные образцы состава листа березы ЛБ-1 (ГСО 8923-2007), луговой травосмеси Тр-1 (ГСО 8922-2007), элодеи канадской ЕК-1 (ГСО 8921-2007) [15 Каталог ИГХ], клубней картофеля СБМК-02 и злаковой травосмеси СБМТ-02 [16 Арнаутов].

Результаты и их обсуждение. Исследования элементного состава семян свеклы столовой показали, что семена свеклы столовой являются аккумулятором таких важных макроэлементов, как К (более 1% сухого вещества по всем сортам), а также Na, Ca, Mg и P (более 0,4-0,5%). Накопление кремния и железа в семенах свеклы столовой оценивается величиной не более десятых долей процента (табл. 1).

Сортовые различия в накоплении макроэлементов в семенах хорошо выражены. В семенах сорта Карина накапливается максимальное количество калия, кальция, хлора, серы. По содержанию натрия и фосфора в семенах выделяется сорт Жуковчанка, магния и железа – Деметра.

Из микроэлементов в наибольшем количестве (больше 20 ppm) накапливаются марганец, цинк, барий, стронций, в минимальном (до 2-3 ppm) - цирконий, свинец, хром, никель.

Значительные сортовые различия отмечены по накоплению титана, алюминия (вариабельность более 70%), кремния, марганца, никеля, рубидия (более 60%). Более стабильно по сортам накопление серы, хрома, свинца, циркония, цинка.

Таблица 1 - Элементный состав семян (соплодий) различных сортов свеклы столовой

Элементный состав	Жуковчанка	Деметра	Карина	Диапазон варьирования, %
Макроэлементы, % на сухое вещество				
Na	0,561	0,499	0,463	17,5
Mg	0,554	0,805	0,696	31,2
Al	0,0205	0,0254	0,0073	71,3
Si	0,110	0,113	0,039	65,5
P	0,64	0,47	0,72	34,7
S	0,27	0,26	0,28	7,1
Cl	0,37	0,26	0,39	33,3
K	1,51	1,10	1,49	27,2
Ca	0,65	0,82	1,11	41,4
Микроэлементы, ppm				
Fe	0,0171	0,0192	0,0084	56,3
Ti	23	19	4	82,6
Cr	< 2	2	< 2	0,0
Mn	37	114	38	67,5
Ni	1,3	2,8	1	64,3
Cu	12	14	7	50,0
Zn	46	52	45	13,5
Br	< 2	7	< 2	71,4
Rb	6	7	15	60,0
Sr	33	34	53	37,7
Zr	< 1	< 1	< 1	0,0
Ba	24	37	23	37,8
Pb	< 2	< 2	< 2	0,0

Проведено сравнение элементного состава исходных семян (соплодий) и семенной кожуры после прорастания семян и появления всходов (табл. 2). В семенной кожуре после проращивания зафиксированы следующие изменения состава по сравнению с исходными семенами (до посева): увеличивается количество натрия, хлора, калия, фосфора (кроме сорта Деметра), рубидия; уменьшается содержание кальция, стронция (кроме сорта Карина), а также титана, железа и никеля (кроме сорта Деметра); незначительно изменяется накопление магния, серы, хрома, свинца, циркония, отчасти цинка.

Наиболее существенные отличия в элементном составе соплодий и кожуры наблюдались по натрию и хлору. Содержание натрия в семенной кожуре выше, чем в исходных семенах в 3,4-4 раза по разным сортам, накопление хлора – в 4,4-7 раз.

Таблица 2 – Элементный состав исходных семян различных сортов свеклы столовой и семенной кожуры после проращивания семян в темноте

Элементный состав	Жуковчанка		Деметра		Карина	
	семенная кожура	соплодие	семенная кожура	соплодие	семенная кожура	соплодие
Макроэлементы, % на сухое вещество						
Na	0,504	0,144	0,509	0,128	0,440	0,129
Mg	0,542	0,574	0,764	0,647	0,628	0,639
Al	0,007	0,024	0,025	0,017	0,007	0,034
Si	0,031	0,103	0,120	0,094	0,039	0,153
P	0,655	0,450	0,442	0,501	0,638	0,304
S	0,267	0,228	0,253	0,207	0,249	0,202
Cl	0,391	0,060	0,315	0,071	0,408	0,058
K	1,61	0,29	1,07	0,31	1,41	0,21
Ca	0,67	1,65	0,88	2,87	1,14	1,87
Fe	0,010	0,026	0,040	0,016	0,009	0,029
Микроэлементы, ppm						
Ti	4	31	19	16	4	35
Cr	< 2	< 2	2,6	< 2	< 2	2,5
Mn	33	43	109	47	36	110
Ni	1	2	3	1	< 1	3
Cu	13	15	13	10	7	14
Zn	51	44	51	49	46	46
Br	< 3	< 3	8	3	3	5
Rb	6	3	8	3	13	2
Sr	32	55	35	73	53	50
Zr	< 1	1	< 1	1	1	< 1
Ba	22	34	35	32	22	45
Pb	< 3	< 3	< 3	< 3	< 3	< 3

Заключение. Полученные в настоящей работе данные позволили получить дополнительную информацию о количественном содержании макро- и микроэлементов в семенах (соплодиях) свеклы столовой. Из макроэлементов в соплодиях в наибольших количествах накапливается калий - более 1% сухого вещества по всем сортам, более 0,4-0,5% сухой массы составляют кальций, натрий, магний и фосфор. Из микроэлементов в наибольшем количестве (больше 20 ppm) накапливаются марганец, цинк, барий, стронций. Отмечена значительная сортовая изменчивость в аккумуляции элементов разными сортами свеклы столовой. Показано, что после прорастания семян в семенной кожуре резко увеличивается содержание натрия и хлора по сравнению с исходными семенами до их посева.

Список литературы

1. Welch RM, Graham RD. 2004. Breeding for micronutrients in staplefood crops from a human nutrition perspective. *Journal of Experimental Botany* 55:

353-364.

2.Graham RD, Welch RM, Saunders DA, Ortiz-Monasterio I, Bouis HE, Bonierbale M, de Haan S, Burgos G, Thiele G, Liria R *et al.* 2007. Nutritious subsistence food systems. *Advances in Agronomy* 92: 1–74.

3.Попова В. А., Микроэлементозы и проблемы здоровья детей/ Попова В. А., Кожин А. А., Мегидь Ю. И. //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2015. – Т. 94. – №. 6.

4.Зеленков В.Н.Изучение элементного состава семян капустных культур /Зеленков В.Н., Иванова М.И., Разин О.А. //Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования : сборник научных трудов по материалам XIII Международного симпозиума. – Москва : РУДН, 2019. –с. 167-169. DOI: 10.22363/09509-2019-167-169

5. Зеленков В.Н. Изучение элементного состава семян разных сортов лука репчатого. / Зеленков В.Н., Иванова М.И // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: XIII Международный симпозиум. – Пущино, 2019.. DOI: 10.22363/09509-2019-170-172.

6.Зеленков В.Н. Элементный состав семян семейства *APIACEAE.* / Зеленков В.Н., Иванова М.И., Лапин А.А., Латушкин В.В. //Химия растительного сырья, 2022. №1. С. 235–241. DOI: 10.14258/jcprtm.2022018478

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-253-257

УДК 631.53.011: 57.043 : 633.85

Повышение антиоксидантной активности микрозелени нуга абиссинского (*Guizotia abyssinica* Cass), полученной при импульсных режимах светодиодного освещения и термодегидратации при 105⁰ С

Зеленков В.Н.^{1,2}, Карпачев В.В.³

e-mail: zelenkov-raen@mail.ru

¹ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений,

²Всероссийский научно-исследовательский институт овощеводства – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр овощеводства»

³Липецкий НИИ рапса – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр Всероссийского НИИ масличных культур им.В.С.Пустовойта»,

Аннотация: Исследована суммарная антиоксидантная активность посевные свойства семян новой для России масличной культуры нуга абиссинского в условиях импульсного воздействия светодиодного излучателя. Показано, что биомасса сеянцев увеличивалась при круглосуточном импульсном освещении режиме 1/3с (длительность

импульса 1 с, пауза 3 с). Суммарная антиоксидантная активность проростков возрастала при режимах 1/1 с и 1/2 с. Рост сеянцев при импульсном освещении прекращался в фазу 1-го настоящего листа, но отмечена дифференциация сеянцев по высоте на две группы, что отсутствовало в контроле.

Ключевые слова: нуг абиссинский, микрозелень, светодиодное освещение, импульсный режим, термодегидратация, антиоксидантная активность.

Введение. Испытание и введение в культуру новых видов растений для России открывает новые источники биологически активных веществ для фармации. Одной из перспективных масличных и белковых культур для интродукции и внедрения в производство является нуг абиссинский (*Guizotia abyssinica* Cass). Содержание масла в семенах достигает 43% с высоким содержанием линолевой кислоты. Возможные сферы использования нуга – не только кормопроизводство, но также пищевая промышленность и фармация [1]. Нуг, или гвизоция (гвизотия, гизотия) — род травянистых растений семейства Asteraceae, произрастающих в Африке, в частности, в Эфиопии а также в настоящее время в Индии, Непале и ряде других южных стран [2]. Однако, экологическая пластичность культуры позволяет выращивать ее в разных регионах России, включая Краснодарский край, ЦЧР, Среднее Поволжье и др. [3,4]. В Липецком НИИ рапса создан первый отечественный сорт «Липчанин», включенный в 2017 г. в Госреестр селекционных достижений. Актуальным для оценки перспектив в фармации является изучение свойств этой новой культуры на стадии проращивания семян при получении микрозелени в режимах импульсного светодиодного освещения с оценкой ее антиоксидантных свойств сушеных образцов полученной микрозелени до и после высокотемпературного воздействия (термодегидратации) при их досушивании до постоянной массы образцов. При реализации варианта получения микрозелени нуга абиссинского с использованием светодиодного освещения в режимах импульсного режимарегенерации пучка фотонов в области 380 нм-760 нм поддержку в исследованиях оказало использование светодиодного комплекса многоточечных светильников с программным управлением в климатической камере – фитотроне модели синерготрона модели ИСР 1.01 разработки АНО «Институт стратегий развития» г.Москва). Описание синерготрона и возможности его использования при культивировании различных растений и решении агробиотехнологических задач освещены в работах [5-7].

Цель исследования – Оценка возможности повышения антиоксидантных свойств высушенных воздушно-теневым способом при

комнатной температуре образцов микрозелени, полученной при проращивании семян нуга абиссинского при светодиодном освещении в режимах импульсной генерации потока фотонов с последующей их термодегидратации до постоянной массы.

Материалы и методы. Эксперимент проводили в синерготроне модели 1.01. конструкции АНО «Институт стратегий развития» (г. Москва) - закрытой камере с цифровым программным управлением основными параметрами внешней среды. Объектом исследований служили и проростки нуга абиссинского (*Guizotia abyssinica* Cass) сорта «Липчанин (селекции ФГБНУ «ВНИИ рапса»). Проращивание семян проводили в чашках Петри согласно ГОСТ 12038-84 с изменениями – использовалась подложка из минеральной ваты. После достижения сеянцами крышки чашек Петри крышки снимались, чтобы дать возможность сеянцам свободно расти. Количество семян по 50 семян в чашке Петри, повторность трехкратная. Температура проращивания 25-26⁰ С. Уровень интенсивности света, создаваемый светодиодными светильниками красного и синего света на уровне субстрата в период действия импульса составил 240-290 мкМоль/м²*с, 24 ч в сутки. Использовались следующие режимы импульсного облучения: 1с /3 с (длительность импульса 1 с, перерыв – период следования импульса 3 с); 1 с/2 с; 1 с/1 с; 1 мс/3 мс. Контроль – проращивание в темноте первые 7 дней. На 7-й день этиолированные сеянцы контроля перемещали на свет при режиме 1с /3 с.

Суммарную антиоксидантную активность (САОА) измеряли кулонометрическим методом (в пересчете на г аскорбиновой кислоты на 100 г образца на сухой (с.о) образец) [8]. Для термодегидратации и оценки термостабильности показателя САОА проводили высушивание образцов при комнатной температуре и досушивание (термодегидратация) при 105⁰С. Термодегидратацию образцов проводили на анализаторе влажности МХ-50 (А&D Company, Япония). Сушку проводили при 105⁰С с использованием инфракрасного излучателя. Сушку испытуемого образца прекращали при отсутствии изменений в его массе в течении нескольких минут при доведении скорости обезвоживания по остаточной влажности образца в 0,1%/мин.

Результаты и их обсуждение. Итоговые результаты приведены на рисунке. САОА микрозелени из проростков семян нуга абиссинского при импульсном облучении светодиодами возрастала при режимах 1/1 с и 1/2 с и была близка к контролю при 1/3 с и 1/3 мс (рисунок).

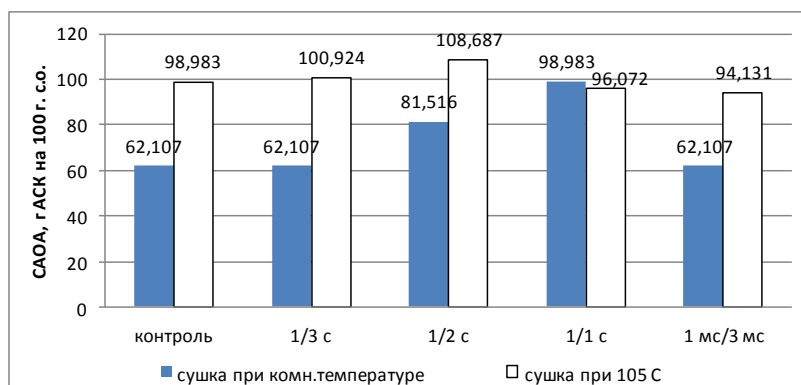


Рисунок – Влияние режимов импульсного освещения на суммарную антиоксидантную активность высушенных семян нуга при комнатной температуре с последующей термодегидратацией (досушивание до постоянной массы при 105⁰С)

Сравнение высушенных образцов микрозелени нуга абиссинского при комнатной температуре с образцами, прошедшим досушивание при 105⁰С до постоянной массы показало увеличение антиоксидантной активности (кроме варианта 1/1 с).

Заключение. Антиоксидантная активность (CAOA) высушенных при комнатной температуре проростков нуга абиссинского, полученных при импульсном облучении светодиодами возрастала при режимах импульсов 1/1 с и 1/2 с и была близка к контролю при режимах 1/3 с и 1/3 мс.

Показана принципиальная возможность увеличения CAOА при последующем досушивании образцов нуга абиссинского до постоянной массы при температуре 105⁰С. Это открывает возможности использования микрозелени нуга абиссинского для лечебно-профилактического питания и применения в качестве биологически активного сырья для фармации.

Список литературы

1. Айтбаева Г.К. Народнохозяйственное значение растений *Crotalaria alata* и *Guizotia abyssinica* // Теория и практика современной науки. – 2017. - №6 (24). – С. 33-36.
2. Васильченко И. Т. Род Нуг, или Гизотия — *Guizotia* CASS. // Флора СССР: в 30 т. / под гл. ред. В. Л. Комарова. — М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1959. — Т. 25 / ред. тома Б. К. Шишкин. — С. 545—546.
3. Буянкин В.И. Испытание масличной культуры гвизотии (*Guizotia abyssinica* Cass)/ Буянкин В.И., Прахова Т.Я., Бекузарова С.А. // Кормопроизводство.- 2017. - №10. – С. 26 – 28.
4. Зеленков В.Н. Жирнокислотный состав семян нуга абиссинского, их суммарная антиоксидантная активность и перспективы практического использования российского сорта «Липчанин» / В.Н.Зеленков, 5.В.В.Карпачев, Т.Г.Белоножкина, Н.А.Воропаева, А.А.Лапин // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2017. - №12. - С. 12-14.

5. В.Н. Зеленков. Влияние режимов импульсного освещения на прорастание семян лекарственных растений тмина и пажитника в закрытой системе синерготрона 1.01. / В.Н. Зеленков, В.В. Латушкин, М.И. Иванова, Н.Ю. Свистунова, С.В. Гаврилов, П.А.Верник. // Актуальная биотехнология. №3 (30), 2019, с.94-98.

6. В.Н. Зеленков. Показатели суммарной антиоксидантной активности растительного сбора желчегонного действия при термодегидратации при 105⁰ С. /В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева. //Актуальная биотехнология. №3 (30), 2019, с.389-390.

7. Жизненный цикл и экология растений: регуляция и управление средой обитания в замкнутой агробиотехносистеме фитотрона. Сборник научных трудов. /Под редакцией профессора В.Н.Зеленкова. Выпуск 1– М.: Техносфера, 208с. DOI: 10.22184/978-5-94836-543-5-195-204.

8. Зеленков В.Н., Лапин А.А. Суммарная антиоксидантная активность. Методика выполнения измерений на кулонометрическом анализаторе. МВИ -01-00669068. - Веряя Московской обл.: ВНИИ овощеводства, 2013. – 19 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-257-262

УДК 633.8. 615.322

Изучение компонентного состава эфирного масла *Foeniculum vulgare* Mill. выращенного в Предгорье Крыма

Золотилова Е.В.

e-mail: zolotilovaelena21@gmail.com

ГБОУВО РК КИПУ имени Февзи Якубова; КИПУ имени Февзи Якубова

Золотилова О.М.

e-mail: olya_zolotilova@mail.ru

ФГБУН «Научно-исследовательский институт сельского хозяйства Крыма»

*Аннотация: Целью исследования являлось изучение содержания и компонентного состава эфирного масла фенхеля обыкновенного в плодах и целых растениях. Изучение проводили, согласно методических указаний в 2017-2019 гг. на коллекционном участке, расположенном в Предгорной зоне Крыма. Массовую долю эфирного масла определяли методом гидродистилляции по Гинзбергу в процентах от сырой и абсолютно сухой массы сырья. Компонентный состав эфирного масла определяли методом газовой хроматографии на приборе «Кристалл 5000.2» с пламенно-ионизационным детектором. Установлено, что содержание эфирного масла в зрелых плодах *F. vulgare* составляет, в среднем по коллекции, 5,88±0,10 %, что значительно выше, чем в зеленой массе растений - 2,36±0,06 %. Основным компонентом эфирного масла изученных образцов является анетол.*

Ключевые слова: фенхель обыкновенный, эфирное масло, компонентный состав.

Введение. В последние годы в медицинской практике все чаще используются препараты растительного происхождения. Интерес к лечебно-профилактическим средствам такого происхождения объясняется тем, что фитопрепараты сочетают в себе широкий спектр биологической активности и относительную безвредность. Лекарственное растительное сырьё, активно применяется в медицинской практике в качестве источника желчегонных, гепатопротекторных, антиоксидантных, капилляроукрепляющих, ангиопротекторных, диуретических, противовоспалительных, противоязвенных, спазмолитических и других лекарственных средств [1,2]. Поэтому особую актуальность приобретает внедрение в культуру ценных видов малоизученных растений, а также привлечение хорошо известных, культивируемых видов растений. В частности виды фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare* Mill.) представляют несомненный интерес, которые являются эфиромасличными растениями, а в настоящее время нашли применение как эффективные лекарственные средства с достаточно широким спектром фармакологического действия. Травянистое сырьё и плоды *F. vulgare*, а также продукты их переработки широко используются как лекарственное средство и как пряность с давних времен. Ценные качества им придают накапливающиеся в них эфирное масло и другие ценные биологически активные соединения. Содержание эфирного масла в плодах *F. vulgare* варьирует от 3,5 % до 10,0 % [3]. В его состав входит более 30-ти компонентов, основными из которых являются анетол (60-80 %), придающий сладковатый вкус и фенхон (до 20 %), обуславливающий горький вкус плодов. В значительных количествах в состав эфирного масла входит метилхавикол (3-15 %) [3]. Соотношение компонентов, от которого зависит качество эфирного масла, в том числе, его антимикробная и антиоксидантная активность, изменяются в зависимости от вида сырья – целые растения или плоды.

В медицине плоды и эфирное масло *F. vulgare* употребляются как ветрогонное, мочегонное, молокогонное, ароматическое возбуждающее и укрепляющее желудочное средство [4-6]. Эфирное масло *F. vulgare* является сильным антисептиком. По бактерицидному действию оно в 13 раз превосходит фенол. Доказано антиамнестическое, антидепрессивное и анксиолитическое действия фенхеля [5-6]. В литературных источниках имеется информация о том, что эфирное масло *F. vulgare* не только проявляет антибактериальную активность, в частности, против грамотрицательных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae*, но и обладает высокой противоопухолевой активностью в отношении линий клеток рака молочной железы человека (MDA-Mb) и эпителиоидной карциномы шейки матки (Hela) [4].

В литературе также имеются данные по исследованию влияния эфирного масла фенхеля обыкновенного на неспецифическую резистентность телят в молочный период. Эфирные масла могут использоваться как кормовые добавки, которые обладают антисептическими свойствами и могут благоприятно влиять на иммунитет и кровоснабжение, что может помочь снизить риск заболевания диареей и установить связь с факторами неспецифической резистентности. Кроме того, использование эфирных масел может быть эффективным в органическом животноводстве, помогая профилактировать заболевания у животных и сокращать расходы на химиотерапевтические препараты [7].

Цель исследования - анализ коллекции *F. vulgare* по содержанию и компонентному составу эфирного масла.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся фенхель обыкновенный *F. vulgare* - многолетнее травянистое растение семейства Apiaceae, достигающее высоты 80–250 см, с пустотелым, ветвистым, ежегодно отмирающим стеблем. Побеги многократно-разветвленные заканчиваются, как и главный стебель, соцветиями. Листья сильно рассеченные. Цветки мелкие желтой окраски. Соцветие – сложный зонтик, состоит из 10–25 простых зонтиков. Плод – продолговатая двусемянка зеленовато-бурого цвета, при созревании распадается на две семанки [3].

Исследование проводили в течение трех лет на растениях 2-4 годов вегетации. На протяжении изучения оценено содержание эфирного масла и его компонентный состав в плодах и в зеленой массе растений. Оценку содержания эфирного масла в зеленой массе растений проводили в фазе массового цветения.

Анализ содержания эфирного масла в сырье выполняли в соответствии с разработанными методиками [8-9]. Компонентный состав эфирного масла *F. vulgare* определяли методом газовой хроматографии на приборе «Кристалл 5000.2» с пламенно-ионизационным детектором. Для идентификации и полного разделения основных компонентов эфирного масла были подобраны следующие условия хроматографирования: колонка капиллярная кварцевая длиной 30 м с внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной фазы 0,5 микрон. Неподвижная фаза CR-WAXms. Температура термостата колонки программировалась в следующем режиме: 75 °С с выдержкой 1 мин., далее программирование со скоростью 4 °С/мин до 195 °С. Температура инжектора 230 °С, температура детектора 250 °С. Поток газа носителя 1,9 мл/мин, деление потока газа-носителя – 1/20. Газ-носитель – гелий. Общее время анализа 31 минута.

Результаты и их обсуждение. Одним из важнейших показателей для эфиромасличных растений является содержание эфирного масла в сырье. Содержание эфирного масла в зрелых плодах *F. vulgare* значительно выше, чем в целых растениях. Это связано, прежде всего, с тем, что массивный

стебель, занимающий значительную долю в общей массе сырья, практически не содержит железистых вместилищ, в которых накапливается эфирное масло, и, фактически, является балластом. Средние показатели содержания эфирного масла в коллекции существенно различались по годам: в 2017 г. – $5,891 \pm 0,13\%$ (3,76-8,20%), в 2018 г. – $4,67 \pm 0,10\%$ (3,09-5,84%) и в 2019 г. – $7,04 \pm 0,14\%$ (4,50-10,11%) (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика образцов коллекции *F. vulgare* по массовой доле эфирного масла и содержанию в нем основных компонентов

Показатель	Год	Эфирное масло из плодов		Эфирное масло из надземной части растений	
		среднее содержание, %	пределы изменчивости, %	среднее содержание, %	пределы изменчивости, %
Массовая доля эфирного масла	2017	$5,89 \pm 0,13$	3,76-8,20	$2,51 \pm 0,09$	1,46-4,34
	2018	$4,67 \pm 0,10$	3,09-5,84	$2,40 \pm 0,07$	1,30-3,50
	2019	$7,04 \pm 0,14$	4,5-10,11	$2,15 \pm 0,08$	0,98-3,86
	среднее	$5,88 \pm 0,10$	4,64-7,34	$2,36 \pm 0,06$	1,49-3,86
Содержание основных компонентов в эфирном масле, %					
анетол	2017	$73,5 \pm 0,8$	48,0-83,6	$66,4 \pm 1,0$	35,5-79,1
	2018	$75,9 \pm 0,7$	64,1-85,7	$60,5 \pm 1,5$	3,8-84,6
	2019	$73,2 \pm 0,7$	62,5-88,4	$66,0 \pm 1,0$	47,8-83,3
	среднее	$74,1 \pm 0,6$	64,9-84,3	$63,9 \pm 0,9$	33,5-74,6
фенхон	2017	$11,1 \pm 0,5$	3,4-19,2	$3,7 \pm 0,3$	0,2-9,9
	2018	$10,4 \pm 0,6$	1,5-19,6	$4,1 \pm 0,4$	0,2-21,4
	2019	$12,7 \pm 0,6$	1,5-22,4	$2,1 \pm 0,2$	0,1-5,1
	среднее	$11,4 \pm 0,5$	3,1-18,8	$3,3 \pm 0,2$	0,5-10,2
метилхавикол	2017	$3,5 \pm 0,45$	1,5-25,4	$3,0 \pm 0,4$	1,7-24,1
	2018	$3,2 \pm 0,04$	2,6-4,1	$3,3 \pm 0,8$	1,4-45,5
	2019	$3,0 \pm 0,03$	2,6-3,6	$2,5 \pm 0,03$	1,8-2,9
	среднее	$3,2 \pm 0,2$	2,6-10,5	$2,9 \pm 0,4$	1,9-24,0
α -фелландрен	2017	$0,06 \pm 0,01$	0,0-0,5	$7,0 \pm 0,5$	0,7-15,4
	2018	$0,35 \pm 0,02$	0,1-0,6	$8,4 \pm 0,6$	0,7-18,6
	2019	$0,39 \pm 0,01$	0,2-0,6	$9,8 \pm 0,6$	1,1-24,1
	среднее	$0,27 \pm 0,01$	0,1-0,4	$8,3 \pm 0,5$	1,5-19,9

Важным показателем эфирного масла является его компонентный состав. Основным компонентом эфирного масла *F. vulgare* обыкновенного является анетол, содержание которого может достигать 90 % [17].

Существуют стандартные требования (ГОСТ 3902-82) к компонентному составу эфирного масла *F. vulgare*, получаемого из плодов. В соответствии с нормативом в нем должно содержаться не менее 60% анетола и 15% фенхона (таблица 2) [18].

Таблица 2. Стандарты на содержание основных компонентов в эфирном масле из плодов *F. vulgare*

Компонент	ISO 17412:2007 Oil of bitter fennel (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. ssp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>)		ГОСТ 3902-82 Масло эфирное фенхелевое Технические условия
	min, %	max, %	не менее, %
α -фелландрен	следы	8,5	не обозначено
фенхон	10,0	25,0	15,0
метилхавикол	1,0	6,0	не обозначено
анетол	50,0	78,0	60,0

Стандартам ISO (17412:2007) должно соответствовать содержание в эфирном масле из плодов 10-ти компонентов, прежде всего, анетола, фенхона, α -фелландрена и метилхавикола (таблица 2) [10].

В течение трех лет проведен хроматографический анализ компонентного состава эфирного масла из плодов *F. vulgare*. Содержание основного компонента – анетола в эфирном масле из плодов проанализированных образцов, в среднем по коллекции, оставалось относительно стабильным, независимо от различий метеоусловий сезонов 2017-2019 гг., и составляло, соответственно, $73,5 \pm 0,8\%$; $75,9 \pm 0,7\%$ и $73,2 \pm 0,7\%$ (таблица 1).

С помощью метода газо-жидкостной хроматографии в эфирном масле фенхеля обыкновенного обнаружено более 30 компонентов. Наиболее значимые в различных концентрациях в виде пиков хорошо видны на хроматографическом профиле (рисунок), основным из которых является анетол.

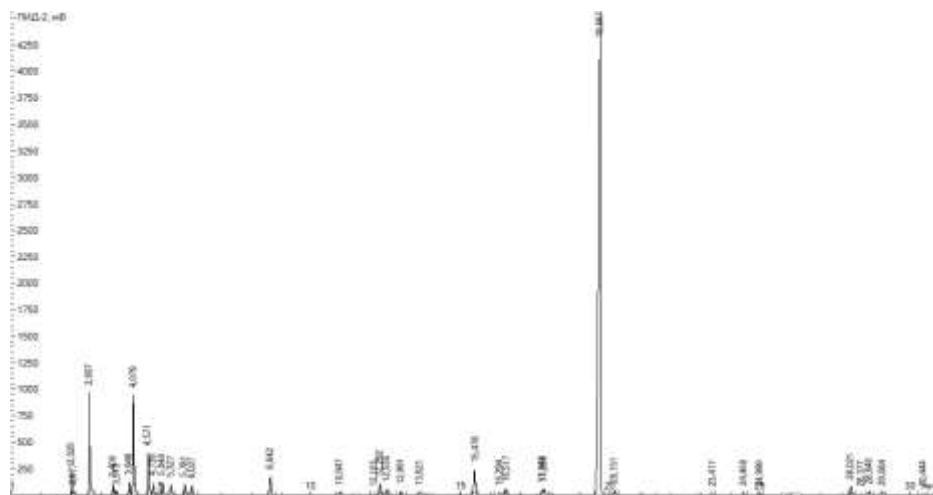


Рисунок - Хроматографический профиль эфирного масла из плодов *F. vulgare*

Закключение. В результате проведенного сравнительного анализа по изучению содержания и компонентному составу эфирного масла фенхеля обыкновенного установлено, что содержание эфирного масла в зрелых плодах *F. vulgare* составляет, в среднем по коллекции, $5,88 \pm 0,10\%$, что

значительно выше, чем в зеленой массе растений - $2,36 \pm 0,06$ %. Основным компонентом эфирного масла изученных образцов является анетол. Содержание анетола в составе эфирного масла из плодов выше, чем из зеленой массы растений: от 64,9 до 84,3 % и от 33,5 до 74,6 %, соответственно и является достаточно стабильным показателем по годам.

Список литературы

1. Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) / В.С. Паштецкий, Н.В. Невкрытая // Таврический вестник аграрной науки. - 2018. № 1(13). - С. 16-38.

2. Ткаченко К.Г. Эфирномасличные растения и эфирные масла: достижения и перспективы, современные тенденции изучения и применения / К.Г. Ткаченко // Вестник Удмурдского университета. - 2011. Вып. 1. - С. 88-100.

3. Паштецкий В.С. Эфиромасличная отрасль Крыма. Вчера, сегодня, завтра: 2-ое издание, дополненное / В.С. Паштецкий, Н.В. Невкрытая, А.В. Мишнев, Л.Г. Назаренко. //- Симферополь: ИТ «АРИАЛ», - 2018. - 320 с.

4. Manzoor A.Rather, Bilal A.Dar, Shahnawaz N.Sofi, Bilal A.Bhat, Mushtaq A.Qurishi *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety //Arabian Journal of Chemistry. 2016. Pp. 1574-1583 DOI: 10.1016/j.arabjc.2012.04.011

5. Eun-MiChoi, Jae-KwanHwang Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare* //Fitoterapia. 2004. Vol. 75(6). Pp. 557-565

6. Abbas, A., Ikram, R., Hasan, F., Adil, A., Nisar, U., & Ain, Q. ul. Antidepressant and Antiamnesic Potential of *Foeniculum vulgare* // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. 2020. 32(1), 131-138. DOI:10.9734/jammr/2020/v32i130360

7. Кольцов К.С., Невкрытая Н.В. Показатели неспецифической резистентности телят-молочников при применении эфирных масел кориандра и фенхеля / К.С. Кольцов, Н.В. Невкрытая // В сборнике: Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции. Сборник материалов 1 Международной научно-практической конференции. - Барнаул. - 2023. - С.64-68.

8. Селекция эфиромасличных культур: Методические указания / под ред. А.И. Аринштейн. - Симферополь. ВНИЭМК, - 1977. - 150 с.

9. Биохимические методы анализа эфиромасличных растений и эфирных масел. Сборник научных трудов. - Симферополь. - 1972. - 108 с.

10. ГОСТ 3902-82 Масло эфирное фенхелевое. Технические условия. Электронный ресурс: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294824/4294824356.pdf>
Дата обращения – 07.08.2023

Применение тонкослойной хроматографии в анализе биологически активных веществ листьев ежевики сизой (*Rubus caesius L.*)

Ильина М.Б., Сергунова Е.В.

E-mail: rita221096@yandex.ru

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Аннотация: Целью исследования являлось изучение состава биологически активных веществ (БАВ) в листьях ежевики сизой (*R. caesius L.*) методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Сырьё было заготовлено на территории Московской области летом 2022г. Для проведения ТСХ разных групп БАВ были подобраны соответствующие условия пробоподготовки, состав подвижной фазы, пластинка, детектор. В результате исследования в листьях ежевики сизой были идентифицированы следующие соединения: аскорбиновая, лимонная, винная, янтарная кислоты, β -аланин, L-треонин, L-глутамин, глицин, глюкоза, фруктоза, рамноза, галактоза, мальтоза, лактоза, ксилоза, раффиноза, танин, рутин, цинарозид. Полученные данные позволяют заключить, что листья ежевики сизой являются богатым источником БАВ и перспективным лекарственным растительным сырьем.

Ключевые слова: Ежевика сизая, *Rubus caesius L.*, тонкослойная хроматография

Введение. Одной из задач фармации является расширение номенклатуры лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. Внимание исследователей направлено прежде всего на растения, используемые веками в народной медицине, зарекомендовавшие себя в качестве средств для лечения тех или иных патологий. Одним из таких растений является ежевика сизая (*Rubus caesius L.*) – кустарник со стелющимися, двухлетними, покрытыми многочисленными шипами, побегами до 1-1,5 м длиной, сложными листьями, состоящими из 3-х листочков, с белыми пятичленными цветками и синими с сизым налётом плодами – многокостянками [1-3].

Листья ежевики сизой обладают доказанной гипогликемической активностью [4], противоопухолевым действием [5], извлечения из листьев ежевики сизой богаты дубильными веществами: катехинами, галловой кислотой [5-7], за счёт чего могут применяться как вяжущее средство.

Цель исследования. Изучение состава БАВ в листьях ежевики сизой методом ТСХ.

Материалы и методы. Объектами исследования служили листья ежевики сизой, собранные в условиях естественного произрастания на территории Московской области в период цветения и плодоношения (июль-август 2022г.). Сырьё подвергалось воздушно-теневого сушке.

В ходе ТСХ-анализе осуществляли выбор оптимальных условий хроматографирования, позволяющие разделить и идентифицировать БАВ в листьях ежевики сизой. Из сырья были приготовлены водные и спиртовые извлечения по фармакопейным методикам. Для анализа органических кислот, аскорбиновой кислоты, аминокислот, сахаров и дубильных веществ была выбрана пластина «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см), для обнаружения флавоноидов использовалась пластинка «Merck» (20*20 см). Объем вводимой пробы на пластинку составлял 10 мкл. Растворы стандартных образцов готовились в концентрации 0,1%.

Для оценки содержания свободных органических кислот была выбрана система этанол 95%: раствор аммиака концентрированный (16: 4,5) [8], в качестве детектора использовали раствор бромкрезолового зеленого (0,2% в спирте). Пробоподготовка проводилась согласно методике количественного определения, изложенной в ФС.2.5.0093.18 ГФ XIV «Рябины обыкновенной плоды».

Для обнаружения аскорбиновой кислоты в качестве подвижной фазы выступала система этилацетат: ледяная уксусная кислота (80:20), детектирование проводили раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия (0,2% в спирте). Пробоподготовка проводилась согласно методике, изложенной в ФС.2.5.0106.18 ГФ XIV «Шиповника плоды».

Для оценки состава свободных аминокислот использовали систему н-бутанол: кислота уксусная ледяная: вода (4: 1: 1), детектором являлся раствор нингидрина (1,0% в спирте). Для подготовки пробы брали 2,5 г сырья (точная навеска), помещали в коническую колбу на 100 мл, добавляли 50 мл воды, нагревали на водяной бане в течение 30 мин.

Подвижной фазой для разделения смеси простых сахаров служила система н-бутанол – уксусная кислота ледяная – эфир - вода (9:6:3:1). Детектором являлся раствор тимола спиртовой 20%. Пробоподготовка осуществлялась согласно методике из ФС.2.5.0025.15 “Лопуха корни”.

Для обнаружения дубильных веществ использовали систему н-бутанол: уксусная кислота ледяная: вода (4:1:3), в качестве детектора использовали раствор железоаммонийных квасцов (1% в спирте). Пробоподготовка проводилась согласно методике количественного определения, изложенной в ОФС. 1.5.3.0008.18 ГФ XIV «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» методом перманганатометрии.

Для обнаружения флавоноидов использовали подвижную фазу 1: этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3); систему 2: хлороформ-

спирт – вода (26:16:3), сначала просматривали в УФ-свете при длине волны 254нм, затем детектировали раствором алюминия хлорида спиртовым раствором 2%, а потом снова просматривали в УФ-свете при длине волны 365нм. Спиртовые извлечения из сырья были приготовлены согласно методикам, изложенным в ФС.2.5.0069.18 «Горца птичьего (спорыша) трава» и ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки».

Результаты и обсуждения. В результате проведенных исследований, в извлечениях из листьев ежевики сизой были обнаружены аскорбиновая кислота (рис.1), органические кислоты: лимонная, винная, янтарная (рис.2), заменимые аминокислоты: β -аланин, L-глутамин, глицин и незаменимая аминокислота, L-треонин (рис.3), свободные сахара: глюкоза, фруктоза, рамноза, галактоза, мальтоза, лактоза, ксилоза, раффиноза (рис.4), а также соединения фенольной природы: танин, рутин, цинарозид (рис.5-7). Результаты исследования с условиями проведения представлены в таблице 1.

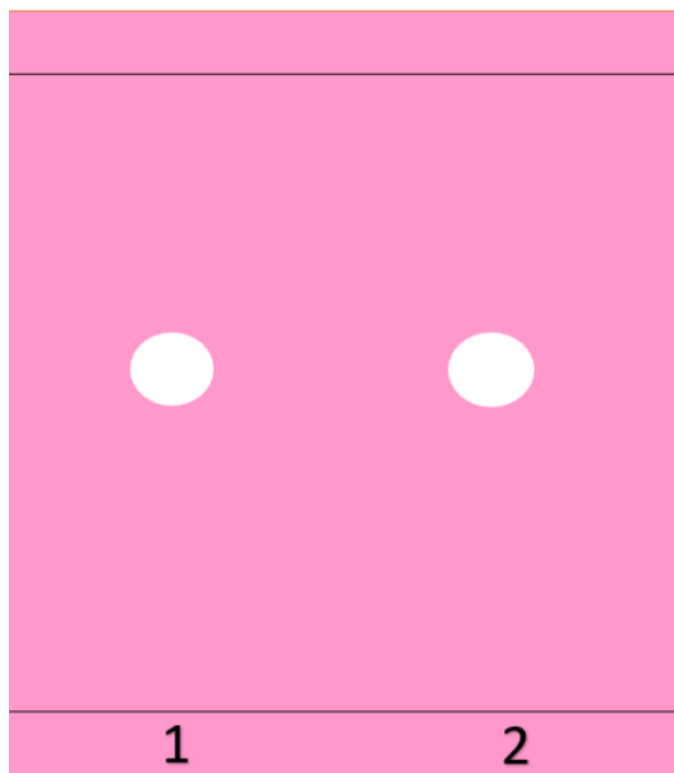


Рисунок 1 Схема хроматограммы аскорбиновой кислоты в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*). 1-извлечение из сырья, 2-PCO аскорбиновой кислоты ($R_f=0,62$).

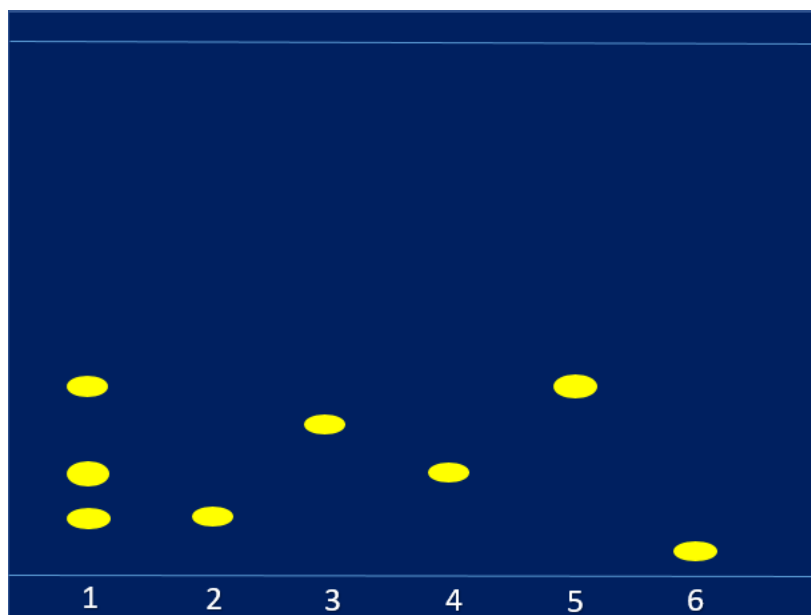


Рисунок 2 Схема хроматограммы органических кислот в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*).

1-извлечение из сырья, 2- РСО лимонной кислоты ($R_f=0,10$), 3- РСО яблочной кислоты ($R_f=0,34$), 4- РСО винной кислоты ($R_f=0,18$), 5- РСО янтарной кислоты ($R_f=0,40$), 6- РСО щавелевой кислоты ($R_f=0,05$).

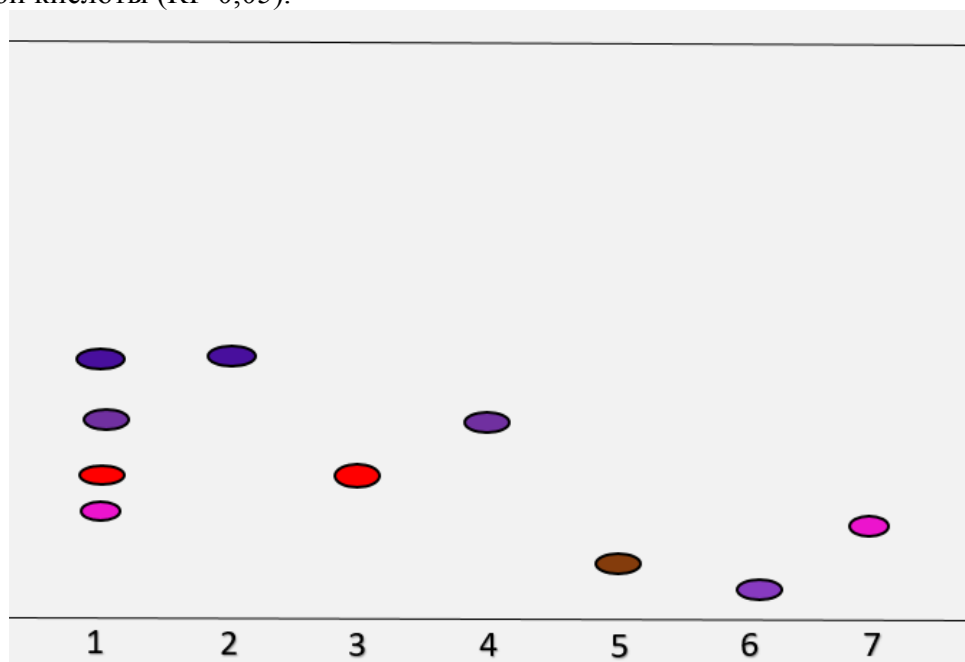


Рисунок 3 Схема хроматограммы аминокислот в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*).

1-извлечение из сырья, 2- РСО β -Аланина ($R_f=0,42$), 3- РСО L-Треонина ($R_f=0,35$), 4- РСО L-Глутамина ($R_f=0,40$), 5- РСО L-Пролина ($R_f=0,28$), 6- РСО L-Аспарагина ($R_f=0,16$), 7- РСО Глицина ($R_f=0,33$).

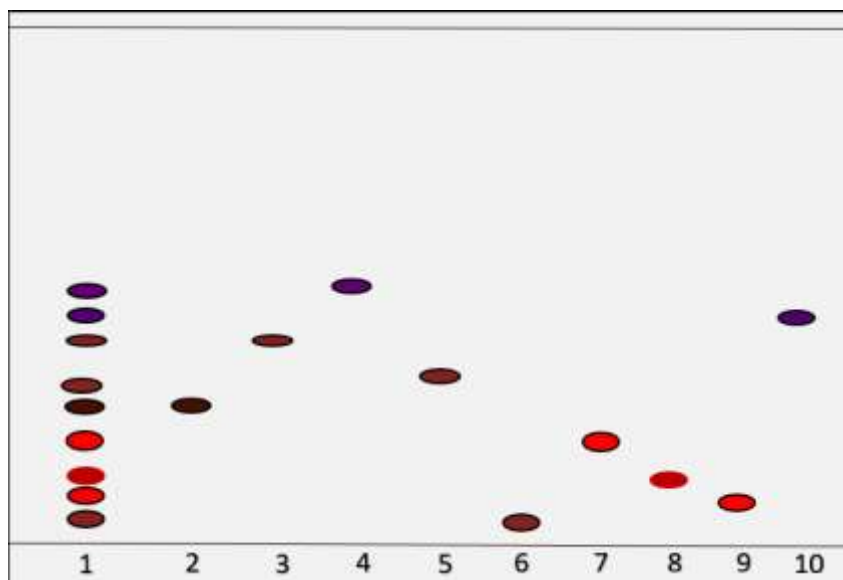


Рисунок 4 Схема хроматограммы свободных сахаров в листьях ежевики сизой (*R.caesius* L.).

1-извлечение из сырья, 2- PCO Фруктозы ($R_f=0,383$), 3- PCO Маннозы ($R_f=0,402$), 4- PCO Рамнозы ($R_f=0,548$), 5- PCO Галактозы ($R_f=0,393$), 6- PCO Глюкозы ($R_f=0,089$), 7- PCO Мальтозы ($R_f=0,243$), 8- PCO Лактозы ($R_f=0,149$), 9- PCO Раффинозы ($R_f=0,102$), 10- PCO Ксилоза ($R_f=0,452$).

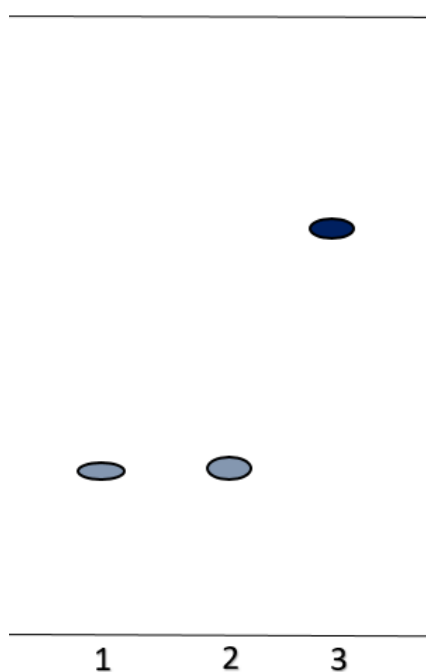


Рисунок 5 Схема хроматограммы свободных сахаров в листьях ежевики сизой (*R.caesius* L.).

1-извлечение из сырья, 2- PCO танина ($R_f=0.37$), 3- PCO галловой кислоты ($R_f=0.71$).

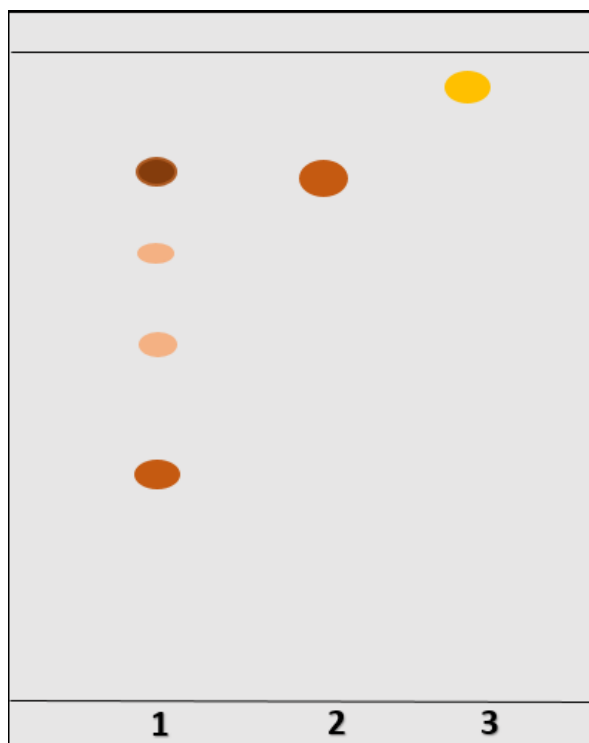


Рисунок 6 Схема хроматограммы флавоноидов в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*) после детектирования $AlCl_3$. ПФ: этилацетат – муравьиная кислота – вода (10: 2: 3).
1- извлечение из сырья, 2- РСО Рутина ($R_f=0.78$), 3- РСО Кверцетина ($R_f=0.94$).

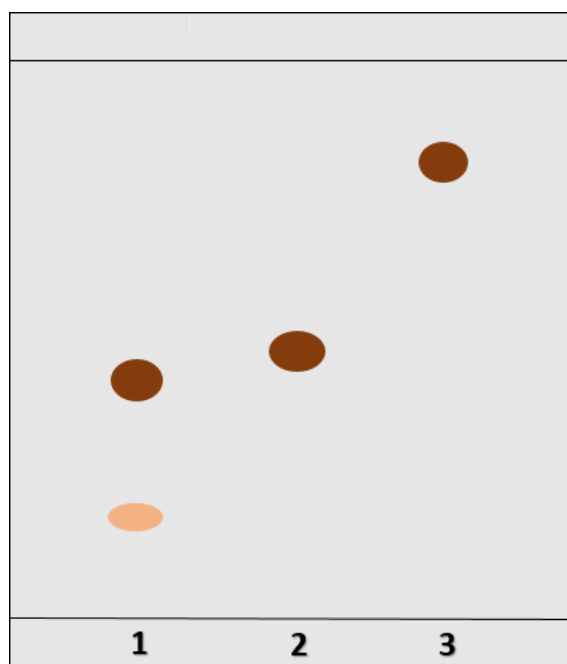


Рисунок 7 Схема хроматограммы флавоноидов в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*) после детектирования $AlCl_3$. ПФ: хлороформ- спирт – вода (26:16:3).
1- извлечение из сырья, 2- РСО Цинарозида ($R_f=0.48$), 3- РСО Лютеолина ($R_f=0.81$).

Таблица 5 Результаты и условия проведения тонкослойной хроматографии в изучении биологически активных веществ в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*).

Сырье	Неподвижная фаза	Подвижная фаза	Детектор	Зоны	Идентифицированные БАВ в сравнении с СО
Листья ежевики сизой	Силикагель Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	Этанол 95% : раствор аммиака концентрированный (16: 4,5)	Раствор бромкрезолового зеленого (0,2% в спирте)	Жёлтые пятна на синем фоне	Лимонная, винная, янтарная
	Силикагель Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	Этилацетат: ледяная уксусная кислота (80:20)	Раствор 2,6-дихлорфенолиндо фенолята натрия (0,2% в спирте)	Белое пятно на розовом фоне	Аскорбиновая кислота
	Силикагель Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	н-бутанол: кислота уксусная ледяная: вода (4: 1: 1)	Раствор нингидрина (1,0% в спирте)	На белом фоне- от желто-оранжевых до розово-красных пятен	β-Аланин, L-Треонин, L-Глутамин Глицин
	Силикагель Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	н-бутанол – уксусная кислота ледяная-эфир -вода (9 : 6 : 3: 1)	Раствор тимола 20% спиртовой	На белом фоне - от розово-фиолетовых до вишнево-коричневых пятен	Фруктоза, Манноза, Рамноза, Галактоза, Глюкоза, Мальтоза, Лактоза, Раффиноза, Ксилоза
	Силикагель Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	н-бутанол: уксусная кислота ледяная: вода (4: 1: 3)	Раствор железоммонийных квасцов (1% в спирте)	На белом фоне - серосиние пятна	Танин
	Силикагель Merck» (20*20 см)	Этилацетат – муравьиная кислота – вода (10: 2: 3)	Раствор алюминия хлорида спиртовой 2%, УФ-свет	На белом фоне-желто-зеленая флуоресценция	Рутин
	Силикагель Merck» (20*20 см)	Хлороформ-спирт – вода (26:16:3)	Раствор алюминия хлорида спиртовой 2%, УФ-свет	На белом фоне-коричневое пятно	Циннарозид

Заключение. В рамках настоящего исследования методом ТСХ проведено разделение и обнаружение БАВ в листьях ежевики сизой. Были идентифицированы органические кислоты, витамин С (аскорбиновая кислота), аминокислоты, свободные сахара, дубильные вещества и флавоноиды. Вследствие богатого состава БАВ данное сырьё представляет интерес для дальнейшего изучения и использования в медицинской практике.

Список литературы

1. Маевский П. Ф. Флора средней полосы России. 10-е изд //М.: Товарищество научных изданий КМК. – 2006.
2. *Rubus caesius* L. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. Доступно по: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/32580.html>. Дата обращения: 05.04.2022.
3. Лавренов В. К. Современная энциклопедия лекарственных растений. – ОЛМА Медиа Групп, 2007.
4. Schädler, V., & Dergatschewa, S. *Rubus caesius* L. Leaves: Pharmacognostic analysis and the study of hypoglycemic activity. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 2017;7(5):501. DOI: 10.5455/njppp.2017.7.1234224012017.
5. Grochowski, D. M., Paduch, R., Wiater, A., Dudek, A., Pleszczyńska, M., Tomczykowa, M., ... & Tomczyk, M. In vitro antiproliferative and antioxidant effects of extracts from *Rubus caesius* leaves and their quality evaluation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. DOI: 10.1155/2016/5698685.
6. Hering, A., Stefanowicz-Hajduk, J., Hałasa, R., Olech, M., Nowak, R., Kosiński, P., & Ochocka, J. R. Polyphenolic Characterization, Antioxidant, Antihyaluronidase and Antimicrobial Activity of Young Leaves and Stem Extracts from *Rubus caesius* L. *Molecules*, 2022, 27(19):6181.
7. Stoenescu, A. M., Trandafir, I., & Cosmulescu, S. Determination of phenolic compounds using HPLC-UV method in wild fruit species. *Horticulturae*, 2022, 8(2):84. DOI:10.3390/horticulturae8020084.
8. Тринеева О. В., Сливкин А. И., Сафонова Е. Ф. СОСТАВ МЕТАБОЛОМА КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ (ОБЗОР) //Химия растительного сырья. – 2022. – №. 2. – С. 5-18.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Федеральная электронная медицинская библиотека Электронный ресурс: Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд., Т. 4. Москва: Государственная фармакопея Российской Федерации; 2018. Доступно по: <http://www.femb.ru/feml>. Дата обращения: 18.11.2022.

Состав витаминов группы В в листьях облепихи крушиновидной

Ковалева Н.А., Тринеева О.В.

e-mail: trineevaov@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Облепиха крушиновидная (*Hippophaë rhamnoides L.*) – многолетний двудомный ягодный кустарник сем. Лоховые (*Eleagnaceae*). В медицинской практике широко применяются плоды облепихи крушиновидной. Листья используются в народной медицине. В литературе имеются отдельные разрозненные данные о содержании в листьях витаминов группы В - тиамин и рибофлавин. Целью исследования являлось определение витаминов группы В в листьях облепихи крушиновидной методом капиллярного электрофореза. К моменту сбора урожая плодов, в листьях накапливается большее количество рибофлавина. Листья в данный период не являются источником тиамина и холина.

Ключевые слова: листья облепихи крушиновидной, витамины группы В, капиллярный электрофорез.

Введение. Облепиха крушиновидная (*Hippophaë rhamnoides L.*) – многолетний двудомный ягодный кустарник сем. Лоховые (*Eleagnaceae*). В медицинской практике широко применяются плоды облепихи крушиновидной. Листья используются в народной медицине. В литературе имеются отдельные разрозненные данные о содержании в листьях облепихи крушиновидной таких соединений, как витамины (С и Е), дубильные вещества (около 13%), флавоноиды (около 9%), жирные кислоты, органические кислоты (гидроксикоричные и аминокислоты). В некоторых источниках указано наличие витаминов группы В - тиамина (0,034-0,14 мг%) и рибофлавин (0,029-0,586 мг%). Фармакологический эффект, оказываемый лекарственным растительным сырьём (ЛРС), напрямую связан с содержанием различных групп биологически активных веществ (БАВ). Поэтому исследования, направленные на всестороннее изучение состава БАВ листьев с дальнейшей разработкой современной нормативной документации следует считать актуальными.

Цель исследования – определение витаминов группы В в листьях облепихи крушиновидной методом капиллярного электрофореза.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использованы высушенные листья облепихи крушиновидной,

заготовленные в указанные периоды 2021-2022 года на территории Воронежской области (Острогожский район) от дикорастущих растений в соответствии с рекомендованными правилами. Фазы заготовки: фенологические фазы: 1 – начало июня (фаза завязывания плодов – период полного облиствления), 2 – середина июля (фаза единичного созревания плодов), 3 – конец августа-начало сентября (фаза массового созревания плодов – до фенофазы пожелтения и листопада). Сырье заготавливалось от мужских и женских растений. Для анализа отбиралась средняя аналитическая проба. Листья высушивали методом воздушно-теневого сушки при комнатной температуре до остаточной влажности не более 10%. НПФ АП «Люмэкс» (Санкт-Петербург) разработана и аттестована «Методика выполнения измерений массовой доли свободных форм водорастворимых витаминов в пробах премиксов, витаминных добавок, концентратов и смесей методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-105» [1,2]. Методика МВИ М 04–41–2005 (Свидетельство об аттестации методики выполнения измерений № 224.04.17.035/2006). Определение витаминов В₁ и В₂ осуществляют в варианте капиллярного зонного электрофореза. Детектирование витаминов проводят по их собственному поглощению при длинах волн 200 нм и 267 нм, используя программируемое переключение длин волн. Определение свободных форм витамина В₄ проводили в соответствии с МВИ М 04–82–2014. Метод основан на извлечении свободных форм холина из проб дистиллированной водой, дальнейшем разделении и количественном определении компонента методом капиллярного электрофореза. Косвенное детектирование проводят при длине волны 254 нм или 267 нм, в зависимости от модификации системы «КАПЕЛЬ». Анализ проводился при следующих условиях: полная длина капилляра равна 60 см, эффективная длина (т. е. длина от входа до окна детектора) — 50 см, рабочее напряжение, поданное на электроды, равно +13 кВ, внутренний диаметр капилляра 75 мкм, детектирование при 267 нм, косвенное, температура 40°С, ввод пробы под давлением 150 мбар×с, состав рабочего буфера 10 мМ бензимидазол, 5 мМ винная кислота, 2 мМ 18-краун-6. Методика не распространяется на определение связанных форм холина [2].

Результаты и их обсуждение. Для оценки состава витаминов группы В использован метод капиллярного электрофореза, давно зарекомендовавший себя в практике подобных исследований [3-5]. Вид полученных электрофореграмм показан на рисунке 1. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Определение состава витаминов группы В в листьях облепихи крушиновидная различных фенологических фаз

№ п/п	БАВ	Фенологическая фаза		
		I	II	III
Витамины, мг/кг				
1	B ₁	4,63	6,93	1,17
2	B ₂	1,71	2,78	2,93
3	B ₄	171,0	94,5	88,6

Содержание тиамина в листьях, заготовленных от особей, произрастающих в условиях климата Центрально-Черноземного региона России, достигает максимума к середине июля (в период единичного созревания плодов) и снижается к моменту сбора урожая. Содержание холина – витаминopodobного вещества, обладающего мембранопротекторным, антиатеросклеротическим, ноотропным, антидепрессантным, успокаивающим действием, с ростом продолжительности жизни листьев постепенно снижается. В листьях 2 и 3 фаз заготовки выявлено достаточное количество рибофлавина. Последний по мере роста и развития листовой пластинки имеет тенденцию к накоплению.

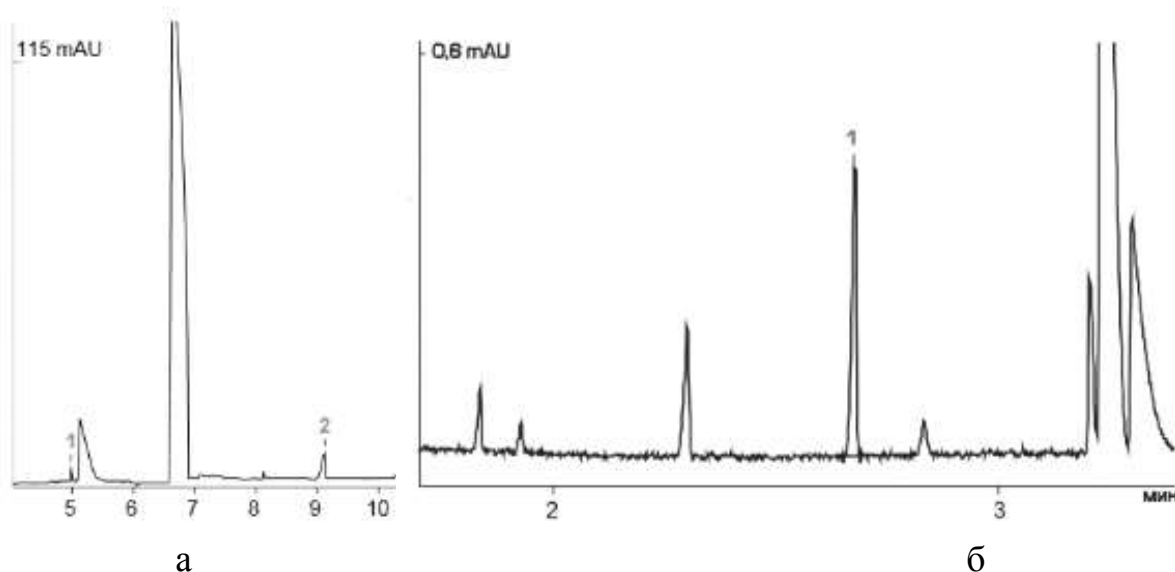


Рисунок 1 – Вид электрофореграммы при определении витаминов группы В в исследуемых листьях: а (1 – витамин В₁; 2 – витамин В₂); б (1 – витамин В₄)

Заключение. Таким образом, методом капиллярного электрофореза проведено определение в листьях облепихи крушиновидной водорастворимых витаминов группы В. Выявлены закономерности накопления тиамина, холина и рибофлавина в листьях различных фаз развития. К моменту сбора урожая плодов, в листьях накапливается большее количество рибофлавина. Листья в данный период не являются

источником тиамин и холина.

Список литературы

1. Определение витамина В₁ в растительных премиксах методами зонного капиллярного электрофореза и флуориметрии / И.В. Стурова, Н.В. Комарова, Н.Ю. Страшила, А.В. Калач // Химия растительного сырья. - 2007. - №4. - С. 121–122.

2. Комарова, Н.В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель» / Н.В. Комарова, Я.С. Каменцев // СПб.: ООО «Веда», 2006. — 212 с.

3. Тринеева, О.В. Определение витаминов группы В в листьях крапивы двудомной / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин // В сборнике: Роль ботанических садов и дендрариев в сохранении, изучении и устойчивом использовании разнообразия растительного мира. Материалы Международной научной конференции, посвященной 85-летию Центрального ботанического сада Национальной академии наук Беларуси. В 2-х частях. - 2017. - С. 142-144.

4. Рудая, М.А. Определение витаминов группы В в плодах облепихи крушиновидной / М.А. Рудая, О.В. Тринеева, А.И. Сливкин // В сборнике: Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине. V научно-практическая конференция. Под редакцией И.А. Самылиной, А.Н. Луферова, Институт фармации и трансляционной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. - 2017. - С. 182-185.

5. Тринеева, О.В. Определение в лекарственном растительном сырье витаминов группы В (на примере плодов облепихи крушиновидной и листьев крапивы двудомной) / О.В. Тринеева, М.А. Рудая, А.И. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2017. - № 3. - С. 131-134.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-274-279

УДК 615.03

Разработка и валидация методики количественного определения фавипиравира в плазме крови человека

Комаров Т.Н., Карнакова П.К., Арчакова О.А., Шохин И.Е.

e-mail: t.komarov@cpha.ru

Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики»

Аннотация: Целью исследования являлась разработка и валидация методики количественного определения фавипиравира – лекарственного

средства, применяемого в терапии новой коронавирусной инфекции – в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ) с целью последующего изучения фармакокинетики препаратов фавипиравира. Разработанная методика валидирована в соответствии с правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Ключевые слова: фавипиравир, плазма, ВЭЖХ-УФ, валидация, COVID-19

Введение. Новая коронавирусная инфекция – заболевание, оказавшее значительное влияние на человечество в последние годы. В 2020 году Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Несмотря на официальное объявление о завершении пандемии, в мире продолжается активная циркуляция вируса, унесшего жизни 6,96 млн человек [1].

Для решения данной острой проблемы требовалась своевременная реакция со стороны медицинской и фармацевтической науки. Одним из препаратов, исследовавшимся и применявшимся для терапии новой коронавирусной инфекции, является фавипиравир, разработанный в Японии и одобренный для медицинского применения в 2014 для лечения атипичного гриппа, показавший свою эффективность против возбудителя SARS-CoV-2 [2]. В России фавипиравир включен в схемы лечения, утвержденные в рекомендациях Министерства Здравоохранения для амбулаторного и госпитального применения [3]. Кроме того, в России впервые в мире были разработаны, зарегистрированы и разрешены для медицинского применения новые препараты фавипиравира, например, фавипиравир для инфузионного введения. Все это подтверждает актуальность разработки и валидации методики количественного определения фавипиравира в плазме крови человека с целью проведения фармакокинетических исследований.

Цель исследования – разработка и валидация методики определения фавипиравира в плазме крови человека с помощью метода ВЭЖХ-УФ.

Материалы и методы. Хроматографическое разделение и детектирование проводилось на ВЭЖХ LC-2040С со встроенным УФ-детектором (Shimadzu Corporation, Япония), обработка первичных данных – в программном обеспечении LabSolutions (Shimadzu Corporation, Япония). В работе были использованы: метанол Ultra «Gradient HPLC-grade» (J.T. Baker, Нидерланды), ацетонитрил «LC-MS grade» (Biosolve, Франция) и Ultra «Gradient HPLC-grade» (J. T. Baker, Нидерланды), муравьиная кислота «98 % pure» (PanReac, Испания), аммиак водный «for analysis» (PanReac, Испания), вода деминерализованная I класса. Для приготовления исходных стандартных растворов (ИСР) и рабочих стандартных растворов (РСР) были использованы стандартные образцы фавипиравира (АО «Биохимик»,

Россия, 100,30 %) и ралтегравира калия (USP reference standard, США, 99,10 %). РСР фавипиравира готовили путем разведения ИСР ацетонитрилом до заданных концентраций в плазме крови (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрации фавипиравира и ралтегравира в калибровочных образцах и образцах контроля качества

Наименование		Концентрация фавипиравира, мкг/мл	Концентрация ралтегравира, мкг/мл
калибровочные образцы	1	0,25	60,00
	2	5,00	60,00
	3	10,00	60,00
	4	25,00	60,00
	5	50,00	60,00
	6	70,00	60,00
	7	90,00	60,00
	8	200,00	60,00
образцы контроля качества	НПКО	0,25	60,00
	L	0,75	60,00
	M1	40,00	60,00
	M2	110,00	60,00
	H	160,00	60,00

Схема пробоподготовки представлена на рисунке 1.

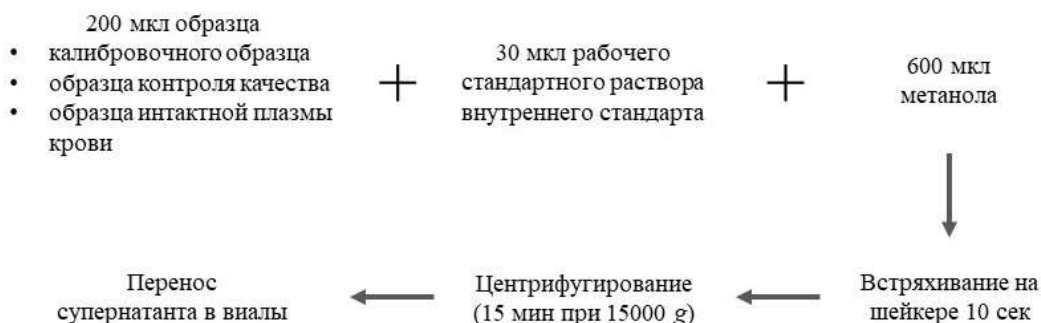


Рисунок 1 – Схема пробоподготовки

Хроматографическое разделение проводилось на колонке Phenomenex Kinetex® (150×4,6 мм, 5 мкм) при скорости потока подвижной фазы 1,0 мл/мин. Вводилось по 10 мкл образца, температура термостата колонки поддерживалась на уровне 40 °С. В качестве подвижной фазы использовались: 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде с прибавлением 0,08 % аммиака (элюент А, по объёму) и 0,1 % раствор муравьиной кислоты, 10 % раствор воды в ацетонитриле с прибавлением 0,08 % аммиака (элюент В, по объёму). Был выбран градиентный режим элюирования со следующим составом подвижной фазы: 0,00 – 1,00 мин: 4,0 В, %; 1,00 – 2,80 мин: 4,0 – 15,0 В, %; 2,80 – 5,00 мин: 15,0 – 100,0 В, %; 5,00 – 7,00 мин: 100,0 В, %; 7,00 – 7,50 мин: 100,0 – 4,0 В, %; 7,50 – 9,00 мин: 4,0 В, %. Время удерживания фавипиравира составило около 3,8 минут,

ралтегравира – около 5,5 минут. Общее время регистрации хроматограммы по УФ-детектору: 9,0 минут. Детектирование проводили при длине волны 323 ± 2 нм при частоте регистрации сигнала детектора 5 Гц.

Результаты и их обсуждение.

Разработка методики. Особенностью разработки методики определения фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-УФ являлся широкий аналитический диапазон. Длина волны детектирования была подобрана на основании данных о спектрах поглощения фавипиравира в УФ-области [5]. Исходя из физико-химических свойств фавипиравира была подобрана хроматографическая колонка Phenomenex Kinetex[®], C18, 150×4,6 мм, 5 мкм. При использовании данной колонки удалось добиться наиболее полного разделения компонентов матрицы. Ралтегравир был выбран в качестве внутреннего стандарта. Данное вещество схоже с анализируемым веществом по своей структуре и физико-химическим свойствам.

Валидация методики. Валидация биоаналитической методики была проведена на основе правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС [4].

Селективность. Был проведен анализ бланковых образцов, приготовленных на интактной плазме крови (ИПК), гемолизной интактной плазмы крови (ГИПК) и гиперлипидемической интактной плазмы крови (ГЛИПК), а также образцов с концентрацией, соответствующей нижнему пределу количественного определения (НПКО), приготовленных на ИПК, ГИПК и ГЛИПК. В бланковых образцах сигнал фавипиравира ≤ 20 % от сигнала НПКО, сигнал ралтегравира не превышал 5 %.

Калибровочная кривая. Были проанализированы калибровочные образцы № 1–8. Уравнения калибровочных кривых и коэффициенты корреляции (R) приведены в таблице 2. $R \geq 0,99$, относительная погрешность (E) укладывалась в критерии приемлемости (КП): $-20\% \leq E, \% \leq 20\%$ – для концентрации на уровне № 1, $-15\% \leq E, \% \leq 15\%$ – для остальных точек.

Таблица 2 – Уравнения калибровочных кривых и коэффициенты корреляции

№ валидационного цикла	Уравнение калибровочной кривой	R
1	$y = 3,15469 \times x + 0,00327657$	0,9990149
2	$y = 3,21830 \times x + 0,00168604$	0,9992910
3	$y = 3,26573 \times x + 0,000615190$	0,9990230

Точность и прецизионность. Были проанализированы по 5 образцов контроля качества НПКО, L, M1, M2, H в рамках 3 последовательностей и рассчитаны относительные стандартные отклонения (RSD) и E (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка точности и прецизионности внутри и между циклами

Уровень	RSD, %			E, %		
	внутри цикла № 1	между циклами № 1 - 2	между циклами № 1 - 2	внутри цикла № 1	между циклами № 1 - 2	между циклами № 1 - 2
НПКО	6,09	6,20	6,03	0,97	-2,10	-0,42
L	1,24	1,74	5,70	-5,98	-6,16	-2,65
M1	0,08	5,36	4,90	4,87	-0,20	-1,71
M2	0,06	1,20	1,39	6,05	7,28	6,55
H	0,04	3,02	4,35	5,24	2,30	-0,13
КП	≤ 20 % для НПКО, ≤ 15 % для остальных уровней			±20 % для НПКО, ±15 % для остальных точек		

Нижний предел количественного определения. НПКО фавипиравира в плазме крови человека составил 0,25 мкг/мл.

Степень извлечения. Были проанализированы образцы, приготовленные из ИПК, ГИПК, ГЛИПК без влияния степени извлечения на уровнях L, M1, M2 и H, а также образцы L, M1, M2 и H, приготовленные на ИПК, ГИПК, ГЛИПК. Оценка степени извлечения фавипиравира на уровнях L, M1, M2 и H из различных видов биологической матрицы представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Оценка степени извлечения

Биологическая матрица	Степень извлечения, %			
	L	M1	M2	H
ИПК	91,12	111,11	98,18	103,97
	93,91	111,14	98,25	103,96
	90,26	111,20	98,18	103,97
ГИПК	88,66	104,29	103,68	102,97
	88,74	103,99	103,54	102,94
	85,85	104,01	103,44	103,03
ГЛИПК	91,95	100,62	105,77	102,50
	89,80	100,70	105,42	102,51
	94,70	100,58	105,56	102,42
Среднее	100,36			
RSD, %	6,56			
КП, %	≤ 15			

Стабильность. Оценка различных видов стабильности фавипиравира на уровнях L и H представлена в таблице 5. Были проанализированы образцы для оценки стабильности исходных стандартных растворов, рабочих стандартных растворов и долгосрочной стабильности при хранении в течение 112 дней при температуре –50 °С до –35 °С, стабильности при трехкратной заморозке-разморозке, настольной стабильности при температуре 20 ± 5 °С, постпрепаративной стабильности при хранении в течение 48 часов при температуре 4 °С.

Таблица 5 – Оценка стабильности

Вид стабильности	Среднее значение E, %		Вид стабильности	Среднее значение E, %		КП, %
	L	H		L	H	
Настольная стабильность	-6,12	6,31	Долгосрочная стабильность аналита в матрице	-4,88	3,13	±15
Постпрепаративная стабильность	-4,31	-0,70	Стабильность ИСР	-7,31	-10,67	
Стабильность при трехкратной заморозке-разморозке	-10,72	-13,31	Стабильность РСР	-7,66	-10,58	

Перенос пробы. Был проведен последовательный анализ калибровочных образцов на уровне 8 и бланковых образцов. На бланковых образцах сигнал фавипиравира ≤ 20 % от сигнала НПКО, сигнал ралтегавира ≤ 5 %.

Заключение. Была проведена разработка и валидация методики количественного определения фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-УФ с аналитическим диапазоном 0,25 – 200,00 мкг/мл. Данная методика пригодна для проведения фармакокинетических исследований препаратов фавипиравира.

Список литературы

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // World Health Organization [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 24.08.2023).
2. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 / S. Joshi, J. Parkar [и др.]. // International Journal of Infectious Diseases. - 2021. - № 102. - С. 501-508.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» // КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (дата обращения: 24.08.2023).
4. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.) // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107/> (дата обращения: 24.08.2023).
5. Bulduk, I. HPLC-UV method for quantification of favipiravir in pharmaceutical formulations / I. Bulduk // Acta Chromatographica. – 2021. – Т. 33. – №. 3. – С. 209-215.

Сравнительное изучение аминокислотного профиля наземной и подземной частей лабазника вязолистного, произрастающего в Воронежской области

Коренская И.М., Штельмашенко А.А., Колосова О.А., Измалкова И.Е.
e-mail: irtmich65@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Методом капиллярного электрофореза определен качественный состав и количественное содержание аминокислот (АМК) растения Лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), семейство розовые (*Rosaceae*), произрастающего на территории Воронежской области. Показано, что больше всего суммарно аминокислот содержится в листьях лабазника вязолистного – 7,35 %, в корнях – 4,8 %, в цветках – 3,58 %. При этом отмечено высокое содержание в листьях и цветках растения лейцина+изолейцина, пролина, глутаминовой и аспарагиновой кислот, в корнях – валина, аргинина, глутаминовой кислоты.
Ключевые слова: Лабазник вязолистный, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., аминокислотный состав, капиллярный электрофорез.

Введение. Важная задача современной фармацевтической науки – это поиск новых растительных сырьевых источников биологически активных соединений, произрастающих на территории Российской Федерации. К таким возможным растительным источникам можно отнести представителей рода лабазник, имеющего 11 дикорастущих видов [1]. Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) распространен по всей европейской части РФ, в Сибири, а также на Кавказе. Благодаря богатому химическому составу, данный вид обладает широким спектром фармакологической активности (гастропротективной, антиоксидантной, противодиабетической, иммуномоделирующей и др.) [2, 3].

Как известно, аминокислоты являются высокоактивными веществами и занимают важное место в медицине и фармации. Действие многих из них можно отнести к центральным нейромедиаторам, что и определяет их фармакологическую направленность [4]. Кроме того, аминокислоты ускоряют и усиливают усвоение микроэлементов и других соединений вторичного биосинтеза [5].

Цель исследования - изучение широкого аминокислотного профиля наземной частей Лабазника вязолистного, произрастающего на территории Воронежской области и перспективы его применения в медицине.

Материалы и методы. Объектами исследования послужили листья, цветки лабазника вязолистного, собранные в фазу бутонизации (начало июля) и корни, заготовленные ранней осенью (сентябрь) на территории Новоусманского района Воронежской области и в окрестностях г. Воронежа. Сырье сушили воздушно-теневым способом.

Определение аминокислотного состава в трех видах сырья определяли методом капиллярного электрофореза на аппарате «Капель-105», после гидролиза образцов 6 М кислотой хлороводородной при температуре 110 ± 5 °С в течение 16-18 часов (ГОСТ 31480). Идентификацию и количественное определение анализируемых АМК проводили с помощью установленного программного обеспечения.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенных исследований аминокислотного состава дикорастущего растения лабазника вязолистного было обнаружено 16 пиков аминокислот, две аминокислоты: лейцин и изолейцин составляют один пик, поэтому их количественное содержание дано суммой (рисунок 1-3).

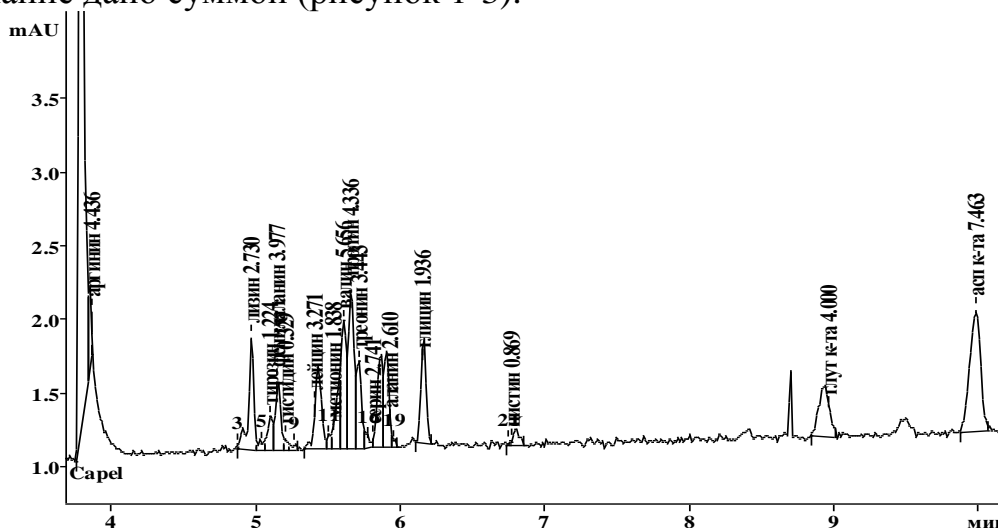


Рисунок 1- Электрофореграмма АМК лабазника вязолистного корней

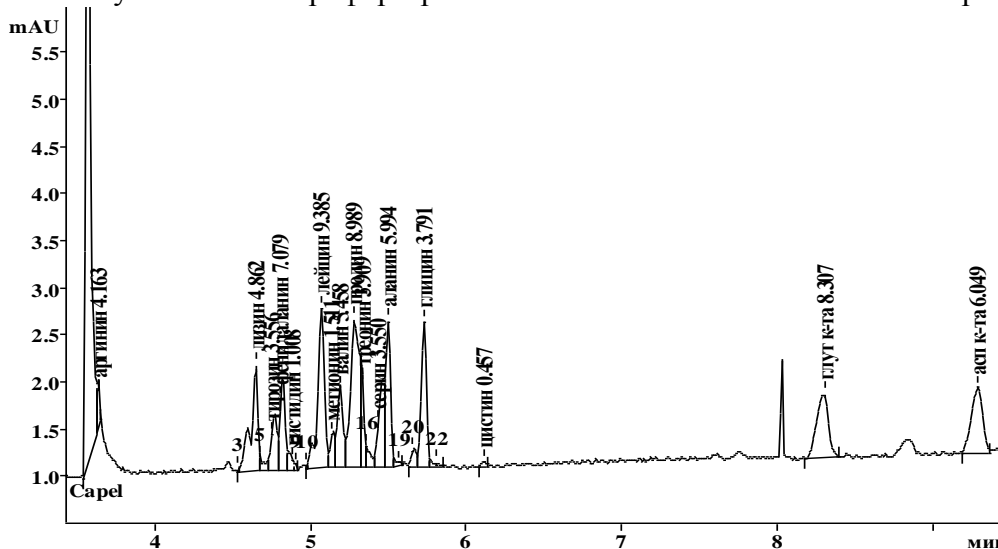


Рисунок 2 - Электрофореграмма АМК лабазника вязолистного листьев

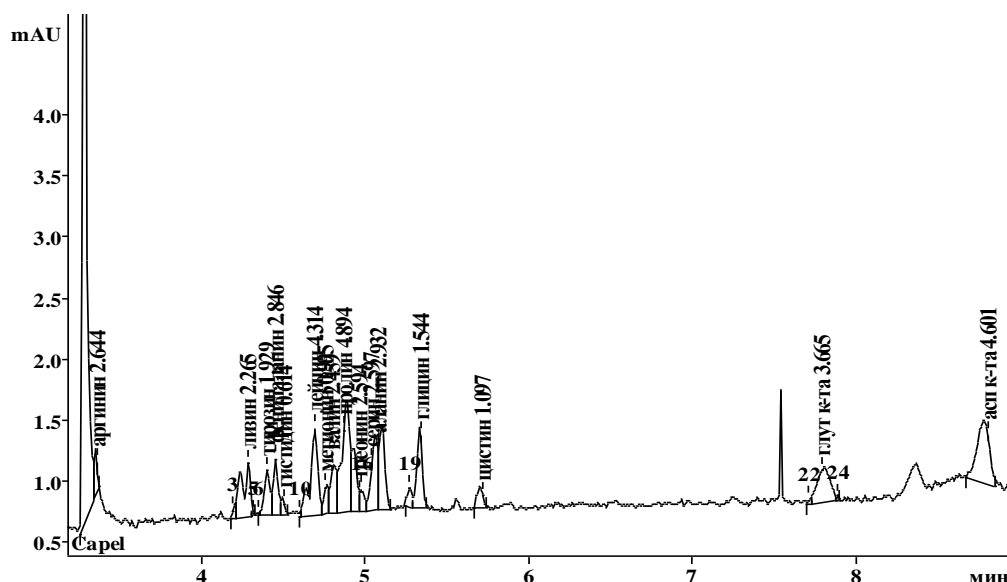


Рисунок 3 - Электрофореграмма АМК лабазника вязолистного цветков

По результатам анализа электрофореграмм определено, что аминокислотный профиль надземных и подземных частей Лабазника вязолистного составляют 17 АМК, в том числе 7 незаменимых (лизин, фенилаланин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, треонин).

При анализе общего количественного содержания аминокислот в анализируемых трех сырьевых объектах отмечено, что больше всего суммарно их содержится в листьях лабазника вязолистного – 7,35 %, в корнях – 4,8 %, в цветках – 3,58 % (таблица 1).

Таблица 6 – Содержание аминокислот в различных органах Лабазника вязолистного

Аминокислоты	Корни		Листья		Цветки	
	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы
Аргинин	0,42	8,75	0,39	5,31	0,23	6,42
Лизин*	0,6	5,42	0,46	6,26	0,2	5,59
Тирозин	0,12	2,50	0,33	4,49	0,17	4,75
Фенилаланин*	0,38	7,92	0,66	8,98	0,25	6,98
Гистидин	0,03	0,63	0,09	1,22	0,05	1,40
Лейцин+Изолейцин*	0,32	6,67	0,88	11,97	0,37	10,34
Метионин*	0,12	2,50	0,14	1,90	0,09	2,51
Валин*	0,54	11,25	0,51	6,94	0,21	5,87
Пролин	0,41	8,54	0,84	11,43	0,42	11,73
Треонин*	0,33	6,88	0,37	5,03	0,22	6,15
Серин	0,26	5,42	0,33	4,49	0,23	6,42
Аланин	0,25	5,21	0,56	7,62	0,25	6,98
Глицин	0,18	3,75	0,36	4,90	0,13	3,63
Цистин	0,09	1,88	0,08	1,09	0,04	1,12
Глутаминовая к-та	0,71	14,79	0,78	10,61	0,32	8,94
Аспарагиновая к-та	0,38	7,92	0,57	7,76	0,4	11,17
Сумма АМК	4,8	100	7,35	100	3,58	100
*в т.ч. незаменимых	2,29	40,64	3,02	41,08	1,34	37,44

Наибольшее количество аминокислот содержится в листьях (41,08%), среди которых преобладают лейцин-изолейцин, пролин, глутаминовая кислота. В подземных органах отмечено меньшее содержание аминокислот (40,64%) с преобладанием глутаминовой кислоты, валина и аргинина. Наименьшее присутствие аминокислот обнаружено в цветках (37,44%), среди которых доминантами выделены пролин, глутаминовая кислота и лейцин-изолейцин. Суммарно, в надземной и подземной частях Лабазника вязолистного преобладают пролин и глутаминовая кислота, относящиеся к заменимым АМК.

Глутаминовая кислота - нейромедиатор, передающий импульсы в центральной нервной системе, поэтому играет важную роль в углеводном обмене и способствует проникновению кальция через гематоэнцефалический барьер. Пролин - улучшает состояние кожи за счёт увеличения продукции коллагена и уменьшения его потери с возрастом, помогает восстановлению хрящевой поверхности суставов (в комплексе с витамином С), укрепляет связки и сердечную мышцу [5].

Заключение. Изучен аминокислотный состав надземной и подземной частей лабазника вязолистного. Обнаружено 17 аминокислот, преобладающими среди которых являются глутаминовая кислота и пролин. Показано, что больше всего суммарно аминокислот содержится в листьях лабазника вязолистного – 7,35 %, в корнях – 4,8 %, в цветках – 3,58 %. Полученный аминокислотный профиль, различных органов лабазника вязолистного, подчеркивает терапевтическую ценность его как источника заменимых и незаменимых аминокислот и позволяет рекомендовать в дальнейшем для создания комплексных фитопрепаратов.

Список литературы

1. Бубенчикова В.Н. Аминокислотный состав некоторых представителей растений семейства Розоцветных / В.Н. бубенчикова, Ю.А. Сухомлинов, Гончаров И.Ф. // Курский науч.-практ. Вестник «Человек и его здоровье». – 2009. - №3. – С. 135-139.
2. Авдеева Е.Ю. Биологическая активность *Filipendula ulmaria* (Rosaceae) / Е.Ю. Авдеева, Е.А. Краснов // Растительные ресурсы. – 2010. - № 3. – С. 123-130.
3. Краснов Е. А. Химический состав растений рода *Filipendula* (обзор) / Е. А. Краснов, Е. Ю. Авдеева // Химия растительного сырья. – 2012. - № 4. – С. 5–12.
4. Сыровая А.О. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. А.О. Сыровая, Х.: «Щедра садиба плюс». – 2014. – Т. 1. – С. 228.
5. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем, В. Юрген М.: «Лаборатория знаний». – 2019. С. 509.

**Изучение направленного воздействия солей металлов на
вариабельность анатомо-морфологических характеристик листьев
культивируемого растения амарант печальный, сорт Воронежский**

Коренская И.М., Матвеева М.В., Рябцева В. Г., Смагина Д.Г.

Мирошниченко Л.А.

e-mail: irmich65@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось определение возможного влияния на формирование оксалата кальция в мезофилле листьев растения амарант печальный (сорт Воронежский) при направленном воздействии микроэлементов в результате обработки посевного материала растворами солей металлов. В ювенильных листьях растения установлено изменение в частоте встречаемости и диаметре включений друз оксалата кальция. Отмечено, что при использовании раствора биоцида цинка частота встречаемости данных включений увеличивается на 40 % по сравнению с контролем. Оценка диаметра друз оксалата кальция выявила, что диаметр друз при обработке раствором Абио (йод-селен) больше на 28 % по сравнению с другими образцами и в среднем составляет 74 микрометра.

Ключевые слова: амарант печальный, *Amaranthus hypochondriacus* L., сравнительный анализ, микроскопический анализ, листья.

Введение. Растения, относящиеся к семейству Amaranthaceae, являются перспективным сырьем, которое используется в качестве овощной, кормовой, зерновой культуры, а также в декоративных целях [1].

Среди существующих на данный момент видов данного семейства выделяется *Amaranthus hypochondriacus* L. Амарант печальный - относится к однолетним травянистым растениям и произрастает преимущественно в зонах умеренного и теплого климата. Благодаря неприхотливости к климатическим условиям интенсивно культивируется в различных регионах России, в том числе в Центральном федеральном округе, в качестве однолетней зерновой, овощной и декоративной культуры [2]. Богатый химический состав наземной части растения также представляет интерес для создания биологически активных добавок, лечебных и лечебно-профилактических средств [3, 4].

В настоящее время широко известна роль макро- и микроэлементов в различных физиологических процессах растений. Помимо усиления роста растений и накопления биологической массы, они участвуют в биосинтезе фармакологически активных веществ. Микроэлементы в лекарственном

растительном сырье содержатся в наиболее сбалансированной форме, которая способна легко усваиваться. Лекарственные растения могут накапливать не только вредные тяжелые металлы, но и жизненно необходимые элементы, например, цинк, железо, медь, селен, марганец и другие [5].

Для обогащения лекарственного растительного сырья биологически активными веществами осуществляют направленное воздействие микроэлементов на растения, что оказывает положительное влияние на биосинтез действующих веществ и повышает урожайность культуры [6].

Цель исследования - изучение влияния обработки растворами солей предпосевного материала (семян) растения амарант печальный (сорт Воронежский) на микродиагностические признаки анатомической структуры листьев амаранта печального.

Материалы и методы. Объектами исследования послужили 3 образца листьев амаранта печального (сорт Воронежский), собранные от культивируемых растений. Растения были разделены на три группы: контрольная группа - обработка семян проводилась водой, опытная группа 1 – семена обрабатывались перед посадкой раствором Биоцидом цинка 2%, опытная группа 2 – семена обрабатывались раствором Абио йод-селен. Для микроскопического анализа заготавливались листья от растений в фазу 3 листа – ювенильные листья (июнь). Сушка проводилась воздушно-теневым способом.

Микроскопическое исследование проводили согласно ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [7]. Анатомическое исследование проводили на микроскопе «БИОМЕД-6» с фотографической приставкой «Levenguk», в проходящем свете, при увеличении в $\times 100$, $\times 400$ раз. Все измерения проводили в шестикратной повторности. Статистическую обработку полученных данных проводили согласно общепринятым методам, с использованием программы Microsoft Excel 2003.

Результаты и их обсуждение. Важной особенностью растений амаранта является накопление в их наземных органах в мезофилле значительных количеств оксалата кальция в виде друз [8].

В результате микроскопического исследования мезофилла ювенильных листьев амаранта печального подтверждено присутствие большого количества друз оксалата кальция. Проведена оценка количества (частоты встречаемости) и диаметров друз CaC_2O_4 в исследуемых контрольном и опытных образцах листьев амаранта. Результаты представлены в таблице 1, на рисунках 1, 2.

При проведении сравнительного микроскопического анализа установлено, что наибольшее количество друз CaC_2O_4 содержат образцы

ювенильных листьев амаранта, обработанные раствором Биоцидом цинка (2%), что, возможно, обусловлено его влиянием на накопление кальция в данных объектах (рисунок 1, таблица 1). Данное наблюдение коррелирует с ранее проведенными исследованиями о метаболическом отклике при воздействии цинка и кадмия, связанного с увеличением способности к аккумуляции оксалатов в листьях амаранта метельчатого [9].

Таблица 1 – Биометрические характеристики и частота встречаемости друз CaC_2O_4 ювенильных листьев амаранта печального в условиях опыта

Показатель	Обработка посевного материала семян амаранта печального		
	Контроль (вода)	А-био (йод-селен)	Биоцид цинка, 2%
Частота встречаемости (поле зрения 372,8 мкм)	26,0±1,4	28±1,5	42±1,2
Диаметр друз CaC_2O_4 , мкм	58,65±2,04	74,35±2,38	57,23 ±3,44

Обработка посевного материала семян амаранта печального

Контроль (вода)

Абио (йод-селен)

Биоцид цинка, 2%

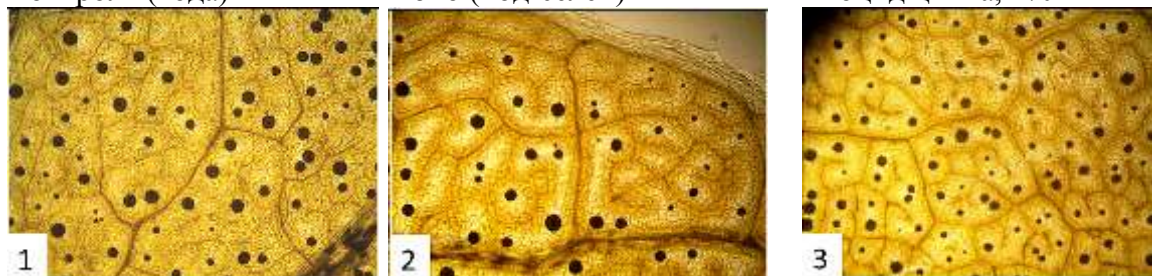


Рисунок 1 - Фрагменты мезофилла исследуемых образцов ювенильных листьев амаранта печального с друзами CaC_2O_4 (увел. x100)

Обработка посевного материала семян амаранта печального

Контроль (вода)

Абио (йод-селен)

Биоцид цинка, 2%

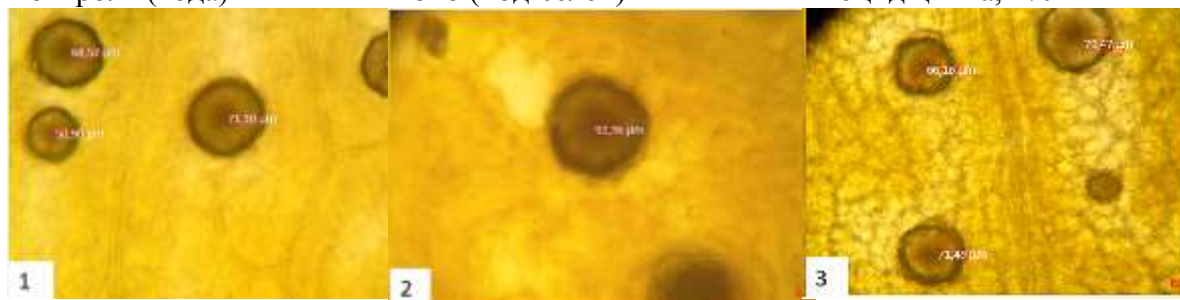


Рисунок 2 - Фрагменты мезофилла исследуемых образцов ювенильных листьев амаранта печального с друзами CaC_2O_4 (увел. x400)

Однако, при сравнительном анализе биометрических характеристик данных включений обнаружено, что наибольшие размеры друз оксалата кальция отмечены у образца, обработанного Абио (йод-селен) – около 74

микрометров (рисунок 2), что на 28 % больше по сравнению с другими образцами.

Заключение. При направленном воздействии микроэлементов, в результате обработки перед посевом растворами солей металлов семян амаранта печального (сорт Воронежский) в ювенильных листьях растения установлено изменение в частоте встречаемости и диаметре включений друз оксалата кальция. Отмечено, что при использовании раствора биоцида цинка частота встречаемости данных включений увеличивается на 40 % по сравнению с контролем. Оценка диаметра друз оксалата кальция выявила, что диаметр друз при обработке раствором Абио (йод-селен) больше на 28 % по сравнению с другими образцами и в среднем составляет 74 микрометра. Возможно, полученные данные будут актуальны как для увеличения биомассы растения при выращивании данной культуры, так и для повышения содержания микроэлементов и биологически активных веществ в листьях амаранта печального.

Список литературы

1. Железнов А. В. Амарант – хлеб, зрелище и лекарство / А. В. Железнов // Химия и жизнь. – 2005. – Т. 6. – С. 56-61.
2. Железнов А. В., Бурмакина Н. В., Юдина Р. С. Амарант: научные основы интродукции / А. В. Железнов, Н. В. Бурмакина, Р. С. Юдина // Новосибирск: Акад. изд-во Гео. – 2009. – 236 с.
3. Охлопкова Ю. Ф. Рост и накопление сухого вещества амаранта в условиях ЦРНЗ / Ю. Ф. Охлопкова // Сельскохозяйственные науки и агропромышленный комплекс на рубеже веков. – 2015. – №. 9. – С. 119-122.
4. Умарова Ф. А., Тухтахунов К., Муйдинов М. М. Перспективы использования амаранта (*amaranthus l.*) в фармацевтике (обзор) / Ф. А. Умарова, К. Тухтахунов, М. М. Муйдинов // Science Time. – 2017. – № 2 (38). – С. 344-349.
5. Битюцкий Н. П. Микроэлементы высших растений / Н. П. Битюцкий. – 2-е изд. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский университет, 2020. – 386 с.
6. Масляная А. В. Сырье лекарственных растений источник микроэлементов / А. В. Масляная // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2008. – Т. 10. – №. 1. – С. 112-113.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14 изд. – Москва, 2018. – Т. 4. – URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/>
8. Коренская И. М. Изучение анатомо-диагностических признаков и элементного состава листьев амаранта печального, культивируемого в Воронежской области / И. М. Коренская, [и др.] // Вестник Воронежского

государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – № 3. – С. 37-44.

9. Ву Вьет Зунг Роль органических кислот в механизмах устойчивости растений амаранта к действию тяжелых металлов: диссертация ... кандидата биологических наук / Ву Вьет Зунг. - Санкт-Петербург, 2018. –178 с.]

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-288-293

УДК 911.52:582.929.4

Эколого-биологические особенности произрастания шалфея эфиопского (*Salvia aethiopsis* L.)

Крымова А.А., Попова О.И.

an_krymova@mail.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Аннотация: Целью работы явилось изучение эколого-биологических особенностей произрастания шалфея эфиопского (*Salvia aethiopsis* L.), семейства яснотковые (*Lamiaceae*) в условиях Северного Кавказа. Изучение проводилось в Андроповском и Минераловодском округах Ставропольского края в период 2021–2023 гг. Было исследовано 60 ценопопуляций шалфея эфиопского. Эколого-биологическая характеристика шалфея эфиопского может быть использована в комплексной оценке состояния природных экосистем и представлять интерес для дальнейших более глубоких ресурсоведческих исследований данного вида.

Ключевые слова: шалфей эфиопский, экология, фармакогнозия, Ставропольский край, ресурсоведение

Введение. Северный Кавказ – территория с уникальным флористическим разнообразием. Здесь произрастает более 6000 тыс. видов растений, из которых около 300 – лекарственные. Кавказ отличается большим количеством природных зон, представленных различными климатическими условиями и рельефом, а потому особенно привлекателен для экотуризма и ежегодно принимает около миллиона гостей [1, 2, 3].

В условиях быстро меняющейся среды и повышенной антропогенной нагрузки важно поддерживать постоянство природных экосистем, сохраняя уникальность биоценологических взаимоотношений в данных территориях. Основой стабильности и экологического благополучия экосистем является состояние их фитоценозов. Известно, что состав растительного сообщества

является маркером климатических изменений, результатом воздействия биотических и абиотических факторов [4]. Поэтому мониторинг фитоценозов и их отдельных представителей является важным элементом контроля состояния среды и может способствовать своевременному реагированию на экосистемные дисбалансы, поиску оптимальных решений потенциальных проблем [5, 6]. Объектом эколого-биологического исследования выбран перспективный для фармации и медицины вид – шалфей эфиопский (*Salvia aethiopsis* L.), семейства яснотковые (*Lamiaceae*). Надземная часть шалфея эфиопского входит в состав сбора М.В. Здренко, применяемого ранее при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Изготовление сбора на сегодняшний день прекращено. В период его производства, шалфей эфиопский заготавливался на территории Ставропольского края и имел значительную сырьевую базу. Однако научных исследований данного растения последние 30 лет не проводилось. Для обоснования перспективы применения травы шалфея эфиопского как самостоятельного вида лекарственного растительного сырья в медицинской и фармацевтической практике, научный интерес представляет изучение его биологического потенциала, особенностей онтогенеза, изменчивости морфометрических параметров и перспектив введения в культуру.

Шалфей эфиопский – дикорастущее растение, произрастающее в степных и лесостепных природных зонах. Ареал вида охватывает Кавказ, Калмыкию, юг европейской части России [7, 8, 9].

Цель исследования – изучение эколого-биологических особенностей произрастания шалфея эфиопского, как одного из основных участников степных и лесостепных экосистем Северного Кавказа на основе полевых исследований в отдельных районах Ставропольского края.

Материалы и методы. Шалфей эфиопский в местах его естественного произрастания во флоре Андроповского и Минераловодского городских округов Ставропольского края в период 2021–2023 гг. Для проведения комплексной оценки использованы описательный маршрутно-полевой, маршрутно-рекогносцировочный, морфологический и морфометрический методы. Информация об ареале распространения шалфея эфиопского была собрана на основе анализа литературных данных (атласов, Конспектов флоры Кавказа, периодических изданий и др.).

Результаты и их обсуждение. Шалфей эфиопский – многолетнее травянистое растение с характерным густым опушением высотой до 100 см. Имеет выраженную систему главного корня. Стебель ветвистый, четырехгранный, сильноопушенный. Листья до 20 см в длину, серовато-зеленые, широкояйцевидные с густым войлочным опушением, образуют характерную прикорневую розетку. Стеблевые листья также сильно опушенные, короткочерешковые, яйцевидно-продолговатые, край

городчатый. Соцветие метельчатое из 6-10 ложных мутовок по 2-3 цветка в каждой с двугубым венчиком белого цвета.

Произрастает на участках, где распространена равнинно-злаковая степь, характеризующаяся густым и высоким травостоем. В предгорных зонах занимает территории лесостепей, где участки влаголюбивых луговых степей перемешиваются с массивами дубовых лесов. Преобладающими видами травянистой растительности здесь выступают виды дубровника, полыни, зопника и другие. Из лекарственных – чабрец, тысячелистник, пустырник. Встречаются другие представители рода *Salvia*: шалфей луговой, сухостепной. Древесный и кустарный ярусы представлен боярышником, терном, лохом. На равнинных участках отмечены как одиночные экземпляры шалфея эфиопского, так и его плотные заросли, в том числе вблизи деревьев. Однако основная доля растений приходится на открытую местность, где шалфей эфиопский соседствует с травами и кустарниками.

Было исследовано 60 ценопопуляций (ЦП) шалфея эфиопского, отмеченных на равнинно-степной и предгорной территориях (июль 2023 г.). Охватывая различные природные сообщества, они залегают в границах юго-востока Западного Предкавказья (Западноставропольский район – ЦП 1-15), юго-запада Восточного Предкавказья (Восточноставропольский район – ЦП – 16-24), севера Центрального Кавказа (Верхнекумский район – ЦП 25-46), северо-востока Западного Кавказа (Уруп-Тебердинский район – ЦП 47-60). Подсчет особей в различные периоды онтогенеза производили на учетных площадках размером 3×3 м² в трехкратной повторности на участке площадью около 2000 га. В каждой ЦП проводили морфометрические измерения на 10 растениях среднего генеративного возраста в фазе массового цветения. Учитывались следующие параметры: высота растений, число цветков в соцветии, длина и ширина листа. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Морфометрические параметры Шалфея эфиопского, июль 2023 г.

Показатель		
Высота растений, см	M±m	68,5±5,94
	V, %	27,4
Число цветков в соцветии, шт.	M±m	20,2±7,62
	V, %	119,3
Длина листа, см	M±m	16,9±5,34
	V, %	99,9
Ширина листа, см	M±m	7,3±2,16
	V, %	93,29

Примечание. M ± m – среднее значение, V, % – коэффициент вариации

По литературным данным, срок вегетации шалфея эфиопского приходится на июль, цветения и плодоношения – на август [10]. Исследования 2021-23 гг. показали тенденцию к смещению процессов на 1-2 месяца вперед. Так, в мае отмечена активная вегетация, а в июне – цветение и плодоношение 60% растений в изучаемой популяции. Остальные растения к моменту июля–августа находились либо в состоянии прикорневой розетки и не сформировали побегов, либо иссушены. Смещение процессов в жизненном цикле шалфея эфиопского может быть обусловлено климатическими изменениями, связанными с небольшим количеством осадков и более высокой средней температурой воздуха в весенне-летний период. Значения средней дневной температуры воздуха и количества осадков по месяцам за 2021-23 гг. представлены в таблице 2 (по данным архива прогнозов погоды Gismeteo [10]).

Таблица 2 – Климатическая характеристика районов исследования

	Средняя дневная температура воздуха, °С							
	Минераловодский район				Андроповский район			
Месяц	Май	Июнь	Июль	Август	Май	Июнь	Июль	Август
2021 г.	19,5	25,3	27,3	31,2	21,2	27,1	30,1	33,2
2022 г.	23,6	27,0	29,2	33,1	25,8	30,1	32,5	35,2
2023 г.	16,3	23,4	25,1	—	18,3	24,0	28,3	—
	Количество осадков, мм							
	Минераловодский район				Андроповский район			
Месяц	Май	Июнь	Июль	Август	Май	Июнь	Июль	Август
2021 г.	129,0	127,5	93,1	63,3	124,3	119,0	83,0	41,7
2022 г.	128,1	120,3	84,2	50,4	126,2	115,4	72,3	43,2
2023 г.	140,2	155,2	105,2	—	136,1	145,8	94,6	—

В 2023 году в июле степная и лесостепная зона была заселена камышом, осокой и другими влаголюбивыми растениями, образующими густые заросли. Это привело к вытеснению шалфея эфиопского из мест естественного произрастания, вследствие чего полный цикл проходят только растения, успевшие отцвести до момента зарастания территории конкурентными видами. Таким образом, смена доминантных участников фитоценоза негативно сказывается на формировании устойчивой популяции изучаемого растения.

Кроме того, в местах произрастания шалфея эфиопского регулярно осуществлялся выпас скота, что служит причиной сокращения численности растений, своевременно прошедших фазы вегетации, цветения и плодоношения. По этой причине заросли растений, прошедших все этапы развития, с развитой надземной частью высотой до 1 м, отмечаются в основном вблизи оврагов, местах селей и каменистых обнажений с выраженной рельефностью.

Также установлено, что для шалфея эфиопского характерен стрессово-защитный тип реагирования онтогенеза на стресс: при умеренно неблагоприятных условиях для роста и развития организмов наблюдается снижение морфологической целостности, выражающейся в понижении коэффициента детерминации – усредненного по всей матрице квадрата коэффициентов корреляции всех пар признаков [12].

Заключение. Эколого-биологическая характеристика шалфея эфиопского может быть использована в комплексной оценке состояния природных экосистем, детального рассмотрения биоценологических взаимосвязей в пределах территорий его произрастания. Уточнение сроков вегетации, цветения и плодоношения шалфея эфиопского, а также изучение условий, влияющих на его жизненный цикл, может представлять интерес для дальнейших ресурсоведческих исследований данного вида.

Список литературы

1. Прилепских Е.О., Мухорьянова О.А. Развитие туризма на Северном Кавказе // Экономика и социум. 2014. №1-2 (10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-turizma-na-severnom-kavkaze> (дата обращения: 20.08.2023).
2. Попов И.В., Рудакова Ю.Г., Попова О.И., Никитина А.С., Василенко Е.А., Ганина М.М. Фармацевтические аспекты сохранения и укрепления здоровья населения на основе фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3-6. С. 1911-1913.
3. Попов И.В. Разработка алгоритма оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № S. С. 103-105.
4. Данилов-Данильян В.И. Об устойчивости экосистем // Экосистемы: экология и динамика. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-ustoychivosti-ekosistem> (дата обращения: 20.08.2023).
5. Чадаева В.А., Кярова Г.А. Эколого-биологические особенности *Dactylorhiza incarnata* (Orchidaceae) в луговых фитоценозах Центрального Кавказа // Растительные ресурсы. 2021. Т. 57, Вып. 1. С. 58-67.
6. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. 2015. № 2 (9). С. 67-71.
7. Литвинская С.А., Муртазалиев Р.А. Флора Северного Кавказа М.: Фитон XXI, 2013. – 688 с.

8. Решетникова Т.Б., Кашин А.С., Березуцкий М.А. О крупной популяции шалфея эфиопского на территории Правобережья Саратовской области. Бюл. Бот. сада СГУ. 2012; 10. [Электронное издание]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-krupnoy-populyatsii-shalfeya-efiopskogo-na-territorii-pravoberezhya-saratovskoy-oblasti> (дата обращения 20.08.2023).

9. Губайдуллов Р.З., Винюсева Г.В., Винюсева С.Н. *Salvia aethiopis* L. (Lamiaceae) – новый вид для флоры Ульяновской области. Фиторазнообразие Восточной Европы. 2016; 3. [Электронное издание]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/salvia-aethiopis-l-lamiaceae-novyy-vid-dlya-flory-ulyanovskoy-oblasti> [Дата обращения 20.08.2023].

10. [Электронный ресурс]. <https://www.gismeteo.ru/diary/217928/2023/8/>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-293-297

УДК 615.07, 543.06

Оптические методы анализа в контроле качества лакосамида противоэпилептического действия

Кузьмина Е.С., Успенская Е.В.

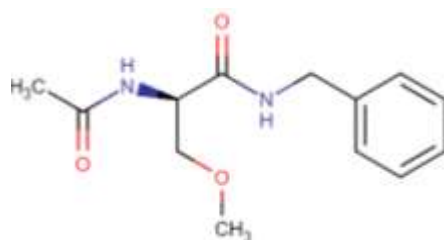
E-mail: kkuz@imbox.ru, uspenskaya75@mail.ru

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В связи с возрастающей необходимостью в безопасных и эффективных препаратах в терапии неврологических заболеваний актуально массовое введение их на российский фармацевтический рынок. Таковым препаратом является противоэпилептический лакосамид, у которого, однако, отсутствует стандарт качества в ГФ РФ. Целью исследования стала разработка доступных, воспроизводимых методик определения качества лакосамида по показателю «подлинность» и «чистота». Рассчитанные значения удельного вращения и удельного поглощения могут служить дополнительным подходом в определении подлинности и чистоты лекарственного вещества, а полученный Фурье-ИК-спектр – выступить в качестве референсного при испытании подлинности.

Ключевые слова: нормативная документация, противоэпилептические препараты, Фурье-ИК-спектрометрия, УФ-спектрометрия, оптическая активность.

Введение. Лакосамид (erlosamide, motpoly, vimpat^R), относится к противоэпилептическим лекарственным средствам 3-го поколения группы ароматических ацетамидов для лечения парциальных судорог у пациентов в возрасте одного месяца и старше [1] (рисунок 1).



(2R) -2-(Ацетиламино)-N-бензил-3-метоксипропанамид

(<https://go.drugbank.com/drugs/DB06218>)

Рисунок 8 - Структурная формула лакосамида (Lcs)

Точный механизм противоэпилептического действия лакосамида не установлен. Однако исследования *in vitro* продемонстрировали избирательное усиление медленной инактивации потенциалзависимых Na⁺-каналов. Эффект модуляции патологической гипервозбудимости нейронов выгодно отличает Lcs от «классических» блокаторов натриевых каналов — фенитоина, карбамазепина, ламотриджина и заключается в значительном снижении частоты нежелательных эффектов ЛС (НЭЛС) [2].

Несмотря на утверждение лакосамида в перечне ЖНВЛП в качестве дополнительного лечения парциальных припадков (в редакции от 09.06.2023), в ГФ РФ отсутствуют стандарты качества на лекарственную субстанцию и готовые формы, что может инициировать генезис оборота фальсифицированных ЛС. Данный факт является достаточным основанием для разработки подходов стандартизации и контроля качества с последующим созданием фармакопейной статьи на лекарственную субстанцию лакосамид.

Цель исследования – разработка методик спектрометрического и поляриметрического определения лакосамида противоэпилептического действия в контроле подлинности и чистоты.

Материалы и методы. Объектом исследования выступила фармацевтическая субстанция лакосамид (LM0010322, срок годности до 01.02.2025) – белый кристаллический порошок, легкорастворимый в этаноле, умереннорастворимый в воде. Для получения и анализа колебательных спектров Lcs применяли ИК-спектроскопию с преобразованием Фурье (Agilent Cary 630, США), спектральный диапазон – 4000 – 500 см⁻¹. Для получения спектров поглощения в УФ-области применяли спектрофотометр Agilent Cary 60 (США). Методика: точную навеску субстанции (около 0,005 г) растворяли в 10 мл дистиллированной воды при комнатной температуре; записывали УФ-спектр 0,05% водного раствора Lcs (фон – вода дистиллированная) в интервале длин волн от 200 до 400 нм. Величину удельного поглощения рассчитывали по формуле в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{c \cdot l}, \quad (1)$$

Где $E_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельное поглощение ($100\text{мл}\cdot\text{г}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$); A – поглощение; C – концентрация раствора исследуемого вещества, %; l – толщина слоя (длина кюветы), см.

Оптическую активность этанольного раствора порошка субстанции определяли с помощью поляриметра Atago POL-1/2 (Япония), в кювете при $l=100$ мм, $T=22^{\circ}\text{C}$. Методика: точную навеску субстанции (около 0,1 г) растворяли в 10 мл 96% этанола при комнатной температуре (фон – спирт этиловый 96%). Метанол, предложенный в методике Европейской фармакопеи, был заменен на этанол, применение которого более доступно и безопасно при работе в лаборатории. Величину удельного вращения рассчитывали по формуле в соответствии с законом Био:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{C \cdot l}, \quad (2)$$

Где $[\alpha]_D^{20}$ - удельное вращение ($^{\circ}\cdot\text{мл}\cdot\text{г}^{-1}\cdot\text{дм}^{-1}$); α – угол вращения, $^{\circ}$; C – концентрация раствора исследуемого вещества, %; l – толщина слоя (длина кюветы), дм.

Все измерения выполнялись в условиях повторяемости методики при $n \geq 3$, $P=0,95\%$ и измеренного значения стандартного отклонения SD.

Результаты и их обсуждение. На рисунке 2 представлен Фурье-ИК-спектр исследуемого образца лекарственной субстанции. Подтверждение подлинности Lcs проводили, сопоставляя его уникальный молекулярный спектральный отпечаток с характерными частотами колебаний связей в функциональных группах.

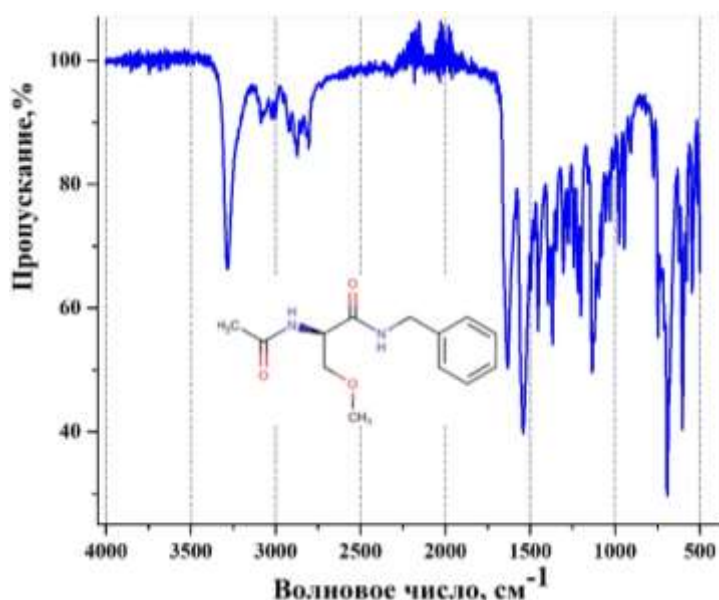


Рисунок 9 - Фурье-ИК-спектр лекарственной субстанции лакосамид

Характеристическими для Лакосамида являются высокочастотные валентные колебания N-H в амидах при 3288 см^{-1} ; валентные колебания C-H как в алифатическом радикале ($\sim 2900\text{ см}^{-1}$ и $\sim 1300\text{ см}^{-1}$), так и в

ароматическом цикле (3080-3030 см^{-1}); в среднечастотном диапазоне от 1800 до 1300 см^{-1} проявляются полосы, обусловленные колебаниями углеродного скелета ароматического кольца, а также связей C-N (1532 см^{-1} , 1631 см^{-1}). Вблизи области «отпечатков пальцев» проявляются полосы колебаний C-O-CH₃ (~1000 см^{-1}).

Полученный Фурье-ИК-спектр может выступать в качестве референсного, сравнение с которым позволит провести идентификацию испытуемого образца по расположению и интенсивности характеристических полос при определенных значениях волновых чисел.

Электронный спектр поглощения 0,05% водного раствора лакосамида представлен на рисунке 3.

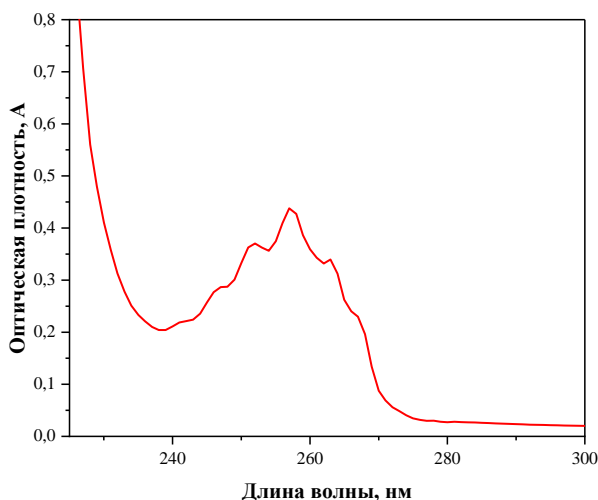


Рисунок 10 - УФ-спектр 0,05% водного раствора лакосамида

Наблюдаемое нами поглощение в области 200 нм - 400 нм связано с присутствием в молекуле лакосамида хромофорных групп, к которым относятся сопряженные кратные связи (бензольное кольцо), а также группы, содержащие нуклеофильные гетероатомы в составе амидов. УФ-спектр водного раствора лакосамида представлен характерной формой: максимумом при 252 нм (бензольное кольцо) и несколькими «плечами» в дальней и ближней УФ-области, присутствие которых обусловлено донорными заместителями (C-O-C, NHR), для которых характерны $n \rightarrow \pi^*$ -переходы.

Рассчитанное значение удельного поглощения при условиях: $A=0,43$, $C=0,05\%$, $l=1$ см, - составило $E_{1\text{см}}^{1\%}=8,6$ ($100\text{мл}\cdot\text{г}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$). Учитывая зависимость удельного поглощения от природы вещества, данный подход можно, также, применять при подтверждении подлинности субстанции Lcs.

Известно [3], что в основе механизма молекулярного действия лакосамида лежит взаимодействие лиганда – (R)-оптического изомера с белком семейства CRMP-2 (collapsin response mediator protein), наиболее активно экспрессируемый в период развития нервной системы [4]. Тогда,

как (S)-оптический изомер не обладает такой способностью из-за отсутствия стереоспецифичности.

Следовательно, определение вращения раствора оптического активного Lcs, дает возможность идентификации лекарственной субстанции, а также, определению ее хиральной чистоты. Проведенное поляриметрическое исследование продемонстрировало положительное направление вращения и величину угла $\alpha = +0.1875^\circ \pm 0.0003^\circ$, при условии C=1% этанольного раствора; T=22⁰C; l=1дм. Значение удельного вращения, зависящего от природы вещества: $[\alpha]_D^{20} = +18,8 \pm 0.03 (^\circ \cdot \text{мл} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{дм}^{-1})$.

Заключение. Проведено исследование структуры и свойств лекарственной субстанции лакосамида противэпилептического действия оптическими методами анализа. Полученный Фурье-ИК-спектр Lcs демонстрирует появление полос пропускания в областях волновых чисел, соответствующих колебаниям характеристических групп в молекуле, что может лежать в основе ИК-определению подлинности лакосамида в сравнении с полученным спектром референсного образца. Хромофорные группы в молекуле Lcs проявились в виде электронного спектра поглощения с λ_{max} при 252 нм и характерными «плечами» на восходящей и нисходящей ветвях спектра. Определение величины удельного поглощения может служить дополнительным подходом в определении подлинности Lcs. С помощью поляриметрического исследования раствора фармакологически активного оптического (R)-изомера установлено положительное вращение и определена величина удельного вращения, как показателя подлинности.

Предложенные подходы могут лечь в основу создания нормативной документации для ГФ РФ на субстанцию лакосамид.

Список литературы

1. Bamgbose, O., Boyle, F., Kean, A.C. et al. Tolerability and Safety of Lacosamide in Neonatal Population. //J Child Neurol. -2023.- Vol 38.- P.137-141.
2. Тадтаева, З.Г., Галустян, А.Н., Громова О.А. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. Эпилепсия и пароксизмальные состояния/ Тадтаева, З.Г., Галустян, А.Н., Громова О.А.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2023.- №15.- С. 160-170.
3. George, L., Thomas, S., Adam, E. Stereoselective effects of the novel anticonvulsant lacosamide against 4-AP induced epileptiform activity in rat visual cortex in vitro // Neuropharmacology. - 2006. -Vol. 50. - P. 98-110.
4. Chang, J.H., Chou, C.H., Wu, J.C., et al. LCRMP-1 is required for spermatogenesis and stabilises spermatid F-actin organization via the PI3K-Akt pathway.// Commun Biol. – 2023. - Vol 10. – P. 389.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-298-302

УДК 615.32: 547.9 + 543.544

**Современная химическая классификация фармакопейных растений
как методологическая основа стандартизации лекарственного
растительного сырья**

Куркин В.А.

e-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: В настоящей работе рассматриваются актуальные аспекты современной химической классификации фармакопейных растений. Обосновано, что химическая классификация лекарственного растительного сырья имеет фундаментальное значение для фармакогнозии и фармации в целом в плане совершенствования стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, а также разработки методик анализа для новых видов сырья. Показано, что химическая природа биологически активных соединений должна рассматриваться как методологическая база в плане разработки новых подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. В работе обсуждаются также зависимости физических, химических, спектральных и фармакологических свойств от химической природы биологически активных соединений, используемых в качестве критерия подлинности и качества сырья и фитопрепаратов. В работе обсуждаются современные тенденции развития фармакогнозии, нашедшие отражение в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, химическая классификация, стандартизация.

Введение. Широкое использование методов тонкослойной хроматографии (ТСХ), газовой хроматографии (ГХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания открыло новые возможности для целей стандартизации ЛРС и фитопрепаратов [1]. В ГФ РФ XIV издания включены 107 видов ЛРС, фармацевтических субстанций растительного происхождения – 5 и лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения – 14 наименований. В этом направлении работа продолжается, в том числе в рамках подготовки Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания и Фармакопеи Евразийского экономического союза. В этой связи актуальной является гармонизация фармакопейных методов анализа в ряду сырья –

фармацевтическая субстанция – лекарственная форма [2-4. Кроме того, наблюдается тенденция к расширению международной гармонизации в области фармакопейного анализа [1, 4, 5]. К сожалению, в некоторых случаях под гармонизацией понимают «слепое» копирование методик, включенных в Европейскую фармакопею [5]. На наш взгляд, это ошибочный путь, поскольку не во всех случаях в Европейской фармакопее проблемы стандартизации ЛРС и препаратов решены успешно. Кроме того, как следствие, в методиках анализа предусматривается использование дорогостоящих зарубежных стандартных образцов и других материалов.

Цель настоящей работы – рассмотрение современных аспектов химической классификации фармакопейных растений как методологической основы стандартизации лекарственного растительного сырья, фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

Цель исследования – рассмотрение современных аспектов химической классификации фармакопейных растений как методологической основы стандартизации лекарственного растительного сырья, фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

Материалы и методы. Материалом исследования служила нормативная документация на ЛРС, включая Государственную фармакопею Российской Федерации и Европейскую Фармакопею, а также научная и справочная литература в области стандартизации ЛРС и ЛРП.

Результаты и обсуждение. На наш взгляд, отправной точкой для обсуждения методологических и прогностических аспектов фармакогнозии является химическая классификация фармакопейных растений. Разработанная нами химическая классификация лекарственных растений рассматривается сквозь призму следующих факторов:

1. Открытие новых классов природных биологически активных соединений (БАС), например, флаволигнанов плодов расторопши пятнистой, являющихся уникальным источником гепатопротекторов (силитар, карсил, легалон, силимарин и др.).

2. Трактовка новых групп БАС, например, фенилпропаноидов, хинонов, ксантонов, экдистероидов в качестве самостоятельных групп действующих веществ в фармакогнозии.

3. Совершенствование химической классификации отдельных групп БАС, например, фенольных соединений.

4. Появление новых фармакопейных растений в Государственную фармакопею Российской Федерации (мелисса лекарственная, эхинацея пурпурная и др.).

5. Критический пересмотр отнесения отдельных видов ЛРС к какой либо группе действующих веществ.

6. Разработка новых подходов к стандартизации ЛРС с целью совершенствования методов стандартизации на основе принципа унификации (гармонизации) в ряду: сырье - субстанция - лекарственная форма.

7. Принципиальная значимость вклада в фармакологический эффект фитопрепарата не одной, а, как правило, нескольких групп БАС.

8. Актуальность изучения зависимости биологической активности от химического строения БАС.

9. Актуальность изучения взаимосвязи химического строения биогенетических предшественников и целевых веществ на фоне растущей значимости биотехнологического компонента в фармакогнозии.

Необходимость совершенствования химической классификации диктуется и тем обстоятельством, что при анализе номенклатуры лекарственных средств прослеживается четкая тенденция увеличения доли растительных препаратов, применяемых в медицинской практике [2, 4].

Особое методологическое значение в плане решения современных проблем фармакогнозии имеет введенное нами в науку новое понятие - ведущая группа БАС [2], которая позволяет в случае содержания в растительном сырье нескольких химических групп веществ, обладающих различной биологической активностью, с одной стороны, сохранить классическую фармакогнозию, а с другой, - успешно решать аналитические, технологические задачи и объяснить все особенности фармакологического действия фитопрепарата.

В качестве ведущей группы БАС предложено считать вещества, наиболее уязвимые с точки зрения фармакогнозии на всех стадиях технологического процесса - от «грядки» до лекарственной формы (заготовка, сушка, хранение сырья, приготовление лекарственной формы). Среди новых групп БАС в фармакогнозии особый интерес представляют фенилпропаноиды [2]. Отнесение к фенилпропаноидам таких лекарственных растений, как родиола розовая (золотой корень) (*Rhodiola rosea* L.), элеутерококк колючий [*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.], сирень обыкновенная (*Syringa vulgaris* L.), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.), эхинацея пурпурная [*Echinacea purpurea* (L.) Moench.], расторопша пятнистая [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.], лимонник китайский (*Schizandra chinensis* Baill.), позволяет не только обосновать подходы к стандартизации сырья вышеперечисленных растений, но и прогнозировать для препаратов на их основе адаптогенное и иммуномодулирующее действие, а также осуществлять целенаправленный поиск новых растений, влияющих на иммунную и центральную нервную систему.

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, правило, не по одной, а по нескольким группам БАС. Данная тенденция наглядно иллюстрируется на примере 70 видов ЛРС, анализ которых осуществляется на содержание фенольных соединений, причем значительная часть из них (26 видов) формально, с точки зрения химической классификации, относится к другим группам действующих веществ – эфирным маслам, витаминам, горечам. Особенно ярко это проявляется в случае анализа ЛРС, содержащего в качестве БАС эфирные масла и флавоноиды, причем с использованием ТСХ, ГХ, ВЭЖХ, и спектрофотометрии [1, 3]. Это важно в том отношении, что в случае получения экстракционных препаратов (настой, настойка, экстракты) из эфиромасличного сырья имеет место определение не только эфирного масла, но и таких групп действующих веществ, как флавоноиды, фенилпропаноиды, дубильные вещества. Данный методологический подход соответствует современной мировой тенденции, предполагающей использование в методиках качественного и количественного анализа определение 2-3 групп БАС, имеющих диагностическое значение [3].

Следует отметить, что глубокое изучение химического состава ЛРС открывает новые возможности в плане выявления новых БАС и решения проблемы стандартизации. Ключевым моментом в решении этого вопроса является использование в методиках анализа фармакопейных стандартных образцов (ФСО). Важно подчеркнуть, что именно использование ФСО создает предпосылки для более широкого применения ТСХ, ГХ и ВЭЖХ для целей стандартизации сырья и фитопрепаратов. При этом фармакогнозия, развивая и совершенствуя анатомо-морфологические методы исследования и не отказываясь, от классических качественных («пробирочных») реакций, в методическом и методологическом отношении становится все более хроматографической наукой, что находится в соответствии с общемировой тенденцией [1-5].

Заключение. На основе изучения физико-химических, спектральных и фармакологических свойств растительных метаболитов нами была разработана современная химическая классификация лекарственного сырья фармакопейных растений, которая нашла отражение в учебниках «Фармакогнозия», а также в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов); изд. 5-е, перераб. и доп. / В.А.

Куркин. - Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – 1278 с.

3. Куркин, В.А. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения / В.А. Куркин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. - 2022. - Т. 12, № 2. - С. 127-141.

4. Самылина, И.А. Фармакогнозия: Учебник / И.А. Самылина, Г.П. Яковлев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

5. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition. EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines. Accessed October 13, 2021. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-302-304

УДК 544.022

Изучение антигельминтной активности функционально замещенных карбаматов с хроменовым, имидазольным, пиррольным, пиридиновым, аллильным и морфолиновым фрагментами

^{1,2}Кутлалиева Э.Н., ¹Шустова Е.А., ^{1,2}Великородов А.В.

e-mail: shust.chem@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени

В.Н. Татищева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: целью исследования являлось изучение антигельминтной активности функционально замещенных карбаматов с хроменовым, имидазольным, пиррольным, пиридиновым, аллильным и морфолиновым фрагментами

Ключевые слова: антигельминтная активность, функционально замещенные карбаматы.

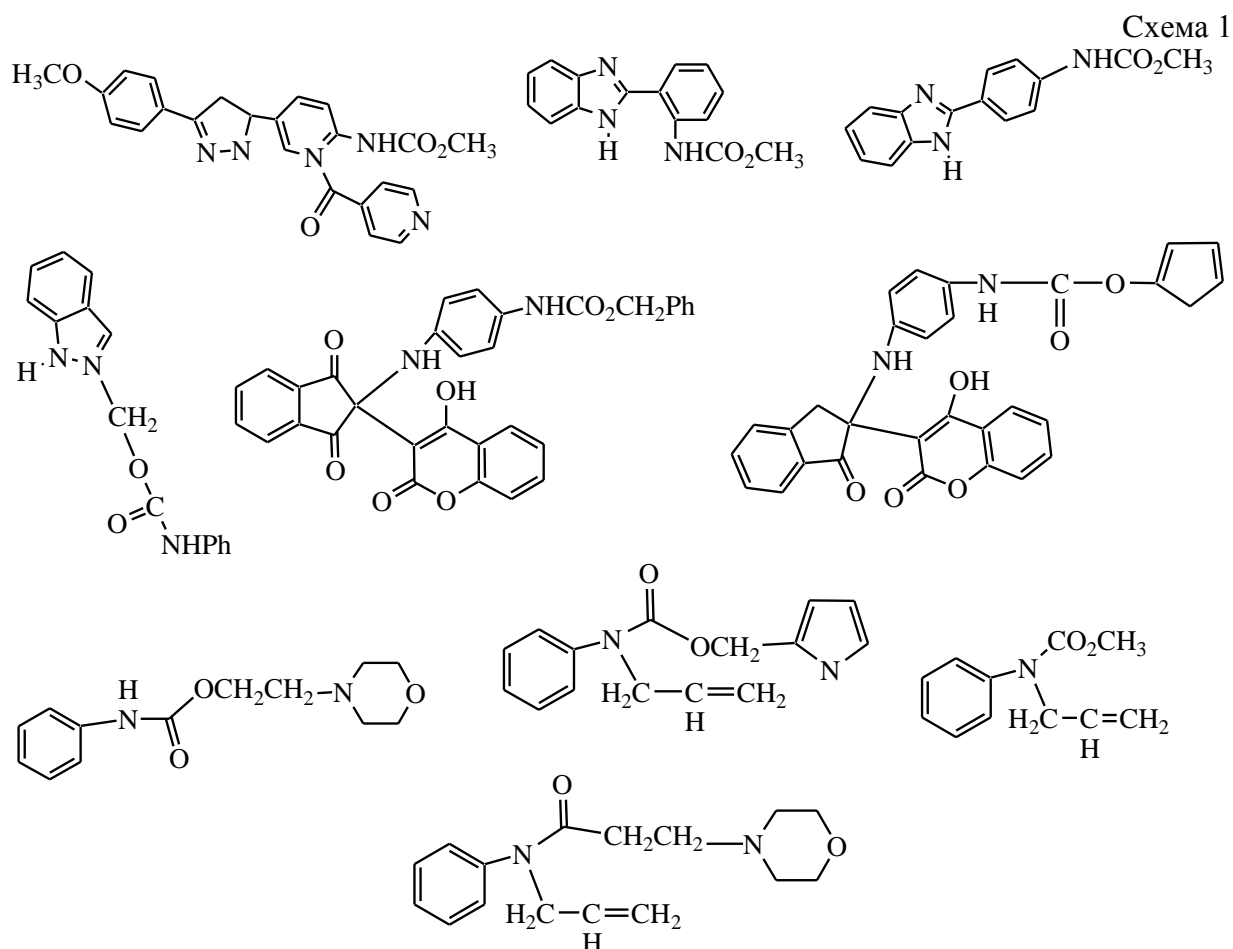
Введение. В современном мире существует огромное количество различных паразитов, которые могут существовать в человеческом организме, а также на его коже и волосах. Одними из таких паразитов являются гельминты.

Гельминтоз остается до сих пор достаточно серьезной проблемой, поскольку существует множество различных путей заражения червями-паразитами. Для лечения гельминтоза применяются антигельминтные лекарственные препараты, из которых многие являются высокотоксичными, либо обладают серьезными побочными действиями, такими как нарушение

функции печени, головокружение, тошнота, аллергический реакции и т.д. Наряду с этим необходимо учитывать развитие устойчивости у гельминтов к известным лекарственным средствам [1]. Вследствие этого поиск и создание новых соединений, обладающих антигельминтной активностью, является важным направлением в органической и медицинской химии.

Карбаматные производные обладают широким спектром биологической активности, включая и антигельминтную. Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что синтез новых производных карбаматов с различными фрагментами, а также поиск в их рядах новых биологически активных соединений является актуальной задачей [2,3].

Цель исследования - нами изучена антигельминтная активность производных карбаматов, содержащих имидазольный, пиррольный, хроменовый, пиридиновый, аллильный и морфолиновый фрагменты по известной методике [4]. Структуры исследуемых соединений представлены на схеме 1.



Материалы и методы. В чашку Петри с раствором исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти в минутах по прекращению двигательной активности. В качестве веществ сравнения использовали пирантел («Оксфорд Лаб», Индия) и декарис (левамизол) (ОАО ГЕДЕОН РИХТЕР, Венгрия). Количество

повторов при определении антигельминтной активности составило 6 раз. Результаты опытов статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты варьировались в диапазоне от 10,75 -13,75.

Выбранные лекарственные средства в качестве эталонов отличаются по механизму действия. Пирантел блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных волокнах, а левамизол нарушает метаболизм [5].

Заключение. Найдено, что исследуемые соединения проявляют более высокую антигельминтную активность по сравнению с пирантелом, а также с левамизолом.

Полученные результаты указывают на возможность поиска антигельминтных средств среди функционально замещенных карбаматов содержащих имидазольный, пиррольный, хромоновый, пиридиновый, аллильный и морфолиновый фрагменты и имеют дальнейшие перспективы в исследованиях.

Список литературы

1. Устюгова, Д. А. Необходимость изучения устойчивости гельминтов к антигельминтным средствам / Д. А. Устюгова, Ю. В. Глазунов // Интеграция науки и образования в аграрных вузах для обеспечения продовольственной безопасности России : сборник трудов национальной научно-практической конференции, Тюмень, 01–03 ноября 2022 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2022. – С. 185-189.
2. Великородов А. В. Синтез и противомикробная активность производных 4-формилфенил-N-фенилкарбамата / А. В. Великородов, В. А. Ионова, Е. А. Шустова, А. А. Старикова // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 9. – С. 13-18.
3. Великородов А. В. Синтез производных ароматических карбаматов с хромен-2-оным фрагментом / А. В. Великородов, В. А. Ионова, Е. А. Мелентьева [и др.] // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 1131-1135.
4. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии / М.П. Николаев – М.: МЕДГИЗ, 1941. – 195 с.
5. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение / И. А. Архипов – М.: Медицина, 2009. – 406 с.

Предварительная обработка рудбекии шершавой цветков

Лукашов Р.И., Гурина Н.С.

e-mail: raman.lukashou@gmail.com

Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Аннотация: В работе представлены результаты оценки влияния ультразвукового воздействия на экстракцию фенольных соединений рудбекии шершавой цветков. Подобраны параметры ультразвуковой обработки рудбекии шершавой цветков (продолжительность обработки, частота ультразвуковых колебаний, толщина слоя обрабатываемого сырья и его степень измельчения). Разработанная технология ультразвуковой обработки позволяет повысить экстракцию в среднем на 20,1 %, не изменяя качественного состава основных фенольных соединений. *Ключевые слова:* рудбекии шершавой цветки, фенольные соединения, ультразвуковая обработка.

Введение. В современных условиях к лекарственным препаратам (ЛП), в т.ч. ЛП растительного происхождения, предъявляются жесткие требования по эффективности, безопасности и качеству [1]. Одним из путей повышения качества разрабатываемых ЛП растительного происхождения является повышение экстракции биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья (ЛРС) и, таким образом, обогащение получаемых вытяжек целевыми БАВ [2]. Одним из путей повышения экстракции БАВ является предварительная обработка самого ЛРС [3], одним из перспективных вариантов которой является ультразвуковое воздействие на воздушно-сухое ЛРС [4].

Цель исследования – изучить влияние ультразвуковой обработки рудбекии шершавой цветков на экстракцию из них фенольных соединений (ФС).

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали рудбекии шершавой цветки, заготовленные от культивируемых форм на учебно-опытном участке БГМУ в д. Новое Поле (Минский район) в 2020–2022 гг. Сырье подвергли естественной воздушно-теневого сушке при комнатной температуре и влажности.

Для оценки возможности объединения данных трех серий исследований и расчета объединенного среднего применяли критерий Кохрена, т.к. объединяемые дисперсии имели одинаковое количество степеней свободы [2]. По итогам расчета получили следующие значения при $g = 3$; $\nu = 2$: $G_{\text{табл}} = 0,8709$ и $G_{\text{эксп}} = 0,6024$. Т.к. $G_{\text{табл}} > G_{\text{эксп}}$, то

результаты, полученные на разных образцах сырья, можно объединить и рассчитать объединенное среднее.

Экстракцию проводили по методике частной фармакопейной статьи «Рудбекии шершавой цветки» из Государственной фармакопеи Республики Беларусь 07/2016:РБ0099 [5].

Количественное определение суммы ФС в пересчете на патулитрин выполняли по методике, описанной в этой же частной статье, спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Solar PB 2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Качественный состав извлекаемых ФС определяли на хроматографе UltiMate3000 с флуориметрическим и диодноматричным детекторами [5].

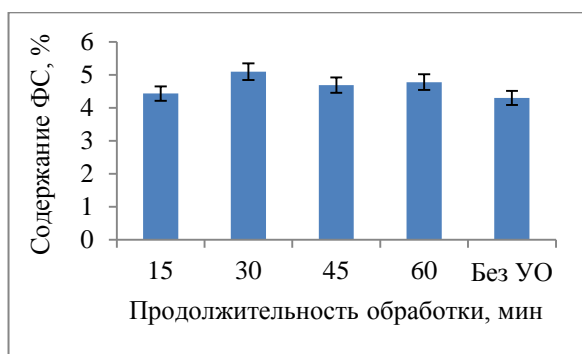
Ультразвуковую обработку воздушно-сухого сырья и экстракцию проводили в экстракторе модели НО-455.00 ПС (производитель ООО «Александра-плюс») при частоте переменного тока $50 \pm 0,05$ Гц и мощности излучателя 0,1 кВт.

Изучали влияние следующих параметров ультразвуковой обработки на выход БАВ: продолжительность обработки (15, 30, 45 и 60 мин), частоту ультразвуковых колебаний (15, 21, 25 и 31 кГц), толщину слоя обрабатываемого сырья (до 1, 1–2, 2–4 и 4–6 см) и степень измельчения (цельное, резанное, измельченное (2000)). После обработки сырье измельчали до необходимого размера частиц. Исследования выполняли поэтапно.

Затем изучали влияние продолжительности ультразвуковой экстракции в течение 15, 30, 45 и 60 мин в сравнении с экстракцией при комнатной температуре при постоянном механическом перемешивании в течение 60 мин и температурной экстракцией, описанной ранее [6].

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2015 (пакет «Анализ данных»). Каждое испытание проводили три раза ($n = 3$). Результаты представляли в виде $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, где \bar{X} – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{x}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины. Для выявления статистически значимого влияния факторов ультразвуковой обработки проводили дисперсионный анализ. Значения статистически значимо различались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На рисунках 1–4 представлены результаты оценки влияния на экстракцию ФС из рудбекии шершавой цветков следующих параметров ультразвуковой обработки: продолжительность обработки ультразвуком, частота ультразвуковых колебаний, толщина обрабатываемого слоя и степень измельчения сырья соответственно.



Без УО – ЛРС без ультразвуковой обработки (нативное ЛРС)
 Рисунок 1 – Зависимость содержания ФС от продолжительности ультразвуковой обработки сырь

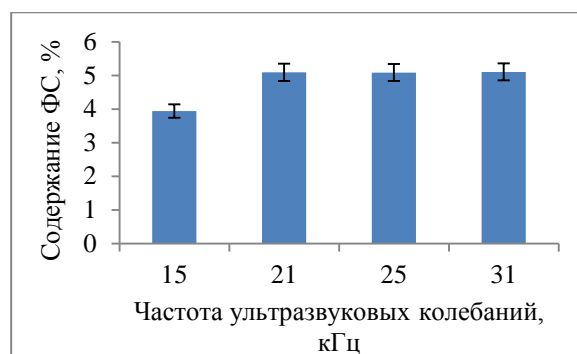


Рисунок 2 – Зависимость содержания ФС от частоты ультразвуковых колебаний при обработке сырь

Из рисунка 1 видно, что ультразвуковая обработка в течение всех изученных промежутков времени приводила к увеличению выхода ФС с максимумом на 30 мин, что на 18,4 % (отн.) ($p = 0,043$) выше, чем в сырье без предварительной обработки. Ультразвуковая обработка при остальных промежутках времени привела к увеличению экстракции от 3,4 % (отн.) ($p=0,097$) до 11,1 % (отн.) ($p = 0,067$).

С возрастанием частоты ультразвуковых колебаний от 15 кГц к 21 кГц содержание ФС возросло на 29,0 % (отн.) ($p = 0,025$). При частоте колебаний от 21 кГц до 31 кГц содержание ФС не изменялось ($p = 0,49$) и выходило на плато, что на 18,6 % ($p = 0,040$) больше по сравнению с нативным сырьем (рисунок 2).

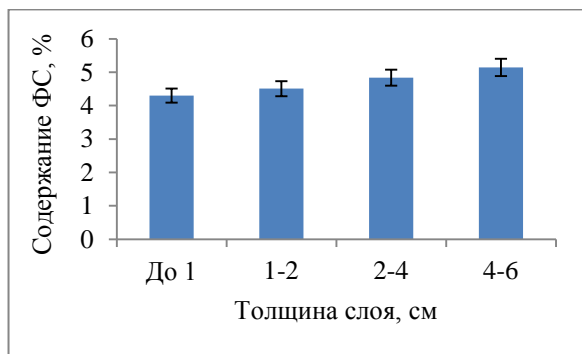


Рисунок 3 – Зависимость содержания ФС от толщины слоя обрабатываемого ультразвуком сырь

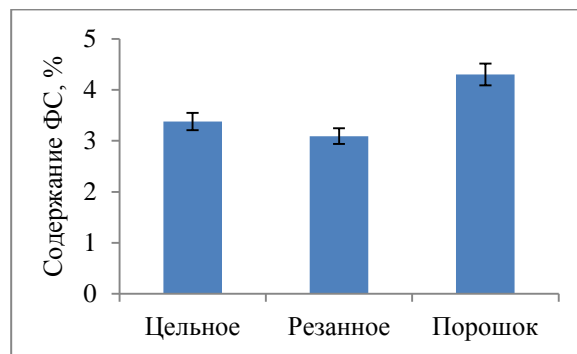


Рисунок 4 – Зависимость содержания ФС от степени измельчения сырь при ультразвуковой обработке

С увеличением толщины слоя обрабатываемого сырья повышалось содержание ФС ($r = 0,9978$) с максимумом при 4-6 см, который на 19,6 % (отн.) ($p=0,038$) больше, чем при слое толщиной до 1 см (рисунок 3).

Наибольший выход ФС приходился на порошок сырья, что на 27,2 % (отн.) ($p = 0,026$) и 39,1 % (отн.) ($p = 0,018$) больше, чем для резанного и измельченного сырья соответственно (рисунок 4).

При проведении дисперсионного анализа установили влияние продолжительности ультразвуковой обработки ($p = 0,036$), толщины слоя обрабатываемого сырья ($p = 0,018$), степени измельчения сырья ($p = 0,0028$) и частоты ультразвуковых колебаний ($p = 0,25$) на выход ФС из рудбекии шершавой цветков. Показано, что статистически значимое влияние ($p < 0,05$) оказали все изученные факторы кроме частоты колебаний.

На основе экспериментально подобранных параметров предложен следующий способ ультразвуковой обработки воздушно-сухих рудбекии шершавой цветков:

измельченные рудбекии шершавой цветки (2000) помещают в ультразвуковую установку, формируя слой 4-6 см от источника ультразвука, проводят обработку сырья в течение 30 мин при частоте ультразвуковых колебаний 21–31 кГц. После проведения обработки сырье вынимают, измельчают, взвешивают и используют для дальнейшей экстракции.

При использовании предложенного способа ультразвуковой обработки выход ФС при экстракции возрастал на 20,1 % (отн.) ($p = 0,028$) по сравнению с ЛРС, которое не прошло предварительную обработку (рисунок 5).

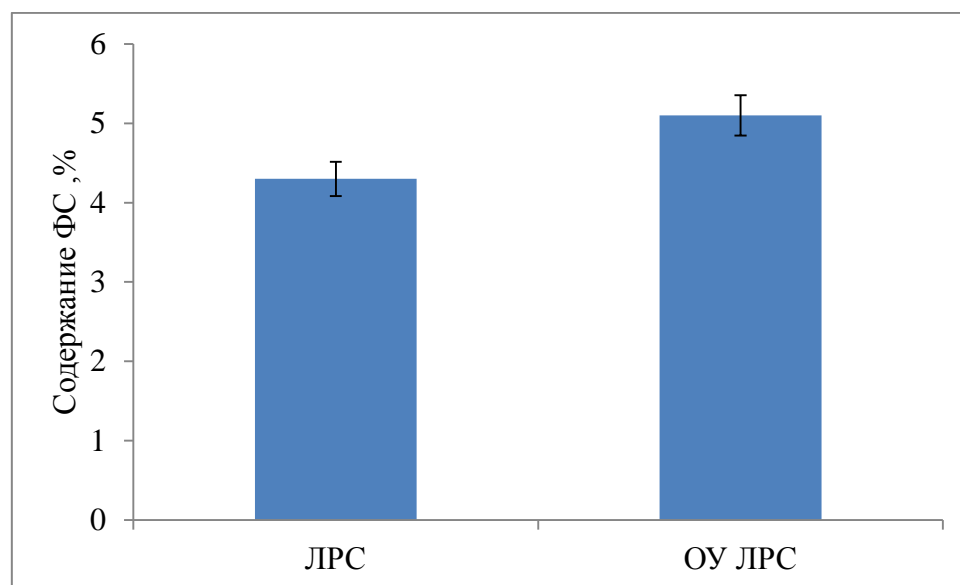


Рисунок 5 – Содержание ФС в обработанных ультразвуком рудбекии шершавой цветках (ОУ ЛРС) и нативных рудбекии шершавой цветках (ЛРС)

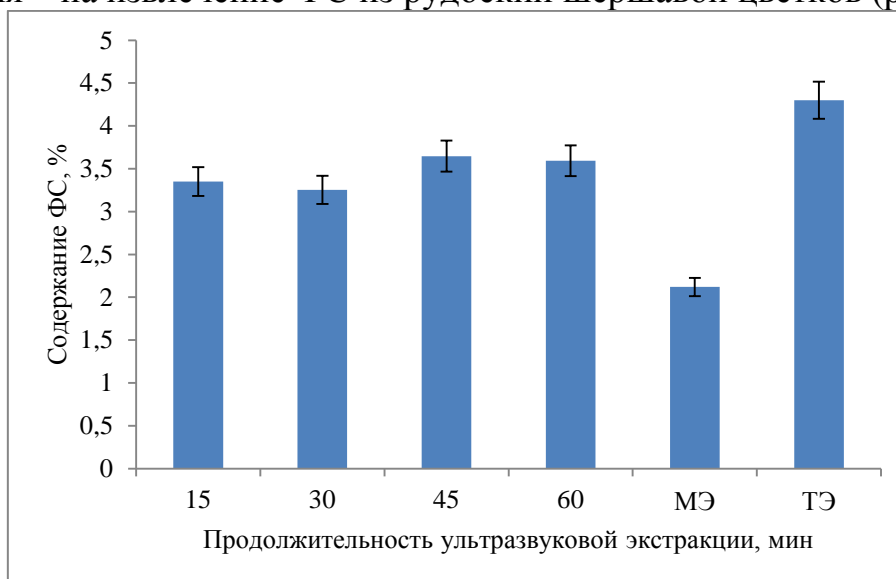
Для оценки влияния ультразвуковой обработки на качественный состав извлекаемых ФС рассчитали их относительное содержание. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Качественный состав ФС обработанных ультразвуком и нативных рудбекии шершавой цветков

Название ФС	Обработанное ультразвуком ЛРС, %	ЛРС, %	Значение p
Кверцетин-3-О-диглюкозид	15,0±1,88	14,8±2,06	0,31
Патулетин-3-О-галактозид	14,0±1,02	13,7±1,05	0,34
Патулитрин	24,6±2,03	26,2±2,00	0,30
Мирицетин	19,0±1,89	18,7±1,50	0,49
Кверцетагетин	10,1±1,01	8,94±1,00	0,10
Патулетин	9,80±1,41	10,0±1,23	0,29
Хлорогеновая кислота	7,50±1,04	7,66±0,561	0,45

Из таблицы 1 видно, что относительное содержание ФС в обработанных ультразвуком и нативных рудбекии шершавой цветках практически одинаково, что указывает на то, что ультразвуковая обработка не влияет на качественный состав извлекаемых ФС.

Используя ультразвуковую экстракцию, ранее были определены следующие условия извлечения суммы флавоноидов из лепестков рудбекии шершавой: концентрация этанола – 70%; соотношение жидкости и растительного материала – 20 мл к 1 г; время экстракции – 50 мин; температура экстракции – 50°C [7], поэтому приняли решение изучить влияние ультразвука в жидкой среде (60 % ацетонитрил) – ультразвуковая экстракция – на извлечение ФС из рудбекии шершавой цветков (рисунок 6).



МЭ – экстракция при механическом перемешивании при комнатной температуре; ТЭ – температурная экстракция

Рисунок 6 – Зависимость содержания ФС от продолжительности ультразвуковой экстракции

Из рисунка 6 видно, что при ультразвуковой экстракции в течение 45 и 60 мин извлекалось больше ФС, чем при 15 и 30 мин, что совпадает с данными литературы [7]. Ультразвуковая экстракция на 72,0 % (отн.) ($p = 0,0039$) эффективнее, чем экстракция при механическом перемешивании, и на 17,8 % (отн.) ($p = 0,038$) менее эффективна, чем температурная экстракция. Таким образом, ультразвуковую экстракцию можно использовать для интенсификации процесса извлечения ФС рудбекии при использовании нетемпературных методов экстракции (статические методы, методы, основанные на механическом продвижении или перемешивании экстрагента и т.п.).

Заключение. Подобраны следующие оптимальные условия ультразвуковой обработки рудбекии шершавой цветков: время обработки – 30 мин; частота ультразвуковых колебаний – 21–31 кГц; толщина обрабатываемого слоя – 4-6 см; степень измельчения сырья – (2000). Использование разработанной технологии обработки повышает экстракцию ФС в среднем на 20,1 %. Выявлено, что ультразвуковая экстракция повышает выход ФС по сравнению с экстракцией при механическом перемешивании и уступает температурной экстракции.

Работа выполнена в рамках задания 2.2.3 «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» 2021-2025 гг. в рамках государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)».

Список литературы

1. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Изд. 2-е. – Молодечно : Победа, 2012. – 1220 с.
3. Лукашов, Р. И. Обезжиривание календулы цветков как способ повышения экстракции флавоноидов / Р. И. Лукашов // Вестник фармации. – 2022. – № 1 (95). – С. 48 – 56.
4. Лукашов, Р. И. Влияние ультразвука на экстракцию флавоноидов из календулы цветков / Р. И. Лукашов, Н. С. Гурина // БГМУ – в авангарде медицинской науки и практики : рецензируемый сборник научных трудов ;

редколлегия. : С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. – Минск: БГМУ, 2020. – вып. 10. – С. 440-445.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. – Изд. 2-е. – Молодечно : Победа, 2016. – 1368 с.

6. Лукашов, Р. И. Количественное определение флавоноидов и гидроксикоричных кислот в цветках рудбекии шершавой / Р. И. Лукашов, Д. В. Моисеев // Рецепт. – 2013. – № 5. – С. 95-105.

7. Study on the extraction and antioxydation properties total flavonoids from *Rudbeckia hirta* petals [Electronic resource] / L.L. Yang. – Jilin Agricultural University, 2013. – Mode of access: <http://www.dissertationtopic.net/doc/1814218>. – Date of access: 17.08.2023.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-311-314

УДК 615.074

Изучение экстрактивных веществ аперуги лежачей травы

Лычагин А.П., Гудкова А.А.

e-mail: alexlychagin5@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

*Аннотация: Асперуга лежачая (острица лежачая, острица простертая) *Asperugo procumbens* L. – растение из семейства бурачниковые, род острицы, широко распространено в европейской части России. В рамках проведенного эксперимента установлено, что аперуга лежачая имеет высокое содержание экстрактивных веществ, выход которых увеличивается при сдвиге концентрации спирта этилового в большую сторону, достигая максимума в результате применения спирта 40% и спадает при дальнейшей увеличении концентрации спирта.*

Ключевые слова. Асперуга лежачая, бурачниковые, экстрактивные вещества

Введение.

Поиск перспективных видов растений, их исследование и внедрение в медицинскую практику является одним из актуальных направлений в фармацевтической науке. Особое внимание исследователей привлекают растения, используемые в народной медицине. Таким примером может

служить асперуга лежачая, которая в научной медицине недостаточно изучена.

Асперуга лежачая (острица лежачая, острица простертая) *Asperugo procumbens* L. – растение из семейства бурачниковые, род острицы, широко распространено в европейской части России. Отдельные исследования химического состава асперуги лежачей травы показали, что в ней присутствуют такие группы соединений, как сапонины, флавоноиды, пектиновые вещества [1].

Одним из основных показателей, дающих информацию о количественном содержании суммы биологически активных соединений растительного сырья, позволяющих предположить характер присутствующих химических соединений, является параметр «Экстрактивные вещества» [2,3,4].

Цель исследования – оценка содержания экстрактивных веществ асперуги лежачей травы.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся образец асперуги лежачей травы, заготовленный в Воронежской области, Новохопёрском районе, с. Елань-Колено в 2023 году. Трава асперуги была собрана во время цветения. Все образцы подвергались воздушно-теневой сушке.

Определение экстрактивных веществ осуществляли согласно гравиметрической методике, приведенной в ГФ XIV РФ ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». В качестве экстрагента были использованы растворители, наиболее часто используемые для производства лекарственных растительных препаратов (вода, спирт этиловый 20%, 50%, 70% и 95%) по методу 1 [5].

Результаты и их обсуждение.

Анализ полученных результатов показал, что количество ЭВ, извлекаемых из асперуги лежачей травы довольно высокое и достигает 44,6% (при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 40%). Как уменьшение, так и увеличение концентрации спирта этилового до 40 и 50% демонстрирует незначительное снижение выхода ЭВ (42,0% и 43,6% соответственно). Применение в качестве экстрагента спирта этилового 70% позволяет извлечь меньшую сумму БАВ асперуги лежачей травы (36,1%). Минимальное количество ЭВ наблюдается при экстракции растительного сырья спиртом этиловым 95%. Как известно, выход биологически активных веществ из растительного сырья зависит от их физико-химических свойств соединений. Использование для экстракции различных растворителей дает возможность извлекать группы соединений, близких по химической природе [4].

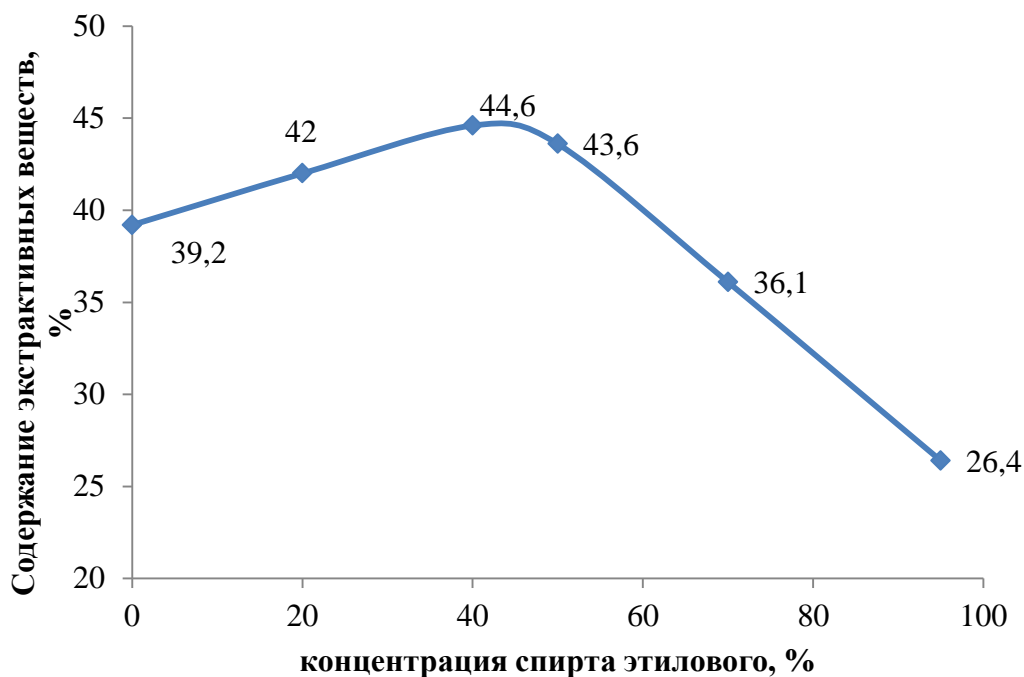


Рисунок 11 - Содержание экстрактивных веществ в асперуге лежащей траве

На основании данных, полученных в работе, можно предположить высокое содержание полисахаридов, фенольных соединений (дубильных веществ, флавоноидов и др.), сапонинов в растительном сырье асперуги лежащей траве.

Заключение. В рамках проведенного эксперимента установлено, что аперуга лежащая имеет высокое содержание экстрактивных веществ, выход которых увеличивается при сдвиге концентрации спирта этилового в большую сторону, достигая максимума в результате применения спирта 40% и спадает при дальнейшей увеличении концентрации спирта.

Список литературы

1. Биологически активные растения и грибы Сибири в клинической медицине : В 2-х томах / Н. А. Николаев, М. А. Ливзан, Ю. П. Скирденко, А. И. Мартынов. Том 1. – Москва : Издательский Дом "Академия Естествознания", 2019. – 382 с.
2. Сорокина А.А. Содержание экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье/ А.А. Сорокина, Н.В. Молчан, И.П. Рудакова, И.А. Самылина // Фармация. – 2010.-№3.-С.3-4.
3. Тринеева О.В. Определение экстрактивных веществ в некоторых видах лекарственногорастительного сырья / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин, П.М. Карлов // Вестник ВГУ. Сер.Химия. Биология. Фармация. – 2013. - №2.- С.220-224.
4. Федорова Т. Е. Экстрактивные вещества корней *Picea obovata* Ledeb / Т.Е. Федорова, В.А. Бабкин// Химия растительного сырья. 2016. №4.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstraktivnye-veschestva-korney-picea-ovovata-ledeb> (дата обращения: 30.08.2023).

5. Государственная фармакопея Российской Федерации : в 4 т. – 14-е изд. – Москва, 2018. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-314-317

УДК 543.544.5.068.7: 543.89

К определению карбамазепина методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Люст Е.Н., Тумилович Е.Ю., Эль Мортажи З.

e-mail: Lust@pfa.ru

ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия
Минздрава России

Аннотация: Цель исследования – обобщение библиографических данных об условиях определения карбамазепина хроматографическими методами, выбор наиболее оптимальных условий его исследования методом ВЭЖХ.

Ключевые слова: карбамазепин, идентификация, количественное определение, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Введение. Спектр лекарственных средств, обладающих противосудорожным действием, достаточно широк. К ним относят препараты из различных по химическому строению групп, применяющиеся для купирования и предупреждения различных видов припадков.

В медицинской практике до середины 90-х годов XX-го века для лечения эпилепсии в основном использовали только семь препаратов: фенобарбитал, фенитоин, примидон, этосуксимид, бензодиазепины, карбамазепин и вальпроаты. После в лечебной практике стали применять также новые препараты: ламотриджин, габапентин, прегабалин, окскарбазепин, руфинамид, и некоторые другие.

Карбамазепин (производное карбоксамида) является препаратом выбора при противоэпилептической терапии. Препарат рекомендуют также для снижения риска развития депрессии при эпилепсии [1, 2].

В библиографических источниках для карбамазепина приведены методики определения различными методами – тонкослойная хроматография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [3, 4, 5]. В настоящее время большое значение для фармацевтических целей приобрёл метод ВЭЖХ. В литературе описаны условия анализа карбамазепина методом ВЭЖХ в нормально-фазовом и обращённо-фазовом варианте чаще всего с ультрафиолетовым детектированием. Элюенты при этом представляют собою смеси органических растворителей (гексан:

хлороформ: изопропанол для нормально-фазового варианта) или смеси ацетонитрила с метанолом и/или буферными растворами (для обращёно-фазового варианта: ацетонитрил: метанол: 0.05моль/л водный раствор калия дигидрофосфата с рН5; ацетонитрил (6%) и смесь (94%) вода: метанол: триэтиламин; раствор NaH_2PO_4 : метанол и др.) [6, 7]

Цель исследования – возможность выбора более простой и универсальной подвижной фазы для определения карбамазепина методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. Объект исследования – раствор карбамазепина с концентрацией 250 мкг/мл (рабочий стандартный образец РСО). Исследования вели на микроколоночном хроматографе «Милихром А-02» (Институт хроматографии «ЭКОНОВА», г. Новосибирск) со спектрофотометрическим детектором, колонка с обращённо-фазным сорбентом С18, температура колонки – 40 °С, режим элюирования – изократический, в качестве подвижной фазы апробировали различные соотношения компонентов: ацетонитрил и вода.

Результаты и их обсуждение. При выборе условий хроматографирования обращали внимание на время удерживания карбамазепина и форму хроматографического пика. При содержании ацетонитрила в системе на уровне 50 % время удерживания вещества составило 1,96 мин, 30 % – 6,29 мин., 25 % – 11,33 мин. (рисунок 1). В качестве оптимального времени удерживания выбрали время 4,15 мин. при содержании ацетонитрила в элюенте 35%. В данных условиях на хроматограммах наблюдали симметричный хроматографический пик вещества (рисунок 2).

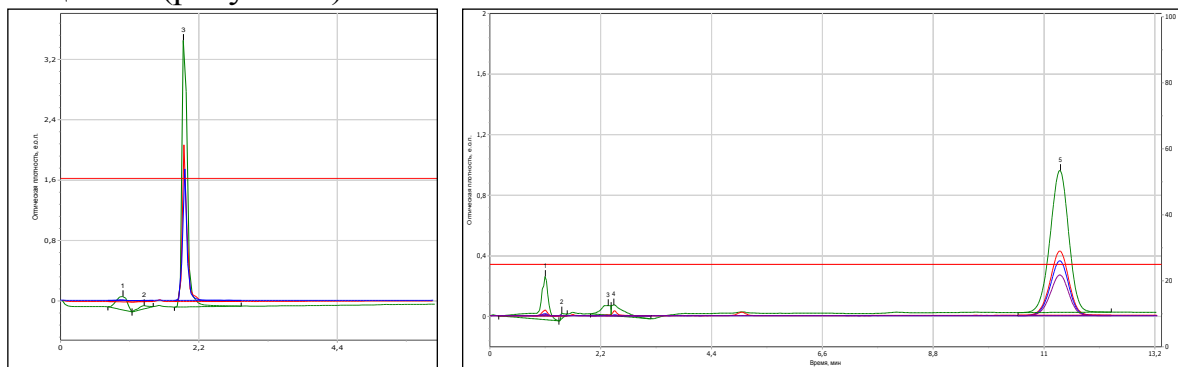


Рисунок 1 – Хроматограммы карбамазепина при содержании ацетонитрила в элюенте на уровне: 50 % (слева) и 25 % (справа) (ВЭЖХ, режим изократический)

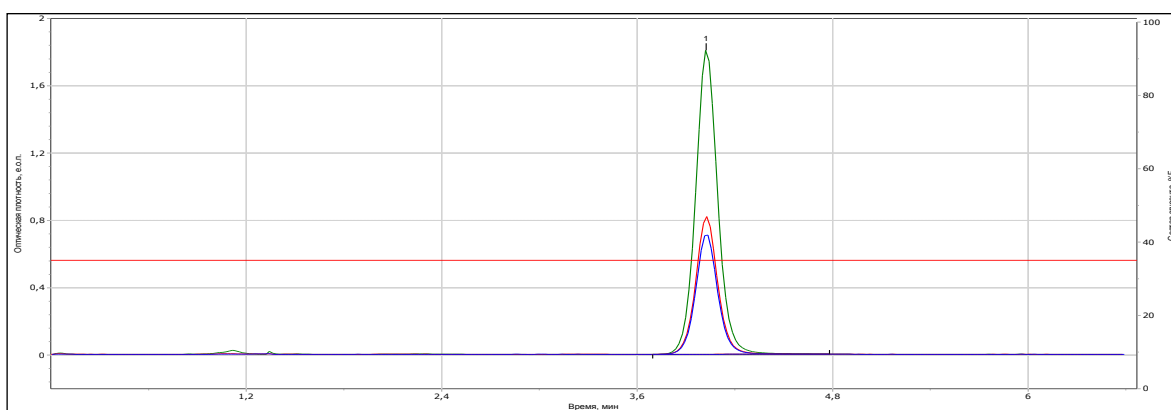


Рисунок 2 – Хроматограмма карбамазепина при содержании ацетонитрила в элюенте на уровне 35 % (ВЭЖХ, режим изократический)

Непосредственно в режиме хроматографирования снимали спектр поглощения вещества (рисунок 3), который использовался как дополнительный параметр идентификации.

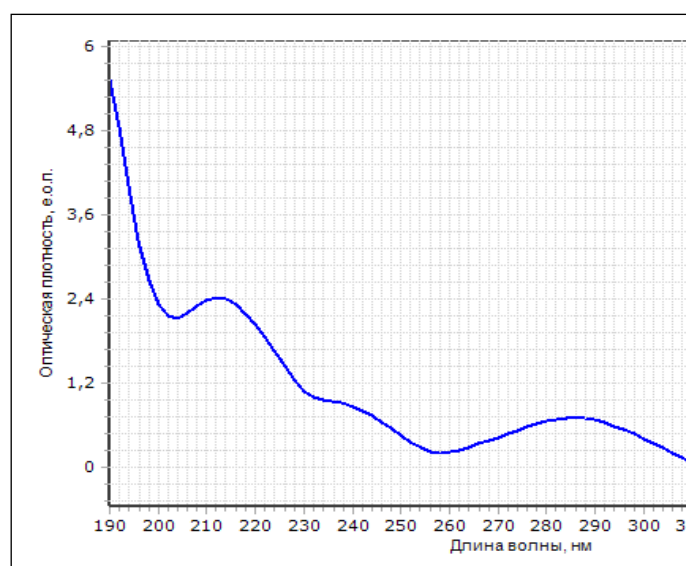


Рисунок 3 – УФ-спектр поглощения карбамазепина (ВЭЖХ, режим изократический)

Заключение. Таким образом, нами предложены условия определения карбамазепина методом микроколоночной ВЭЖХ: элюент: ацетонитрил: вода (35:75); скорость потока элюента: 150 мкл/мин; объем пробы: 2 мкл; детекция: УФ 214 нм; время удерживания карбамазепина: 4,15 мин.

Список литературы

1. Новые биомолекулярные мишени для создания противоэпилептических препаратов / Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н. [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С.59-65.

2. Новые данные о структуре и функциях ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса для понимания действия конвульсантов и

антиконвульсантов / Г.Н. Шилов, О.Н. Бубель, Г.В. Бузник, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С.5-17.

3. Основы аналитической токсикологии / Р. Дж. Фланаган, Р.а. Брейтуэйт, С.с. Браун [и др.]. – Женева, 1997. – 363 с.

4. Kintz, P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients : is hair investigation suitable for drug monitoring? / P. Kintz, C. Marescaux, P. Mangin // Hum. and Exp. Toxicol. – 1995. – Vol. 14 (10). – P. 812-815.

5. Кислякова, Я.Ю. Исследование условий для извлечения лекарственных препаратов из волос и их анализа методом хромато-масс-спектрометрией / Я.Ю. Кислякова, Т.Ф. Шешко, Ю.М. Серов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2016. – №24. – С.103-110.

6. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа многокомпонентных лекарственных препаратов / А.В. Костарной, Г.Б. Голубицкий, Е.М. Басова, Е.В. Будко, В.М. Иванов // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т.63. – №6. – С.566-580.

7. Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС / Т.А. Родина, Е.С. Мельников, А.В. Соколов [и др.] // Клиническая фармакология. – 2015. – №4. – С.20-25.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-317-321

УДК 615.072, 543.421

Изучение адсорбционной активности новой модификации активированного угля на примере парацетамола

Малахова А.Ю., Судакова А.В., Арсениев Н.А.

e-mail: anna.malahova@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось определение адсорбционную активность новой модификации активированного угля на примере парацетамола и изучение влияния ряда факторов таких как : режим перемешивание и рН среды.

Ключевые слова: активированный уголь, адсорбционная активность, парацетамол.

Введение. По данным Санкт-Петербургского токсикологического центра в биологических средах поступивших больных с лекарственными отравлениями за 2022 год препараты из группы ненаркотических анальгетиков обнаруживаются в 730 из 8800 случаев. Специалисты чаще всего сталкивались с тяжелым течением заболеваний, причиной которых

были, в основном, два препарата – аспирин и ацетаминофен (парацетамол)[5, 7]. Отравления парацетамолом насчитывают 320 случаев, что составляет 3,64% в год.

При отравлении лекарственными средствами одним из первых средств помощи является введение в организм человека препаратов энтеросорбентов [1,6]. Однако, не все энтеросорбенты имеют одинаковые свойства и эффективность[2]. Исследования показывают, что различные энтеросорбенты могут иметь разную способность связывать определенные токсины и метаболиты, а также различную скорость вывода из организма [3]. Поэтому, проведение исследований свойств энтеросорбентов имеет большое значение для определения их эффективности и выбора наиболее подходящего препарата для конкретного случая [4]. Кроме того, исследования могут помочь улучшить состав и свойства энтеросорбентов, что может привести к улучшению их эффективности и безопасности при использовании в медицине.

Цель исследования - определить адсорбционную активность новой модификации активированного угля на примере парацетамола и изучить влияние ряда факторов.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали: субстанция парацетамола, таблетки «Уголь активированный», RENEWAL, АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Россия; субстанция «Уголь активированный», СКТ-6 АВ;

При выполнении работы использовалось следующее оборудование: спектрофотометр СФ-2000; мульти-ротатор Multi Bio RS-24; магнитная мешалка С-MAG HS 7-ИКА; аналитические весы Sartorius Secura 224-10RU;

Методика определения адсорбционной активности [8] активированного угля на примере парацетамола. Для режима - магнитная мешалка : около 0,35 г (точную навеску) порошка растертых таблеток активированного угля или около 0,30 г (точную навеску) опытного образца активированного угля СКТ-6АВ, помещали в колбу со шлифом вместимостью 100,0 мл и прибавляли аликвоту 25,0 мл свежеприготовленного 1% водного (или кислотного) раствора парацетамола. Для режима (мульти-ротатор): около 0,17 г порошка растертых таблеток активированного угля или около 0,15 г (точную навеску) опытного образца активированного угля СКТ-6АВ, помещали в градуированную центрифужную пробирку вместимостью 10,0 мл и прибавляли аликвоту 10,0 мл свежеприготовленного 1% водного (или кислотного) раствора парацетамола. Перемешивали в течение 15 (30, 60, 90 и 120) минут при $t=20\pm 2^{\circ}\text{C}$. Затем отфильтровывали активированный уголь и из фильтрата отбирали аликвоту 1,0 мл в мерную колбу, после чего доводили объем мерной колбы до 100,0 мл водой (или хлористоводородной

кислоте 0,1 н) (раствор А). Брали аликвоту 1,0 мл раствора А и доводили объем раствора Б водой(или хлористоводородной кислоте 0,1 н) в мерной колбе до 100,0 мл. Из раствора Б брали аликвоту 1,0 мл и в мерной колбе доводили объем раствора В водой (или хлористоводородной кислоте 0,1 н) до 50,0 мл. После этого измеряли оптическую плотность раствора В.

Результаты и их обсуждение. В начале сравнивалось влияние режимов перемешивания на адсорбционную активность таблеток активированного угля марки RENEWAL и опытного образца активированного угля СКТ-6АВ в водном растворе. В соответствии с полученными данными адсорбционной активности, можно установить следующие зависимости: если сравнивать режимы перемешивания при изучении сорбции водного раствора парацетамола видно, что наибольшую адсорбционную активность таблетки активированного угля марки RENEWAL проявляют после 30 минут при перемешивании на магнитной мешалке. На мульти-ротаторе при этом сорбция парацетамола в 2 раза ниже. У опытного образца активированного угля СКТ-6АВ максимальная сорбционная активность проявляется при 120 минутах при перемешивании на мульти-ротаторе. При этом на магнитной мешалке результат более чем в 2 раза меньше.

Затем исследовали влияние режимов перемешивания на сорбцию парацетамола в водном растворе. При сравнении разных образцов активированного угля максимальную адсорбционную активность проявляют таблетки активированного угля марки RENEWAL при 30 минутах после перемешивания на магнитной мешалке. У опытного образца СКТ-6АВ адсорбционная активность при тех же условиях почти в 3 раза меньше, а максимальное значение адсорбционной активности у него наблюдается после 120 минут перемешивания на магнитной мешалке. При перемешивании на мульти-ротаторе максимальная адсорбционная активность проявляется у опытного образца активированного угля СКТ-6АВ при 120 минутах, и это значение в 4 раза выше, чем у таблеток активированного угля марки RENEWAL. Таблетки активированного угля марки RENEWAL проявляют максимальную адсорбционную активность при 30 минутах

В кислотной среде у таблеток активированного угля марки RENEWAL при перемешивании на магнитной мешалке и на мульти-ротаторе результаты сравнимы, максимальная адсорбционная активность достигается после 120 минут перемешивания. В случае опытного образца СКТ-6АВ адсорбционная активность максимальна при перемешивании на магнитной мешалке в течение 90 минут. При перемешивании на мульти-ротаторе максимальная адсорбционная активность проявляется при 120 минутах и ее значение меньше, чем при перемешивании на магнитной мешалке. При перемешивании на магнитной мешалке максимальную

сорбционную активность проявляет опытный образец активированного угля СКТ-6АВ при 90 минутах. После перемешивания на мульти-ротаторе и на магнитной мешалке максимальная сорбционная активность как таблеток активированного угля марки RENEWAL, так и опытного образца активированного угля СКТ-6АВ, проявляется при 120 минутах и для обоих видов перемешивания результаты сравнимы.

Для таблеток активированного угля марки RENEWAL при перемешивании на магнитной мешалке максимальная адсорбционная активность достигается при 30 минутах в водном растворе и при 120 минутах в кислотном. При перемешивании на мульти-ротаторе максимальная адсорбционная активность также достигается при 30 минутах в водном растворе и при 120 минутах в кислотном. В водной среде сорбционная активность выше при перемешивании на магнитной мешалке, а в кислотной среде – при перемешивании на мульти-ротаторе.

Для опытного образца активированного угля СКТ-6АВ при перемешивании на магнитной мешалке максимальная адсорбционная активность проявляется при 120 минутах в водном растворе и при 90 минутах в кислоте. При перемешивании на мульти-ротаторе максимальная адсорбционная активность проявляется при 120 минутах в водном растворе и при 120 минутах в кислоте. В водной среде адсорбционная активность выше при перемешивании на мульти-ротаторе, а в кислотной среде – при перемешивании на магнитной мешалке.

Заключение. После проведения исследования и обработки результатов выяснилось, что стандартный метод исследования выделить не удастся. Нельзя сказать, какой из образцов активированного угля оказался лучше для проведения сорбции парацетамола, однако в кислотной среде, которая соответствует рН желудка, лучше сорбирует опытный образец активированного угля СКТ-6АВ.

Список литературы

1. Беляков Н. А., Королькова С. В. Адсорбенты = Adsorbents : Кат.-справ / Н. А. Беляков, С. В. Королькова; С.-Петербург. мед. акад. последиплом. образования, Центр сорбцион. технологий. - СПб: СПбМАПО, 1997. - 79 с. ; 20 см. - Библиогр.: с. 73–75 (61 назв.).
2. Бондарев, Е. В. Применение энтеросорбентов в медицинской практике / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, С. Б. Дырявый // Провизор. — 2008. — № 13. — С. 45–49.
3. Гаев, П. А. Энтеросорбция как метод эфферентной терапии: (учебное пособие) / П. А. Гаев, О. Ф. Калев, А. В. Коробкин. - Челябинск: [б. и.], 2001. - 56 с.

4. Гурина Н.М., Энтеросорбция сегодня: сорбционные материалы и механизм действия. Электрон. ресурс. URL: <http://kiulong.cjm.ua/content/view/66/58/> (дата обращения: 27.05.2023)

5. Файзрахманова К.А. Химико-токсикологический анализ парацетамола 2018 г

6. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. – Л., 1991. 366 с. : ил.

7. Ю.В. Зобнин Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение: Информационно-методическое письмо для студентов, клинических ординаторов, врачей-интернов и практических врачей.- Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2002.- 36

8. ФС.2.1.0197.18 «Уголь активированный» ("Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том III")

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-321-326

УДК 543.554:615.012.8

Ионометрическое определение пилокарпина гидрохлорида в лекарственных препаратах

Матюшкина Ю.И., Захарушкина А.Д.

e-mail: yrusyaeva@mail.ru

ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Показана возможность определения пилокарпина гидрохлорида на фоне $4,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л дигидрофосфата натрия с использованием ионоселективного электрода на основе тетрафенилбората тетрабутиламмония. В этих условиях крутизна электродной функции составляет 58 ± 2 мВ/рС, что близко к теоретическому значению для однозарядного катиона. Интервал линейности градуировочного графика соответствует 2-5 ед. рС. Селективность определения пилокарпина гидрохлорида в присутствии некоторых веществ, входящих в состав лекарственных препаратов, изучена методом «смешанных» растворов. Методика ионометрического определения пилокарпина гидрохлорида применена для анализа «Фотил форте» (глазные капли). Относительное стандартное отклонение не превышает 0,03.

Ключевые слова: пилокарпина гидрохлорид, ионоселективный электрод, электродные параметры, глазные капли.

Введение. В связи с общим увеличением числа зарегистрированных в России препаратов актуальность методов контроля качества и стандартизации лекарственных средств возрастает. На стадии их производства происходит анализ продукции на предмет выявления случаев

несоблюдения методик изготовления, некорректных условий хранения. На фармацевтический рынок часто попадают фальсифицированные лекарства. Бывают случаи ввоза некачественных импортных лекарственных субстанций, не удовлетворяющих требованиям нормативной документации, действующей на территории России. Поэтому поиск новых и совершенствование имеющихся методик контроля качества лекарственных субстанций являются одними из наиболее важных проблем фармацевтической промышленности.

Пилокарпина гидрохлорид (ПГ) относится к группе противоглаукомных препаратов и миотических средств. Чаще всего его определяют алкалометрически в неводных растворителях. Сумму пилокарпина гидрохлорида и хлорида натрия устанавливают титрованием нитратом серебра (ртути (II)) [1].

Цель исследования – изучение возможности ионометрического определения пилокарпина гидрохлорида в лекарственных средствах.

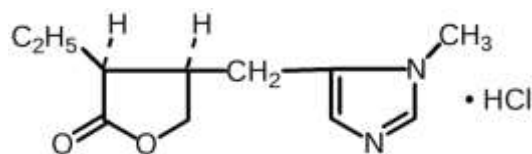
Материалы и методы. В работе применяли реактивы марок х.ч., ч.д.а., а также пилокарпина гидрохлорид – капли глазные (10 мг/мл) (производство АО «ПФК Обновление», Москва). Стандартизацию лекарственного препарата проводили методом Фольгарда.

Для приготовления 0,01 М раствора пилокарпина гидрохлорида в мерную колбу вместимостью 25,0 мл количественно переносили 5,6 мл лекарственного препарата ($C_{исх} = 10$ мг/мл) и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Растворы меньшей концентрации готовили разбавлением исходного раствора дистиллированной водой с учетом соответствующего коэффициента разбавления.

Измерения проводили на микропроцессорном лабораторном потенциометре HI 2211 (HANNA, Германия) с электродной парой, состоящей из вспомогательного хлоридсеребряного и индикаторного электродов. Ионоселективный электрод (ИСЭ) готовили на основе $1 \cdot 10^{-2}$ М нитробензольного раствора тетрафенилбората тетрабутиламмония (ТБАТФБ) по методике [2]. Раствором сравнения служил $1 \cdot 10^{-2}$ М тетрафенилборат натрия (ТФБН). Для отбора растворов применяли одноканальные пипеточные дозаторы Ленпипет Блэк переменного объема. Концентрацию ПГ в анализируемых объектах рассчитывали по формуле метода «ограничивающих» растворов [3] и «аналитных» добавок [4].

Результаты и их обсуждение. Пилокарпина гидрохлорид относится к производным имидазола-пятичленного гетероцикла с двумя гетероатомами азота, находящимися друг от друга в мета-положении. Наличие имидной группы обуславливает кислотные свойства, в 3-ем положении третичный азот придает основные свойства. Пилокарпин гидрохлорид способен переходить в устойчивую солевую форму, содержащую катион

четвертичного аммониевого основания, который можно определить ионометрически:



Поскольку ионометрические измерения следует проводить на фоне БРОИС, поддерживающего постоянную ионную силу раствора, то в работе в качестве него исследованы Na_2SO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 . Экспериментально установлено, что использование веществ, создающих щелочную среду раствора, нецелесообразно, поскольку при $\text{pH} > 7$ происходит раскрытие гетероцикла и изомеризация вещества, что приводит к потере активности.

Наиболее оптимальным является выбор в качестве БРОИС дигидрофосфата натрия. Градуировочные зависимости свидетельствуют о присутствии в исследуемых растворах катиона, что подтверждается соответствующим характером функции $E = f(p(C_i))$. Наиболее удовлетворительные результаты получены на фоне $2,0 \cdot 10^{-3} - 9,1 \cdot 10^{-3}$ М дигидрофосфата натрия: угол наклона градуировочного графика составляет $56 \div 60$ мВ/рС, электродная функция $E = f(p(C_i))$ подчиняется уравнению Нернста в интервале $2 \div 5$ ед. рС, нижний предел обнаружения – $(6 \div 7) \cdot 10^{-6}$ моль/л. Значение рН градуировочных растворов на фоне указанных концентраций NaH_2PO_4 составляет $4,8 \div 5,4$.

Поскольку ИСЭ не являются специфичными, то в работе изучена селективность ионометрического определения пилокарпина гидрохлорида методом «смешанных растворов» при переменной концентрации i -иона и постоянной – постороннего (j) вещества. Так, в составе глазных капель «Фотил форте» присутствуют лимонная кислота, целлюлоза микрокристаллическая, цитрат натрия, тимолола малеат, хлорид бензалкония. Нерастворимая в воде микрокристаллическая целлюлоза удаляется из исследуемого раствора на стадии фильтрования. Экспериментально установлено, что присутствие в глазных каплях лимонной кислоты ($C_i:C_j = 8,9:1$) и цитрата натрия ($C_i:C_j = 1,72:1$) практически не влияет на электродные параметры индикаторного электрода.

Содержание тимолола малеата в глазных каплях таково, что $C_i:C_j = 2,6:1$. Ввиду отсутствия данного вещества в индивидуальном виде, селективность определения пилокарпина гидрохлорида в его присутствии изучена не была. С использованием электронного ресурса Molinspiration [5] проведен расчет коэффициента липофильности ($\log P$) для тимолола малеата и пилокарпина гидрохлорида. Отрицательные значения $\log P$

свидетельствуют о гидрофильности исследуемого вещества, тогда как положительные – о гидрофобных свойствах веществ. Для тимолола малеата $\log P = -1,1$, для пилокарпина гидрохлорида $\log P = -0,24$. Поэтому, учитывая большую гидрофобность ПГ и превышение его количества в лекарственном препарате в 2,6 раза, по сравнению с j-веществом, можно предположить, что тимолола малеат не будет оказывать существенного влияния на электродную функцию.

Бензалкония хлорид (алкилдиметилбензиламмония хлорид) – смесь алкилдиметилбензиламмоний хлоридов, где алкил – радикалы с $C_{10} - C_{18}$ и $C_{12} - C_{14}$. Для алкильного радикала C_{10} : $M = 299,5$ г/моль, тогда $C_i:C_j = 123:1$. Для алкильного радикала C_{18} : $M = 407,5$ г/моль и $C_i:C_j = 167:1$. Рассчитанное значение коэффициента липофильности составило 3,44, что свидетельствует о его значительной гидрофобности. Но, учитывая невысокое содержание хлорида бензалкония в лекарственных препаратах, влияние его на электродную функцию $E = f(p(C_i))$ должно быть минимальным, что и было подтверждено экспериментально.

В качестве реального объекта использованы глазные капли «Фотил форте» (производство «НекстФарма», Финляндия). Исходя из заявленного содержания в препарате, концентрация пилокарпина гидрохлорида должна составлять 0,1634 моль/л. Стандартизация лекарственного препарата производилась методом Фольгарда.

Ход определения содержания пилокарпина гидрохлорида в лекарственном препарате методом «ограничивающих» растворов. В мерную колбу вместимостью 25,0 мл помещали 2,50 мл раствора препарата «Фотил форте», доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Затем отбирали 5,0 мл приготовленного раствора и добавляли 250 мкл 0,1 М NaH_2PO_4 . В качестве градуировочных использовали $1 \cdot 10^{-2}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ М растворы пилокарпина гидрохлорида ($V = 5,0$ мл) с добавлением 250 мкл NaH_2PO_4 . Далее важна последовательность измерения разность потенциалов электродов: сначала в градуировочном растворе меньшей концентрации (E_H), затем в исследуемом (E_X) и далее в градуировочном растворе с большей концентрацией (E_B). Концентрацию пилокарпина гидрохлорида (C_X) рассчитывали по формуле:

$$\lg C_X = \frac{E_B - E_X}{E_B - E_H} \cdot (pC_B - pC_H) - pC_B \quad (1),$$

где pC_B и pC_H – показатели концентраций градуировочных растворов большей и меньшей концентрации.

Ход определения содержания пилокарпина гидрохлорида в лекарственном препарате методом «аналатных» добавок. К 5,00 мл 0,001 М раствора пилокарпина гидрохлорида добавляли 250 мкл 0,1 М NaH_2PO_4 и измеряли разность потенциалов электродов в растворе с известной концентрацией (E_1). Далее к градуировочному раствору приливали 200 мкл

исследуемого раствора и измеряли разность потенциалов электродов (E_2). Фоновая концентрация NaH_2PO_4 в градуировочном и исследуемых растворах постоянная ($4,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л). Расчет содержания ПГ проводили, используя следующие формулы:

$$\Delta E = E_2 - E_1 \quad (2)$$

$$(C_1 + \Delta C) / C_1 = 10^{\Delta E / S} \quad (3)$$

$$\Delta C = C_x \cdot V_x / (V_0 + V_x) \quad (4),$$

где C_1 – концентрация градуировочного раствора, моль/л; C_x – концентрация исследуемого раствора, моль/л; V_0 – объем градуировочного раствора, мл; V_x – объем исследуемого раствора, мл; S – крутизна электродной функции, мВ/рС.

Результаты определения содержания пилокарпина гидрохлорида в лекарственном препарате представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения содержания пилокарпина гидрохлорида в лекарственном препарате «Фотил форте» ($n = 5$, $P = 0,95$)

Найдено пилокарпина гидрохлорида, моль/л					
Метод «ограничивающих» растворов	S_r	Метод «аналатных» добавок	S_r	Потенциометрическое титрование ($n = 3$)	S_r
$0,160 \pm 0,003$	0,02	$0,163 \pm 0,005$	0,03	$0,160 \pm 0,005$	0,02

Очевидно, что найденные значения содержания пилокарпина гидрохлорида в лекарственном препарате соответствуют заявленным. Результаты ионометрического определения пилокарпина гидрохлорида согласуются с данными потенциометрического титрования и совместимы по критерию Фишера ($F_{\text{расч}} = 1$ (метод «ограничивающих» растворов) и $F_{\text{расч}} = 1,5$ (метод «аналатных» добавок)), $F_{\text{расч}} < F_{\text{табл}}$ ($F_{\text{табл}} = 19,3$).

Заключение. Показана возможность определения пилокарпина гидрохлорида с использованием ионоселективного электрода на основе ТФБТБА. В качестве БРОИС наиболее эффективным оказалось использование дигидрофосфата натрия, на фоне которого интервал линейности градуировочного графика составил 2 — 5 ед. рС пилокарпина гидрохлорида. Методика ионометрического определения пилокарпина гидрохлорида применена для анализа глазных капель «Фотил форте». Относительное стандартное отклонение не превышает 0,03.

Список литературы

1. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие / В. Г. Беликов. – 4-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 616 с.
2. Гурьев, И. А. Проточно-инжекционное определение некоторых азотсодержащих лекарственных препаратов // И. А. Гурьев, Л. Ф. Зюзина, А. А. Шабарин // Журнал аналитической химии. - 1998. - Т. 53. № 10. - С. 1098-1102.

3. Матюшкина, Ю. И. Ионметрическое определение железа (III) в овощах / Ю. И. Матюшкина, А. А. Шабарин, О. П. Лазарева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2016. - Т. 59. № 3. - С. 22-25.

4. Камман, К. Работа с ионоселективными электродами / К. Камман. - М.: Мир, 1980. - 288 с.

5. Molinspiration: национальный цифровой ресурс : сайт. – Словакия, 1986. – URL: <https://www.molinspiration.com> (дата обращения: 15.05.2022).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-326-329

УДК 547.853

Корреляционная ЯМР спектроскопия в идентификации тиетанилпроизводных пиримидина

Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Виноградова Ю.И., Хузин Д.Р.
e-mail: chemistry@bashgmu.ru

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: изучены ЯМР-спектры образцов тиетанилсодержащих производных 6-хлорурацила и 6-метил-2-метилтиоурацила, установлено направление тиетанилирования производных урацила.

Ключевые слова: тиетан, пиримидин, спектроскопия

Введение. Спектральные методы исследования, применяемые уже около полувека, позволяют наиболее быстро и эффективно решать задачи, связанные с установлением строения и идентификации органических соединений. В настоящее время в ЯМР спектроскопии произошли серьезные качественные изменения: так разработаны сложные многоимпульсные методики и двухмерное представление спектральных данных [1]. Корреляционная спектроскопия - 2D-ЯМР позволяет полностью подтвердить структуру соединений и предложить методы определения подлинности [2].

Цель исследования – интерпретация спектров 2D-экспериментов тиетанилпроизводных пиримидина для разработки методов их идентификации.

Материалы и методы. Объектом исследования служили опытные образцы тиетанилсодержащих 6-хлорурацила и 6-метил-2-метилтиоурацила.

Спектры зарегистрированы на приборе «Bruker» Avance III (Германия): ЯМР ^1H - с рабочей частотой 500 МГц, ЯМР ^{13}C - с рабочей частотой 125,5 МГц, ЯМР ^{15}N - с рабочей частотой 50,58 МГц. Химические сдвиги в спектрах приведены относительно остаточных сигналов протонов растворителя диметилсульфоксида ($\text{DMCO-}d_6$).

Результаты и обсуждение. С целью получения нового ряда производных пиримидина нами введен в молекулу урацила серосодержащий фармакофор, что позволяет предполагать расширение спектра полезной фармакологической активности новых производных. Одним из методов синтеза производных тиетана является тиран-тиетановая перегруппировка. Однако при алкилировании урацилов возможно как *N*-алкилирование, так и *O*-алкилирование пиримидинового цикла.

Анализ спектров 2D-экспериментов 3-(тиетан-3-ил)-6-хлорурацила показал, что при тиетанилировании 6-хлорурацила образуется *N*¹-тиетанилпроизводное. В спектре ¹H-¹⁵N HSQC наблюдается прямое ССВ между протоном с химическим сдвигом δ_H 11,66 м.д. и атомом азота N³ с характерным для N³ с химическим сдвигом δ_N 157,95 м.д. (рисунок 1). Сигналы протонов группы S(CH₂)₂ тиетанового цикла и амидного протона N³H в спектре ¹H-¹⁵N HMBC коррелируют с сигналом атома азота N¹. В спектре ¹H-¹³C HMBC сигнал тиетанового протона NCH дает корреляцию с сигналами атомов углерода C² и C⁶ пиримидинового цикла, а сигнал амидного протона N³H с сигналом карбамидного углерода C⁴ (рисунок 1).

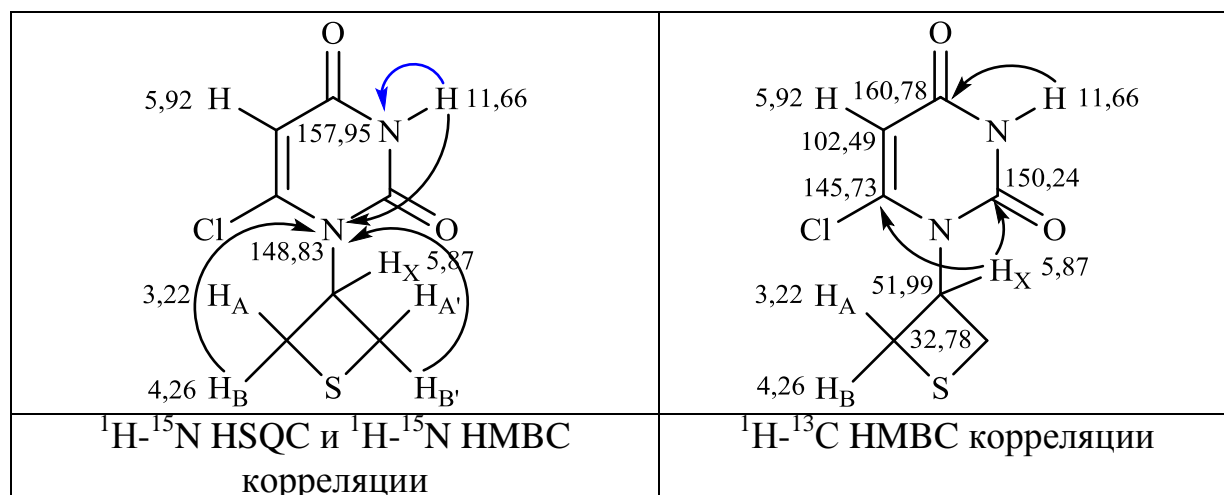


Рисунок 1 – Гетероядерные корреляции в 2D спектрах 3-(тиетан-3-ил)-6-хлорурацила

При анализе спектров 2D-экспериментов продукта взаимодействия 6-метил-2-метилтиоурацила с 2-хлорметилтиираном установлено, что образуется смесь *O*⁴- и *N*³-тиетанилпроизводных с преобладанием *O*-изомера в соотношении 4:1 [3]. Полученные продукты разделены перекристаллизацией.

Отсутствие корреляции между сигналами протонов тиетана S(CH₂)₂ и атомами азота N¹, N³ (δ_N 266,98 м.д.) (рисунок 2) и присутствие корреляции между протоном OCH тиетанового фрагмента и атомом углерода в 4-м положении (δ_C 167,45 м.д.) (рисунок 2) подтверждает, что произошло образование *O*-тиетанилпроизводного.

Отнесение сигналов атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C сделано с помощью методов корреляционной ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопии (рисунок 2).

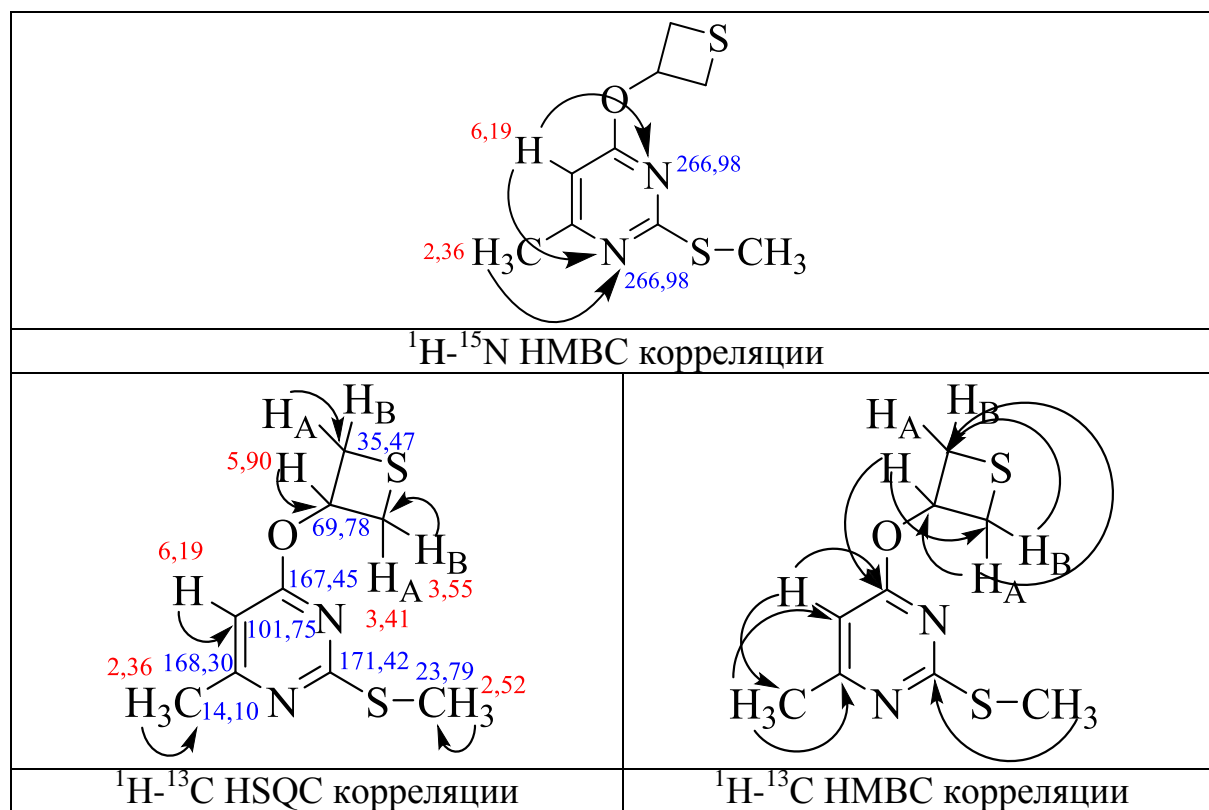


Рисунок 2 – Гетероядерные корреляции в 2D спектрах 4-(тиетан-3-ил)-6-метил-2-метилтиоурацила (значения сигналов протонов и атомов углерода на схемах совпадают)

Заключение. В результате интерпретации 2D-ЯМР спектров 6-хлорурацила и 6-метил-2-тиоурацила, содержащих тиетановый цикл, предложено использование методов спектроскопии ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и ЯМР ^{15}N наряду с 2D-ЯМР методами для подтверждения их структуры, которые позволяют также определить направление тиетанилирования производных урацила.

Список литературы

1. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2011. – 557 с.
2. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе / С.В. Моисеев, В.И. Крылов, Н.Е. Кузьмина, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – С. 53-57.

3. Томашевский, А. А. Взаимодействие (α -галогеноалкил)тиранов с нуклеофильными реагентами III. Реакции (α -хлоралкил)тиранов и эпигалогенгидринов с фенолами / А. А. Томашевский, В. В. Соколов, А. А. Потехин // ЖОрХ – 2003. – Т. 39. – С. 249- 257.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-329-333

УДК 581.8/582.52

Анатомическое строение листа майника двулистного

Морозова К.В.

e-mail: mkv25@bk.ru

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Проведено анатомическое исследование листьев майника двулистного (*Maianthemum bifolium* (L.) F. W. Schmidt) из семейства Ландышевые (*Convallariaceae*) в период цветения растений в лесных сообществах на территории Карелии. Выявлены анатомические диагностические признаки лекарственного сырья – клетки верхнего и нижнего эпидермиса с извилистыми стенками, край листа с сосочковидными выростами, аномоцитные устьица и простые одноклеточные волоски на нижней стороне листа, черешок опушен простыми одноклеточными волосками, на верхней стороне желобчатый.

Ключевые слова: *Maianthemum bifolium*, анатомическое строение, лист

Введение. Майник двулистный (*Maianthemum bifolium* (L.) F. W. Schmidt) из семейства Ландышевые (*Convallariaceae*) широко встречается в травяно-кустарничковом ярусе в еловых, сосновых, реже в смешанных и лиственных лесах таежной зоны [1, 2, 3]. Этот потенциально ресурсный вид издавна применяется в народной медицине [4]. Отвар травы растений *Maianthemum bifolium* оказывает кардиотоническое, противовоспалительное, жаропонижающее, мочегонное, вяжущее, антигельминтное действие [5, 6, 7].

Цель исследования – изучение анатомического строения листа майника двулистного как перспективного лекарственного растения.

Материалы и методы. Сбор полностью сформированных листьев проводили в период цветения растений в лесных сообществах на территории Карелии. Исследование выполняли на сухом растительном материале согласно общей фармакопейной статьи 1.5.3.0003.15 ГФ XIII издания «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [8]. Препараты с поверхности листа изучали с помощью светового микроскопа МИКМЕД–6 (ЛОМО, Россия) с увеличением

объективов 4^x, 10^x. Поперечные срезы делали вручную лезвием бритвы из листьев, фиксированных в системе этанол-глицерин-вода в соотношении (1:1:1). Фотографии выполнены автором и отредактированы в программе Adobe Photoshop CS Version 8.0.

Результаты исследования. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса листа майника двулистного с извилистыми боковыми стенками. Устьица расположены на нижней стороне листовой пластинки, аномоцитного типа с 4–5 околоустьичными клетками, которые не отличаются по форме и размерам от клеток покровной ткани (рисунок 1). По краю листовой пластинки формируются сосочковидные выросты (рисунок 2). Нижняя сторона листа и особенно черешок опушены длинными простыми одноклеточными волосками (рисунок 3).



Рисунок 1 – Фрагмент нижнего эпидермиса листовой пластинки с устьицами (увеличение 10^x)



Рисунок 2 – Фрагмент верхней стороны листовой пластинки с сосочковидными выростами (увеличение 4^x)



Рисунок 3 – Фрагмент нижней стороны листовой пластинки с простыми волосками (увеличение 10^{\times})

На поперечном срезе листовой пластинки видны крупные клетки верхнего эпидермиса удлинённо-овальной, округлой и прямоугольной формы, более мелкие клетки нижнего эпидермиса округлой и удлинённо-овальной формы (рисунок 4). Центральная часть листа сформирована округлыми и удлинённо-овальными клетками мезофилла разного размера, между которыми имеются межклетники. В жилках листовой пластинки расположены закрытые коллатеральные проводящие пучки.

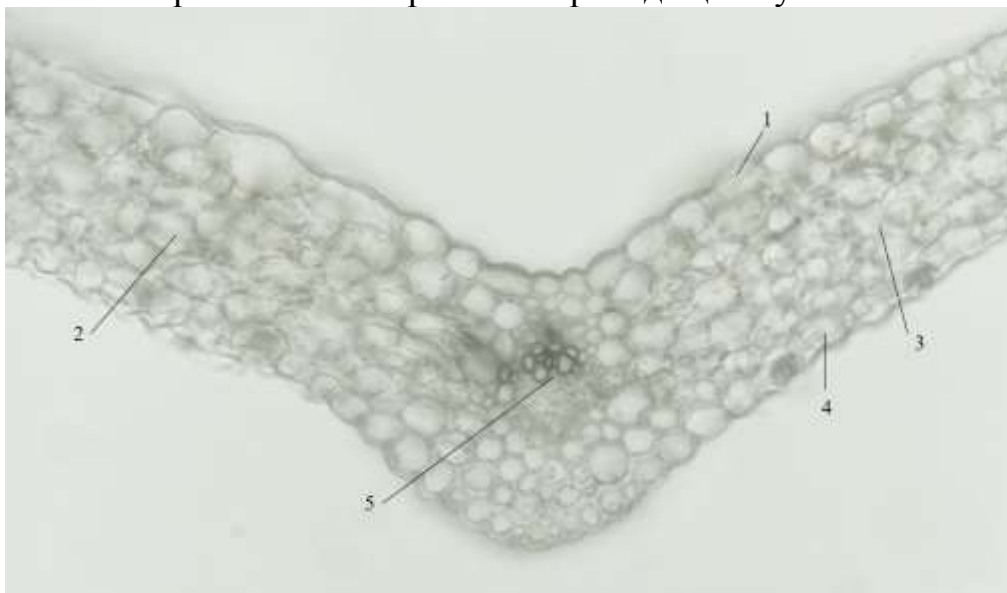


Рисунок 4 – Фрагмент поперечного среза листовой пластинки через главную жилку (увеличение 10^{\times}): 1 – верхний эпидермис, 2 – мезофилл, 3 – межклетник, 4 – нижний эпидермис, 5 – проводящий пучок

Черешок листа на верхней стороне желобчатый, покрыт однослойным эпидермисом, состоящим из клеток округлой формы с толстыми стенками (рисунок 5).

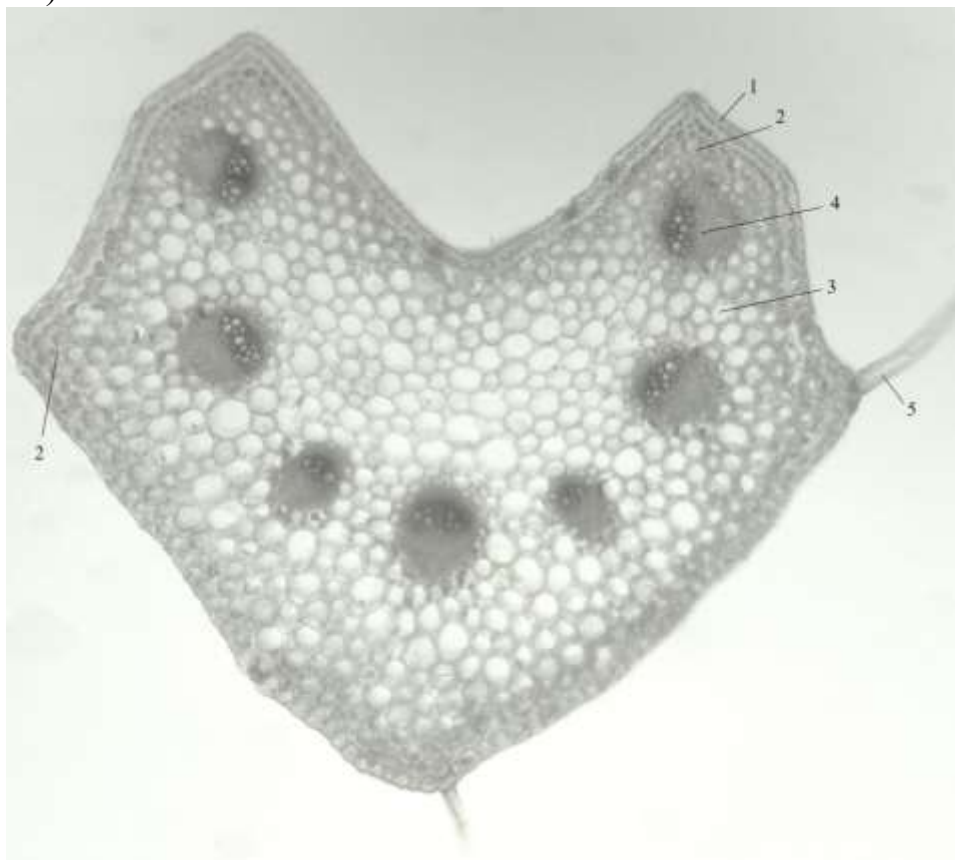


Рисунок 5 – Поперечный срез черешка листа (увеличение 10^x): 1 – эпидермис, 2 – колленхима, 3 – паренхима, 4 – проводящий пучок, 5 – фрагмент простого волоска

Под эпидермисом в ребрах формируется механическая ткань колленхима, а склеренхима расположена в сосудистых пучках. Основной объем черешка составляет паренхима из округлых клеток разного диаметра с 7 закрытыми коллатеральными проводящими пучками.

Заключение. Проведено исследование анатомического строения листьев майника двулистного в период цветения растений. Выявлены анатомические диагностические признаки листовой пластинки и черешка, которые можно рекомендовать при выполнении микроскопического анализа сырья этого потенциально ресурсного вида, применяемого в народной медицине.

Список литературы

1. Кравченко, А. В. Конспект флоры Карелии / А. В. Кравченко. – Петрозаводск: КНЦ РАН, 2007. – 403 с.
2. Леонова, Н. Б. Эколого-ценотические позиции *Maianthemum bifolium* (L.) F.W. Schmidt и *Linnaea borealis* L. на северной периферии

ареала / Н. Б. Леонова, И. Н. Горяинова // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2018. – № 43. – С. 89–110.

3. Сулейманова, В. Н. Экологические особенности некоторых видов семейства Ландышевые (*Convallariaceae*) в условиях Кировской области / В. Н. Сулейманова, Т. Л. Егошина // Самарский научный вестник. – 2019. – Т. 8. – № 4 (29). – С. 89–93.

4. Некрасова, Д. О. Определение ресурсного потенциала и некоторых числовых показателей майника двулистного / Д. О. Некрасова, Д. В. Заяц // Вопросы естествознания. – 2016. – № 1 (9). – С. 37–43.

5. Алеутский, Н. Н. Северная кладовая целебных трав / Н. Н. Алеутский, В. И. Кашин. – Архангельск: Изд-во «Правда Севера», 1998. – 414 с.

6. Астрологова, Л. Е. Лекарственные растения Севера / Л. Е. Астрологова, П. А. Феклистов. – Архангельск: Изд-во АГТУ, 2002. – 156 с.

7. Сулейманова, В. Н. Эколого-биологическая характеристика ценопопуляций *Maianthemum bifolium* (L.) F. W. Schmidt в условиях южной тайги и подзоны хвойно-широколиственных лесов / В. Н. Сулейманова, Т. Л. Егошина, М. М. Ишмуратова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – № 9 (91). – С. 142–147.

8. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. XIII изд. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-5-3-0003-15-tehnika-mikroskopicheskogo-i-mikrohimicheskogo-issledovaniya-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennyh-rastitelnyh-preparatov/>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-333-337

УДК 615.322

**Идентификация кверцетина и его гликозида рутина в траве солодки
голой методом ВЭЖХ**

Недилько О.В., Яницкая А.В., Гришанин Г.В.

e-mail: letneva@list.ru

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью проведенного исследования являлось выделение и идентификация соединений флавоноидной природы в надземной части солодки голой методом ВЭЖХ. В работе приведены хроматограммы спиртовых извлечений, полученных из травы лекарственного растения, на которых наблюдаются пики, соответствующие стандартным образцам кверцетина и рутина. При этом отмечено доминирование последнего, что может быть использовано при разработке методики количественного определения флавоноидов в данном растительном сырье.

Ключевые слова: солодка голая, надземная часть, флавоноиды, ВЭЖХ.

Введение. В настоящее время растет интерес в области изучения надземной части солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) как перспективного источника отдельных групп биологически активных веществ. В зеленых частях лекарственного растения накапливаются аминокислоты [1], тритерпеновые сапонины [2], дубильные вещества [3], флавоноиды [2, 4], а также другие продукты вторичного метаболизма.

Следует отметить значительное содержание в траве солодки голой соединений флавоноидной природы, которые обладают высокой биологической активностью и вносят важный вклад в формирование фармакологического действия данного растительного сырья. В частности, антибактериальное и противовоспалительное действие травы солодки голой связано с содержанием в ней пиноцембрина [5]. Однако наиболее распространенными являются флавоноиды, относящиеся к группе флавонолов. Примером могут служить кверцетин и его гликозид (кверцетин-3-О-рутинозид) рутин, встречающиеся во многих видах растений.

Цель исследования – идентификация таких соединений флавоноидной природы, как кверцетина и рутина в траве солодки голой методом ВЭЖХ.

Материалы и методы

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu (Япония).

Предварительно готовили спиртовые извлечения из надземной части солодки голой. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый концентрацией 50%, 70% и 95%. Для этого 3,0 (точная навеска) измельченного до 1 мм растительного сырья помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл спирта этилового соответствующей концентрации. Колбу с содержимым взвешивали с погрешностью $\pm 0,01$ и присоединяли к обратному холодильнику. Экстракцию проводили в течение 1 часа на водяной бане. Затем колбу с содержимым охлаждали, доводили массу до первоначальной, спиртом этиловым концентрацией, используемой при экстракции. Полученный экстракт отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). Перед введением в колонку готовили десятикратное разведение раствора А (раствор В). 20 мкл раствора В вносили в петлю хроматографа.

Хроматографирование вели в следующих условиях: хроматографическая колонка Supelco Analytical C18 (4,6 мм×15 см), размер частиц 5 мкм, элюент – смесь 0,1% муравьиной кислоты и ацетонитрила 50:50 (v/v), температура колонки 30°C, скорость потока 1 мл/мин, время записи 5 минут. Детектирование проводили при длине волны 205 нм.

В качестве свидетелей использовали стандартные образцы рутина и кверцетина (HPLC) (Sigma, США). Около 20-25 мг (точная навеска) каждого стандартного образца растворяли в спирте этиловом 95% (концентрация 1000 мкг/мл). Затем по 200 мкл приготовленных растворов объединяли и хроматографировали в тех же условиях.

Результаты и их обсуждение

При длине волны 205 нм на хроматограммах полученных из надземной части солодки голой спиртовых извлечений наблюдались 2 интенсивных пика (рис. 1). Данные пики 1 и 2 (рис. 1) соответствовали стандартным образцам рутина и кверцетина, так как совпадали по спектрам и времени их удерживания ($1,45 \pm 0,11$ мин – рутин и $2,08 \pm 0,15$ мин – кверцетин) (рис. 2).

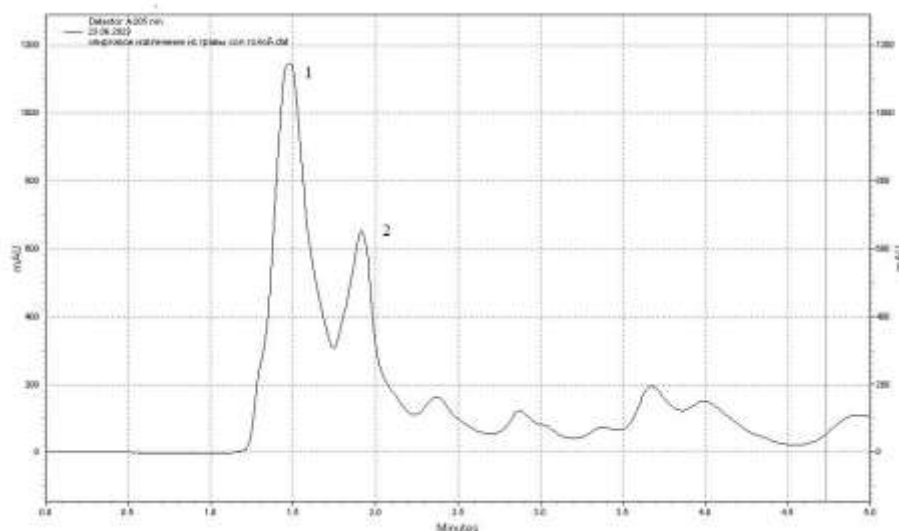


Рисунок 1 – Хроматограмма спиртового извлечения из травы солодки голой: 1 – рутин; 2 – кверцетин

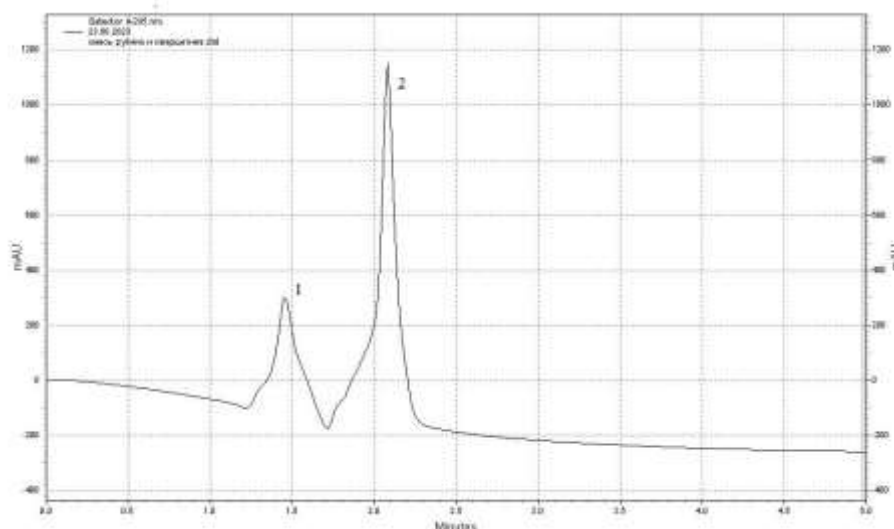


Рисунок 2 – Хроматограмма смеси стандартных образцов рутина (1) и кверцетина (2)

При этом площадь пика рутина составляла более 70% от суммы площади всех зарегистрированных на хроматограмме пиков, что указывает на доминирование данного соединения среди флавоноидов в спиртовом извлечении из надземной части солодки голой. На долю площади пика кверцетина приходилось чуть более 20% площади всех пиков.

Доминирование пика рутина прослеживалось на всех хроматограммах спиртовых извлечений из исследуемого растительного сырья независимо от концентрации используемого экстрагента. Однако наибольшее значение его площади соответствовало извлечениям, полученным с помощью 70% спирта этилового.

Заключение

Таким образом, с помощью метода ВЭЖХ в надземной части солодки голой были идентифицированы такие соединения флавоноидной природы, как кверцетин и рутин. При этом соответствующие пики последнего доминировали на всех хроматограммах полученных спиртовых извлечений из травы лекарственного растения. Это позволяет решить проблему стандартизации данного растительного объекта и использовать рутин в качестве стандартного образца при разработке методики количественного определения данной целевой группы биологически активных соединений, в частности методом дифференциальной спектрофотометрии.

Список литературы

1. Недилько, О. В. Изучение аминокислотного состава надземной и подземной частей солодки голой /О. В.Недилько, А. В. Яницкая //Химия растительного сырья. – 2020. – №. 1. – С. 251-256.
2. Толстиков, Г. А. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине/ Г. А. Толстиков и др. – Новосибирск, 2006. – 312 с.
3. Демидова, В. В. Идентификация и количественное определение дубильных веществ в надземной части *Glycyrrhizae glabra* L., произрастающей в Волгоградской области/В. В. Демидова, С. И. Дьячков// Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2020. – С. 260-261.
4. Недилько, О. В. Идентификация и количественное определение флавоноидов в надземной части солодки голой/О. В. Недилько, В. В. Страхов, В. В. Демидова // Сборник трудов Седьмой научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения». – 2019. С. 254-258.
5. Маматханова, М. А. Изучение надземной части *Glycyrrhiza glabra* в качестве перспективного сырья для производства препаратов на основе флавоноидов/М. А. Маматханова, Б. А. Абдурахманов, Б. А. Нигматуллаев,

Г. Б. Сотимов, Р. М. Халилов, А. У. Маматханов //Химия растительного сырья. – 2016. – № 1. – С. 171-176.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-337-340

УДК 615.451.322

Изучение состава пигментов в листьях ольхи серой (*Alnus incana* Moench.) и черной (*Alnus glutinosa* Gaerth.)

Нестеров Г.В.

georgenesterov@mail.ru

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Аннотация: В ГФ РФ включены соплодия ольхи, заготавливаемые от растений ольха серая (*Alnus incana* Moench.) и черная (*Alnus glutinosa* Gaerth.), используемые в качестве вяжущего средства, что обусловлено высоким содержанием в сырье дубильных веществ. Учитывая современную тенденцию изучения состава биологически активных веществ в неиспользуемых на сегодняшний день частях лекарственных растений, авторами проведен фитохимический анализ пигментов гидрофобной природы в листьях ольхи серой, черной и видовой смеси сырья. Методом тонкослойной хроматографии выявлено наличие во всех анализируемых образцах хлорофиллов и каротиноидов. Проведена количественная оценка содержания экстрактивных веществ, извлекаемых хлороформом, суммарного содержания хлорофиллов и каротиноидов и показана перспективность использования листьев ольхи фармакопейных видов для выделения растительных пигментов.

Ключевые слова: листья ольхи, ольха серая, ольха черная, хлорофиллы, каротиноиды, УФ-спектрофотометрия.

Введение. Анализ научной литературы позволяет выявить тенденцию роста исследований нетрадиционных видов сырья, заготавливаемых как от растений, используемых в медицинской практике, так и пищевых. Было установлено наличие выраженного антибактериального действия у листьев яблони лесной, превышающее аналогичные показатели плодов данного растения [1,2], показана возможность использования листьев дуба наряду с корой, эффективность травы кровохлебки [3], выявлено количественное соответствие содержания арбутина в плодах и листьях груши [4]. Внимание исследований привлекло также изучение состава биологически активных веществ и возможностей фармакологического действия листьев ольхи фармакопейных видов, введение которых в фармацевтическую практику РФ позволит расширить ассортимент лекарственного растительного сырья, а

также позволит осуществлять заготовку более щадящим методом. Следует отметить, что большинство публикаций, посвященных анализу состава биологически активных веществ листьев ольхи характеризуют гидрофильную фракцию сырья [5], а оценка веществ гидрофобной природы практически отсутствует в научной литературе.

Учитывая вышеизложенное **целью** нашей работы является проведение качественного анализа пигментов листьев ольхи и количественная оценка содержания в данном сырье хлорофилла.

Материалы и методы. Объектом исследования служили листья ольхи серой и черной, заготовленные от дикорастущих растений, произрастающих в экологически чистых районах Московской и Тверской областей, высушенные методом воздушно-теневого сушки. Идентификацию пигментов в исследуемых листьях осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Merck G-60-TLC. Пробоподготовка сырья для проведения анализа включала экстракцию фракции пигментов экстракционной смесью спирт этиловый-ацетон(3:1). В качестве элюирующей смеси для идентификации хлорофилла использовали хлороформ-спирт этиловый (19:1), для идентификации каротиноидов- н-гексан- бензол (29:1).

Оценку содержания экстрактивных веществ извлекаемых хлороформом проводили методом однократной экстракции в соответствии с требованиями ГФ РФ. Количественное содержание пигментов оценивали методом УФ-спектрометрии. Для определения количественного содержания хлорофилла А 1,5 г измельченных листьев ольхи трижды экстрагировали спиртом этиловым 96% на водяной бане с обратным холодильником. Каждая экстракция осуществлялась в течение 30 минут, после чего полученные извлечения объединяли и фильтровали в мерную колбу емкостью 100 мл, доводя общий объем до метки спиртом этиловым 96%. Измерение оптической плотности извлечений осуществляли при длине волны 660 нм. Для количественной оценки суммарного содержания каротиноидов в пересчете на в-каротин аналитическую пробу сырья (около 1,0 гр. точная навеска) помещали в коническую колбу с притертой пробкой заливали 30 мл гексана и настаивали при перемешивании в течение часа. Экстракцию осуществляли в двух повторностях, объединив и профильтровав полученные извлечения. Измерение оптической плотности проводили при 450 нм, используя в качестве раствора сравнения гексан.

Результаты и их обсуждение:

В ходе проведения анализа методом в извлечении из листьев ольхи серой, черной и видовой смеси выявлено наличие трех пятен, имеющих в видимом цвете серо-зеленую, а в УФ-свете красно-оранжевую окраску, значение R_f наиболее интенсивно окрашенного пятна совпадало с R_f хлорофилла А. Каротиноиды идентифицировали по оранжевой окраске зон

в видимом свете, после обработки хроматограмм детектирующим реагентом - 6% раствором хлорида сурьмы зоны адсорбции, соответствующие каротиноидам приобретали темно-синюю окраску. Хроматографирование проводили в присутствии «свидетелей» каротиноидов корнеплода моркови. Значение $R_f=0,85$ доминирующих пятен в исследуемых извлечениях и извлечении из корнеплода моркови совпало.

Результаты количественного определения экстрактивных веществ извлекаемых хлороформом, а также УФ- спектрометрического определения суммарного содержания хлорофиллов и каротиноидов представлены в таблице.

«Таблица 1 - Количественное содержание экстрактивных веществ, извлекаемых хлороформом, каротиноидов и хлорофилла в листьях ольхи»

Исследуемое сырье	Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых хлороформом, %	Содержание хлорофилла, мг% на абсолютно сухое сырье	Содержание каротиноидов, мг% на абсолютно сухое сырье
Листья ольхи серой	12,4	24,7	5,7
Листья ольхи черной	10,9	28,3	4,9
Смесь сырья	11,3	25,6	5,2

Анализ данных таблицы показывает наличие веществ гидрофобной природы в листьях ольхи серой и черной в количестве 10,9-12,4% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Листья ольхи содержат также жирорастворимые пигменты-хлорофиллы и каротиноиды и могут рассматриваться как дополнительный источник получения данных веществ.

Заключение: В ходе исследования листьев ольхи серой и черной было определено содержание экстрактивных веществ извлекаемых хлороформом составившее 10,9-12,4%. Определено суммарное содержание хлорофиллов, составившее 24,7-28,3% и каротиноидов 4,9-5,7%.

Список литературы

1. Нестерова, Н.В. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной [Текст] / Н.В. Нестерова, И.А. Самылина, Бобкова Н.В., Кузьменко А.Н., И.И. Краснюк (мл.) // Вестник московского университета. серия 2: химия ИФ. – 2019. – Т. 60. – № 1. – С.60-64.

2. Nesterova N.V., Samylina I.A., Kuzmenko A.N., Kuzmenko I.A., Krasnyuk I.I., Evgrafov A.A. Quantitative determination of arbutin in *malus sylvestris* leaves by high-performance liquid chromatography. Moscow University Chemistry Bulletin. 2019. T. 74. № 1. С. 42-45.

3. Н.В. Нестерова Н.В., Магомедова М.У. Определение некоторых показателей качества листьев кровохлебки лекарственной (*sanguisórgba*

officinális 1.) // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023;25(1):112-117. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-112-117>

4. Досаева А.Н., Нестерова Н.В. Оценка некоторых показателей качества и перспектив использования в медицине плодов груши разных сортов. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. № 1. С. 5-10.

5. Нестеров, Г.В. Идентификация и количественное определение тритерпеновых сапонинов в соплодиях и листьях ольхи различных видов [Текст] / Г.В. Нестеров, Т.М. Литвинова, В.М. Матвеев, Н.В. Нестерова, Ф.Ш. Сулейманова // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2022.- № 1(63)- С. 76-82

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-340-345

УДК 615.322:574.24

Изучение особенностей накопления эфирных масел в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Ростовской области на примере трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного

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

u.a.selivanova@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью работы являлось изучение особенностей количественного содержания и качественного состава эфирных масел в лекарственном растительном сырье, заготовленном в синантропной флоре Ростовской области. Было выбрано 14 точек заготовки трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного. Все заготовленные образцы были признаны доброкачественными по количественному содержанию в них эфирного масла. По качественному составу заготовленные образцы значительно отличаются, однако во всех исследуемых образцах ЛРС отмечается преобладание доли монотерпеновых соединений над сесквитерпеновыми. Самый высокий показатель содержания монотерпеновых соединений отмечен в зонах контроля, а на урбанизированных территориях отмечается увеличение содержания сесквитерпеновых соединений.

Ключевые слова: Ростовская область, эфирные масла, полынь горькая, тысячелистник обыкновенный.

Введение. Большинство эксплуатируемых ресурсов дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека, на доступных в транспортном отношении территориях [1]. Ростовская область является одним из крупнейших субъектов Южного федерального округа, а экономика Морозовского района представлена предприятиями промышленности, сельского хозяйства,

железнодорожного транспорта и связи, строительства и торговли. Также на территории региона, в том числе Морозовского района, заготавливается порядка 50 видов лекарственных растений из 23 семейств, что делает актуальным изучение влияния места произрастания на особенности накопления биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье [2]. Эфирные масла относятся к группе биологически активных веществ, крайне чувствительных к ряду абиотических и антропогенных факторов. К основным факторам, способным повлиять на накопление и состав эфирного масла относятся фенологическая фаза растения, климатические условия произрастания, освещение, влажность, качество почвы, в том числе минеральный состав и загрязненность экотоксикантами [3,4].

Цель исследования - изучение особенностей количественного содержания и качественного состава эфирных масел лекарственного растительного сырья синантропной флоры Ростовской области.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись травы полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, заготовленные в урбоценозах Морозовского района Ростовской области. Для проведения исследования нами было выбрано несколько точек заготовки сырья: на расстоянии от 1 до 300 метров (с шагом в 100 метров) от Северо-Кавказской железной дороги, автомагистрали с оживленным движением и проселочной дороги с неоживленным движением. Также заготовку сырья проводили на расстоянии 700-800 метров от сельскохозяйственного промышленного предприятия «Астон» и для сравнения были выбраны контрольные территории, которые находятся в значительной удаленности от источников антропогенного воздействия и являются чистыми с экологической точки зрения.

Результаты и их обсуждение. Все проанализированные образцы лекарственного растительного сырья признаны доброкачественным по содержанию эфирного масла. На графиках представлены значения по количественному содержанию эфирного масла в исследуемых образцах трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного.

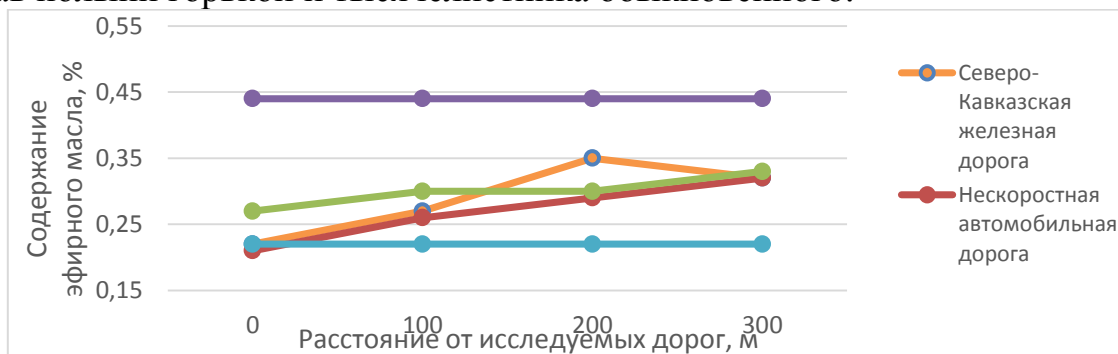


Рисунок 1 - Количественное содержание эфирного масла в траве полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.)

Содержание эфирного масла в траве полыни горькой варьировало в пределах от 0,21% до 0,44%. Для образца, заготовленного на контрольной территории, можно отметить самое высокое содержание эфирного масла, которое в 2 раза превышало нижний показатель, установленный ФС (0,44%). Минимальное количество эфирного масла (0,21%) отмечено в образце, собранном вдоль нескоростной проселочной дороги, а также рядом с сельскохозяйственным предприятием (0,22%).

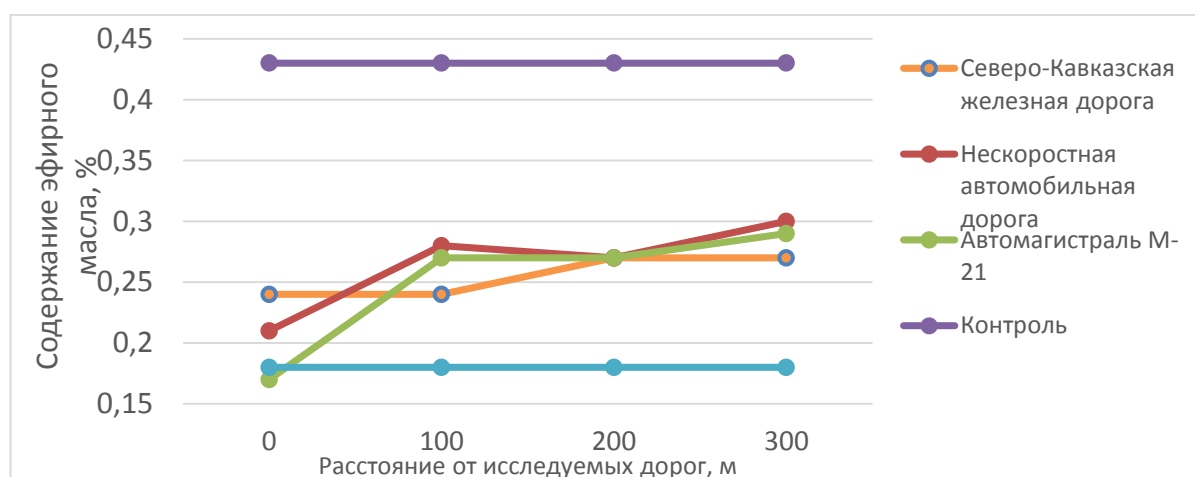


Рисунок 2 - Количественное содержание эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.)

Аналогично траве полыни горькой, самый высокий показатель отмечен в образце травы тысячелистника обыкновенного, заготовленном на контрольной территории, лишенной антропогенного воздействия (0,43%). Самый низкий показатель наблюдается в сырье, заготовленном близ автомагистрали с оживленным движением транспорта (0,17%) и вблизи сельскохозяйственного предприятия (0,18%).

По полученным результатам можно сделать вывод, что на контрольной территории, лишенной антропогенного воздействия, количественное содержание эфирного масла является максимальным, так как влияние окружающих экологически неблагоприятных факторов на лекарственное растительное сырье минимально.

Сравнивая полученные показатели, было выявлено, что на экологически чистых территориях Воронежской области (Воронежский государственный заповедник) содержание эфирных масел является максимальным, так же, как и на контрольных территориях Ростовской области и составляет 1,85%, что примерно в 4 раза больше максимального показателя по Ростовской области. Наблюдается максимальная разница в показателях двух регионов по содержанию эфирного масла в траве полыни горькой, заготовленной вблизи промышленных предприятий: в

Воронежской области содержание исследуемого показателя в 6 раз выше значений по Ростовской области [5,6]. В связи с этим можно предположить, что в накоплении эфирного масла играют роль региональные особенности произрастания сырья. Так как в Ростовской области преобладает степная природная зона, ЛРС подвержено солнечной радиации, вследствие чего происходит интенсивное испарение эфирных масел, что приводит к их снижению в ЛРС.

Для определения качественного состава эфирных масел травы полыни горькой и тысячелистника обыкновенного был проведен хромато-масс-спектрометрический анализ.

Качественный состав эфирных масел трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного в основном представлен монотерпеновыми и сесквитерпеновыми соединениями. Всего было идентифицировано 53 соединения в эфирном масле травы полыни горькой, из которых 95% являлись соединениями терпенов и 5% имели иную органическую структуру. Из данных соединений на долю монотерпеновых приходится 64%, а на долю сесквитерпеновых – 31%.

Во всех образцах травы полыни горькой наблюдается высокое содержание β -мирцена и кариофиллена. Также в образцах травы полыни горькой был обнаружен трис-(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфат, известный как стабилизатор в полимерах, обладающий антиоксидантными свойствами. Это соединение является активным загрязнителем атмосферы, которое при УФ-излучении и нагревании испаряется в воздух.

В эфирном масле травы тысячелистника обыкновенного всего идентифицировано 37 соединений, из которых, в отличие от травы полыни горькой, 52% сесквитерпеновых и 40% монотерпеновых соединений. В каждом из образцов состав и количество идентифицированных компонентов очень вариабельно.

Во всех исследуемых образцах трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного отмечается преобладание доли монотерпеновых соединений над сесквитерпеновыми. Самый высокий показатель содержания монотерпеновых соединений отмечен в зонах контроля (экологически чистых зонах), а на урбанизированных территориях отмечается увеличение содержания сесквитерпеновых соединений. Это может быть связано с повышенной кислотностью почв, что повышает образование сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах по ацетатно-мевалонатному пути биосинтеза. Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 - Особенности компонентного состава эфирных масел травы полыни горькой синантропной флоры Ростовской области

Территория заготовки	Чистая местность	Железная дорога 0 м	Железная дорога 200 м	Трасса 0 м	Трасса 200 м	Проселочная дорога 0 м	Проселочная дорога 100 м
Монотерпены, %	79,7	78,3	78,5	72,9	73,1	63,6	65,7
Сесквитерпены, %	18,7	19,1	19,1	24,6	23,5	32,6	30,9
Прочие вещества органической природы, %	1,6	2,6	2,4	2,5	3,4	3,8	3,4
Соотношение монотерпенов к сесквитерпенам	4:1	4:1	4:1	3:1	3:1	2:1	2:1

Таблица 2 - Особенности компонентного состава эфирных масел травы тысячелистника обыкновенного синантропной флоры Ростовской области

Территория заготовки	Чистая местность	Трасса 100 м	Трасса 200 м	Железная дорога 100 м	Железная дорога 200 м
Монотерпены, %	88	78,2	73,8	80	76,7
Сесквитерпены, %	12	21,8	19,9	19,5	18,4
Прочие вещества органической природы, %	-	-	6,3	0,5	4,9
Соотношение монотерпенов к сесквитерпенам	7:1	4:1	4:1	4:1	4:1

Заключение. Важным повреждающим фактором, оказывающим влияние на накопление эфирного масла, является загрязненность окружающей среды и почвы экотоксикантами. Они способны кумулироваться в растениях и воздействовать на процесс вторичного метаболизма терпеновых соединений, увеличивая содержание сесквитерпеновых соединений. На исследуемых территориях заготовки образцов травы тысячелистника обыкновенного и травы полыни горькой, где соотношение монотерпенов к сесквитерпенам составляет 2:1, может быть отмечена избыточная кислотность почв, что повышает образование сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах по ацетатно-малонатному пути биосинтеза.

Список литературы

1. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой полыни горькой, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области / Н.А. Дьякова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин, Е.А. Бобина, Л.А. Шишорина, Л.А. Великанова // Вопросы

биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. - № 7. – С. 15-21.

2. Бокий, Г.В. Лекарственная флора г. Ростова-на-Дону // Достижения науки и образования. – 2017. - № 7. – С. 5-6.

3. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления эфирного масла в лекарственных растениях различных экологических условий произрастания / Н.А. Дьякова, И.М. Коренская, А.А. Костылева, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №2. – с. 207-214.

4. Дьякова Н.А. Особенности накопления эфирного масла травой полыни горькой флоры Воронежской области / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, И.М. Коренская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. - № 11(2). – С. 140-144.

5. Дьякова Н.А. Сравнительный анализ качественного состава эфирного масла травы полыни горькой синантропной флоры Воронежской области / Н.А. Дьякова, И.М. Коренская, А.И. Сливкин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т.12, №2. – с. 104-112.

6. Дьякова Н.А. Изучение особенностей количественного и качественного состава эфирного масла травы тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области / Н.А. Дьякова, И.М. Коренская, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. - № 56(9). – С. 37-44.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-345-349

УДК 615.322:543.544.943.3

Анализ аминокислотного состава щавеля приморского (*Rumex maritimus* L.) методом тонкослойной хроматографии

Подгурская В. В., Лукша Е. А.

e-mail: verapodgurskaya@mail.ru

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Аннотация: Аминокислоты выполняют в организме огромное количество биологических функций. Источником как заменимых, так и незаменимых аминокислот для организма человека выступают в том числе растительные объекты. Целью исследования являлось исследование аминокислотного состава надземной части щавеля приморского (*Rumex maritimus* L.). Методом тонкослойной хроматографии установлено присутствие в исследуемом растении глицина, глутаминовой кислоты, аргинина, фенилаланина, треонина, метионина, аргинина, триптофана. Среди идентифицированных аминокислот 5 являются незаменимыми. В составе аминокислот преобладает глицин.*

Ключевые слова: щавель приморский, тонкослойная хроматография, аминокислоты.

Введение. Аминокислоты (АК) являются составными частями белков и в зависимости от того, синтезируются они в организме человека или нет, подразделяются на незаменимые и заменимые. Незаменимые аминокислоты (лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, гистидин, триптофан, валин, треонин и лизин) синтезируются только растениями и должны поступать в организм человека с пищей, тогда как заменимые (аланин, β -аланин, аспарагин, цистеин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глицин, пролин, серин и тирозин) образуются в организме человека в достаточных количествах [1].

Все АК обладают той или иной ценной биологической активностью. Так, например, глицин тормозит разрушение мышц тела, участвует в синтезе нуклеиновых и заменимых АК. Триптофан необходим для синтеза серотонина и ниацина, а треонин участвует в образовании антител, коллагена, эластина [2].

Глутаминовая кислота используется для лечения эпилепсии. Аргинин способен замедлять рост опухолей, наряду с метионином применяется при заболеваниях печени [2]. Метионин, кроме того, является хелатирующим агентом и предшественником глутатиона – низкомолекулярного антиоксиданта [3].

Фенилаланин и тирозин необходимы растениям для биосинтеза флавоноидных соединений [4].

Щавель приморский (*Rumex maritimus* L.) – это растение семейства гречишные (Polygonaceae), перспективное для внедрения в медицинскую практику. Для обоснования его применения в качестве лекарственного растения требуются наиболее полные данные о его химическом составе.

Цель исследования – установление качественного состава аминокислот надземной части щавеля приморского методом тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы.

Объектом исследования являлась высушенная надземная часть щавеля приморского, собранная в августе 2022 г. в Любинском районе Омской области.

Из сырья получали водное извлечение, для чего 1 г воздушно-сухого растительного материала нагревали с 50 мл воды очищенной на водяной бане при температуре 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 50 мл и доводили объем до метки водой очищенной.

ТСХ-анализ полученного извлечения проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Краснодар, Россия) в двух системах растворителей: бутанол–диэтиловый эфир–уксусная кислота–вода в соотношении 9:6:3:1

(1) и бутанол–уксусная кислота–вода в соотношении 4:1:1 (2). Исследуемый раствор и стандартные образцы (0,1%-ные водные растворы глицина, глутаминовой кислоты, фенилаланина, треонина, метионина, аргинина, триптофана) наносили чистыми капиллярами на линию старта и хроматографировали восходящим способом в предварительно насыщенной смесью растворителей камере. После достижения растворителем линии финиша пластинки доставали из камеры, высушивали, опрыскивали 0,1% раствором нингидрина в ацетоне и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100 °С в течение 3 минут [5]. АК проявлялись в виде оранжево-желтых пятен на белом фоне. Идентификацию веществ проводили путем сравнения их значений R_f со стандартными образцами.

Результаты и их обсуждение.

Расчетные значения R_f растворов стандартных образцов (СО) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения R_f растворов стандартных образцов

Вещество	Система растворителей	Значение $R_f \pm 0,02$
Глицин	1	0,19
	2	0,38
Глутаминовая кислота	1	0,31
	2	0,44
Фенилаланин	1	0,44
	2	0,63
Треонин	1	0,24
	2	0,40
Метионин	1	0,35
	2	0,55
Аргинин	1	0,03
	2	0,13
Триптофан	1	0,40
	2	0,61

Среди двух исследованных смесей растворителей наилучшее разделение наблюдалось в системе (2). На хроматограмме, полученной в результате хроматографирования в системе (1), зоны под номерами 2, 3 и 4 разделились недостаточно.

При анализе хроматограмм, полученных в системе (1), обнаружены следующие АК: аргинин, глицин, треонин, триптофан (рисунок 1).

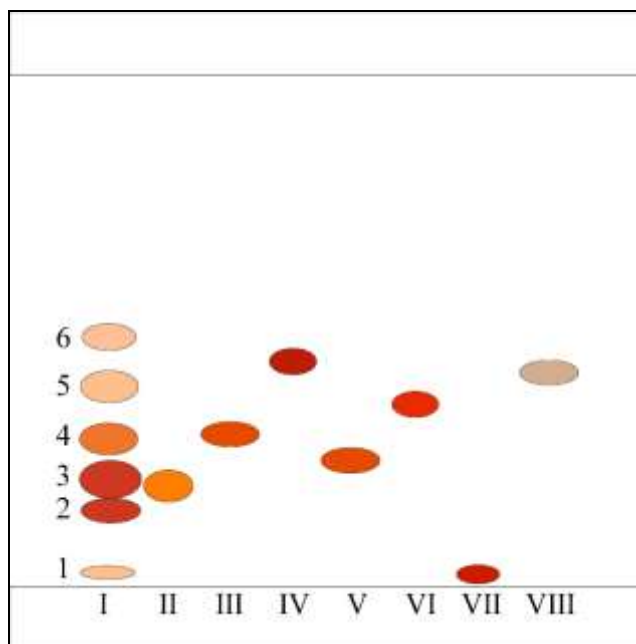


Рисунок 1 – ТСХ в системе растворителей (1). **I** – исследуемое извлечение; **II** – СО глицина; **III** – СО глутаминовой кислоты; **IV** – СО фенилаланина; **V** – СО треонина; **VI** – СО метионина; **VII** – СО аргинина; **VIII** – СО триптофана. Аминокислоты исследуемого извлечения: **1** – аргинин, $R_f = 0,025$; **2** – неидентифицированная АК, $R_f = 0,16$; **3** – глицин, $R_f = 0,2$; **4** – треонин, $R_f = 0,275$; **5** – триптофан, $R_f = 0,388$; **6** – неидентифицированная АК, $R_f = 0,488$

На хроматограммах, полученных в системе (2), идентифицированы аргинин, глицин, глутаминовая кислота, метионин, триптофан (рисунок 2).

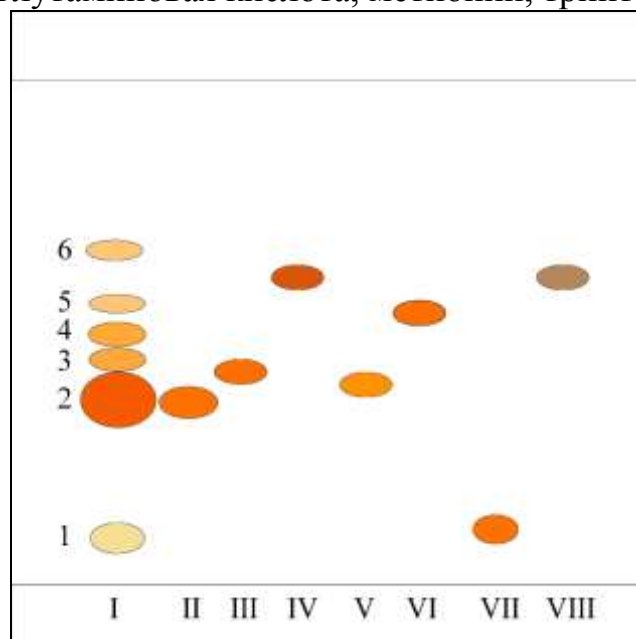


Рисунок 2 – ТСХ в системе растворителей (2). **I** – исследуемое извлечение; **II** – СО глицина; **III** – СО глутаминовой кислоты; **IV** – СО фенилаланина; **V** – СО треонина; **VI** – СО метионина; **VII** – СО аргинина; **VIII** – СО триптофана. Аминокислоты исследуемого извлечения: **1** – аргинин, $R_f = 0,11$; **2** – глицин, $R_f = 0,38$; **3** – глутаминовая кислота, $R_f = 0,25$; **4** – метионин, $R_f = 0,51$; **5** – триптофан, $R_f = 0,60$; **6** – неидентифицированная АК, $R_f = 0,70$

Преобладающей АК в надземной части щавеля приморского является глицин, о чем говорит наиболее интенсивно окрашенная зона поглощения глицина на обеих хроматограммах.

Заключение. Таким образом, в надземной части щавеля приморского (*Rumex maritimus* L.) методом ТСХ установлено наличие аминокислот глицина, глутаминовой кислоты, фенилаланина, треонина, метионина, аргинина, триптофана. Среди них фенилаланин, метионин, треонин и триптофан являются незаменимыми аминокислотами. Преобладающей аминокислотой в изученном растении является глицин.

Список литературы

1. Kumar, V. Differential distribution of amino acids in plants / V. Kumar, A. Sharma, R. Kaur, A. K. Thukral [et al.] // *Amino acids*. – 2017. – Vol. 49. – P. 821-869.

2. Кудряшева, А. А. Медико-биологические особенности натуральных пищевых аминокислот / А. А. Кудряшева, О. П. Преснякова // *Пищевая промышленность*. – 2014. – № 3. – С. 68-73.

3. Martínez, Y. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases / Y. Martínez, X. Li, G. Liu, P. Bin [et al.] // *Amino acids*. – 2017. – Vol. 49. – P. 2091-2098.

4. Кузнецова, И. В. Содержание свободных аминокислот в листьях стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni) сушеной и установление их роли / И. В. Кузнецова // *Вестник Белорусской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2014. – № 1. – С. 106-110.

5. Савицкий, Н. И. Исследование аминокислотного профиля *Zingiber officinale* (Zingiberaceae) методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии / Н. И. Савицкий, А. Б. Легостева // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – № 2. – С. 208-212.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-349-353

УДК 615.1

Биологическая активность 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты и её хромато-масс-спектрометрическое определение в продуктах пчеловодства

Помазанов В.В., Киселева В.А., Марданлы С.Г.
alliya2005@yandex.ru

ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет»

Аннотация: Целью исследования являлось определение наличия 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты в продуктах пчеловодства с

использованием метода газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

Ключевые слова. Карбоновые кислоты, гидроксикислоты, маточное молочко, трутневый расплод, хромато-масс-спектрометрия.

Введение. Наличие деценовых и оксидеценовых кислот в продуктах пчеловодства широко используются для оценки их качества и подлинности. Деценовые кислоты – это карбоновые непредельные кислоты, состоящие из десяти атомов углерода, соединенных восемью одинарными связями и одной двойной связью, образуют 15 изомеров. Оксидеценовые кислоты, в отличие от деценовых, содержат в своем составе кроме одной или нескольких карбоксильных групп - одну или несколько гидроксильных. Все эти кислоты в той или иной степени обладают биологической активностью и присущи практически всем липидам, продуцируемых пчелой. Наиболее активная 10-гидрокси- Δ^2 -деценовая кислота (10-НАД) содержит в своём составе гидроксильную группу, что, очевидно, определяет её уникальные биологические и фармакологические свойства (фунгицидные, бактерицидные, противовирусные, противоопухолевые, антибиотические, антилейкемические, иммуномодулирующие, антиоксидантные, пищевые и мн. др.) Является действующим началом маточного молочка, выделяемым мандибулярными железами кормящей пчелы, широко используется в народной, реже в официальной медицине.

Многочисленные публикации [1-7] предполагают наличие в маточном молочке и в гомогенате трутневого расплода преобладающее количество специфических оксидеценовых кислот, определяющие их подлинность [1,2], в частности, гидрокси- Δ^2 -деценовую кислоту, обладающую ярко выраженной биологической эффективностью, а также другие биологически активные карбоновые кислоты: 9-оксо-2Е-деценовую, 9-карбокси-2Е-нониленовую, 3,10-дигидроксидекановую, 3,12-дигидроксидекановую,

3-гидроксидекановую, себациновую [6,7].

Цель исследования. С использованием высокоэффективного метода хромато-масс-спектрометрии исследовать химический состав ряда продуктов пчеловодства (пчелиного расплода, маточного молочка, прополиса) на наличие/отсутствие 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты и других биологически активных соединений.

Материалы и методы. Химический состав представленных на анализ 20 проб пчелиного расплода (гомогената) из четырёх регионов Российской Федерации (Рязанского, Курского, Волгоградского, Пермского) и Брянской области (юго-запад Белоруссии) а также более 10 товарных продуктов на его основе, были исследованы методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором в трёх

независимых высокооснащённых аналитических лабораториях. С целью повышения летучести хроматографируемых химических соединений, анализируемая проба подвергалась силилированию бис-триметилсилилтрифторацетамидом, поскольку триметилсилиловые эфиры в большей мере представлены в базах данных масс-спектров и индексов удерживания, чем другие производные. Хроматографические и масс-спектрометрические данные обрабатывали с помощью стандартного программного обеспечения с использованием библиотечного поиска по международным библиотекам масс-спектров и индексов удерживания. Количественную оценку содержания в пробах идентифицированных компонентов проводили методом внутренней нормализации по значениям площадей хроматографических пиков, а также методом абсолютной калибровки [7].

Результаты и их обсуждение. Во всех исследованных пробах трутневого расплода было определено более 200 химических соединений, из которых идентифицированы 166 с индексом совпадения SI > 80:

- 17 аминокислот;
- 21 моно-, ди- и гидроксикарбоновая кислота;
- более 40 полиатомных спиртов, моно- и ди-сахаридов;
- бензойная, аминокaproиловая, аминоктановая, глутаминовая, аминокадипиновая кислоты;
- ситостерол и 25-гидрокси-24-метилхолестерол;
- другие классы химических соединений.

Заявленные в различных документах и научных статьях [1-5] оксидецеиновые кислоты: 10-гидроксидекаиновая, 3,10-дигидроксидекаиновая, 8-гидроксидекаиновая, 2-децен-1,10-диовая, 9-гидрокси-2-децеиновая и 10-гидрокси-Δ2-децеиновая, - обнаружены не были, зато многие из них были обнаружены в пробах маточного молочка кормящих пчёл.

Для подтверждения полученных результатов был проведён хромато-масс-спектрометрический анализ нативных проб маточного молочка и в лечебных продуктах на его основе. Было идентифицировано 54 соединения в том числе:

- 7-гидрооксооктановая кислота;
- 8-гидроксиоктановая кислота;
- 3-гидроксидекаиновая кислота;
- 2-октен-1,8-дикарбоновая кислота;
- 10-гидроксидекаиновая кислота;
- 10-гидрокси-2-децеиновая кислота;
- себацеиновая кислота;
- кумариновая кислота;

- 2-децен-1,10- дикарбоновая кислота;
- 3,10-дигидроксодеценовая кислота;
- гексадекановая кислота;
- феруловая кислота.

Полученные данные согласуются с работами [6]. Деценовые кислоты в значимых концентрациях, как и в других исследованных пробах трутневого расплода, обнаружены не были. Искомые соединения отсутствуют, также, во всех изученных образцах прополиса, богатого, кроме карбоновых кислот, терпеновыми и парафиновыми углеводородами, сесквитерпенами, флавонами и флавоноидами, чем можно объяснить его высокую антиоксидантную активность. Фармакологическая активность препаратов трутневого, расплода, несмотря на отсутствие 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты [7], объясняется уникальным набором карбоновых кислот, аминокислот, углеводов, стеролов, витаминов, неорганических веществ и других неидентифицированных соединений, наличие и свойства которых, достоверно не изучены.

Заключение. Впервые, на основании экспертного межлабораторного хромато-масс-спектрометрического анализа «слепых проб» трутневого расплода и лечебных препаратов на их основе, - подтверждено отсутствие 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты, присущей исключительно маточному молочку.

Методами хромато-масс-спектрометрии, изучен химический состав спиртовых и эфирных экстрактов нативных образцов трутневого расплода, маточного молочка и прополиса. Идентифицировано более 350 химических соединений различных классов. Составлен атлас экспериментальных индексов удерживания исследованных химических соединений.

Список источников

1. ГОСТ Р 56668-2015. Гомогенат трутневого расплода. Технические условия
2. ГОСТ 28888-2017. Молочко маточное пчелиное. Технические условия
3. Коноплева М. М. Продукты жизнедеятельности медоносной пчелы // Вестник фармации №4 (54) 2011, -С.82-94
4. Митрофанов Д.В., Будникова Н.В. Содержание деценовых кислот в препаратах трутневого расплода и комбинированных препаратах на его основе // Биомика, 2020, Том 12, №3, -С. 389-393
5. Брандорф А.З. Ивойлова М. Производство маточного молочка от медоносных пчел среднерусской породы (*Apis mellifera mellifera l.*) // Биомика, 2016, Том 8, № 2, -С. 69-72

6. Isidorov V.A, Bakier S., Grzech I. Gas chromatographic-mass spectrometric investigation of volatile and extractable compounds of crude royal jelly. J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012 Feb 15;885-886:109-16. doi: 10.1016/j.jchromb. 2011.12.025. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22245368.

7. Помазанов В.В., Марданлы С.Г., Киселева В.А. Распłodотворение. Лечебные и оздоровительные продукты пчеловодства. Орехово-Зуево, Редакционно-издательский отдел ГГТУ. 2017, -208 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-353-355

УДК 615.076.8:582.991.1

Микроскопические исследования цветков рудбекии рассеченной (*Rudbeckia laciniata*)

Посохина А. А., Привалова Е. Г., Рябова А. А., Арутюнян С. М.
alinapos@yandex.ru.

ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет,
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В данной работе приведены результаты микроскопического исследования рудбекии рассеченной цветков, определены анатомо-диагностические признаки сырья. Показана возможность дальнейшего изучения и внедрения в медицинскую практику данного растения.

Ключевые слова: микроскопия, рудбекия рассечённая, многоклеточные волоски, извилистостенные клетки.

Введение. В настоящее время приоритеты государственной политики Российской Федерации в области лекарственного обеспечения направлены на расширение ассортимента отечественных препаратов. Кроме того, растёт интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения. Такие препараты довольно часто имеют преимущества перед синтетическими лекарственными средствами: относительная безопасность при их применении, широкий спектр фармакологической активности, низкая токсичность. К перспективным растениям можно отнести рудбекию рассечённую (*Rudbeckia laciniata*), семейство Астровые – *Asteraceae*, которую применяют в народной медицине в качестве противовоспалительного и иммуностимулирующего средства.

Цель исследования – определить анатомо-диагностические признаки рудбекии рассечённой цветков.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования выбраны рудбекии рассечённой цветки, собранные в период цветения в 2022 г. на территории Прибайкалья. Образцы сырья сушили в тени под навесом. Товароведческие показатели определяли по методике ГФ XIV издания.

Микроскопический анализ проводили согласно требованиям ГФ XIV издания. Размягчение сырья проводили горячим способом. В работе использовали стереоскопический микроскоп МБС-12, микроскопы Микмед-2, марки «Levenhuk». Микрофотографии препаратов выполняли цифровой фотокамерой, которые обрабатывали на компьютере в программе Windows Adobe Photoshop [1].

Результаты и их обсуждение. Рудбекия рассеченная (*Rudbeckia laciniata*) – многолетнее травянистое растение с мочковатой корневой системой и горизонтальным, сильно разветвленным корневищем. Листья черешковые, листовая пластинка с ровными или зубчатыми краями, глубоко рассеченная на крупные овальные доли. Соцветия – крупные корзинки. Бесплодные язычковые цветки ярко-желтые или оранжевые, расположенные в несколько рядов, обоеполые трубчатые – светло-желтые. Плод – продолговатая семянка. Исторической родиной исследуемого растения является Северная Америка. Широко культивируется на территории России [2, 3].

Влажность испытуемого сырья составила 6,5 %. Перед проведением микроскопического исследования важным этапом является подготовка сырья к анализу. Для этого кусочки листьев, фрагменты цветков кипятили в 5 % растворе натрия гидроксида в течение 3-5 минут, сырье промывали водой, готовили микропрепараты. В качестве включающей жидкости использовали глицерин, хлоралгидрат.

В ходе микроскопического анализа на листьях чашечки (рис.1, 2) обнаружены многочисленные одно- и многоклеточные волоски, конусовидные, заостренные (1). Вдоль жилок расположены секреторные ходы с содержимым коричневого или красновато-коричневого цвета (2). Клетки эпидермиса извилистостенные (3).

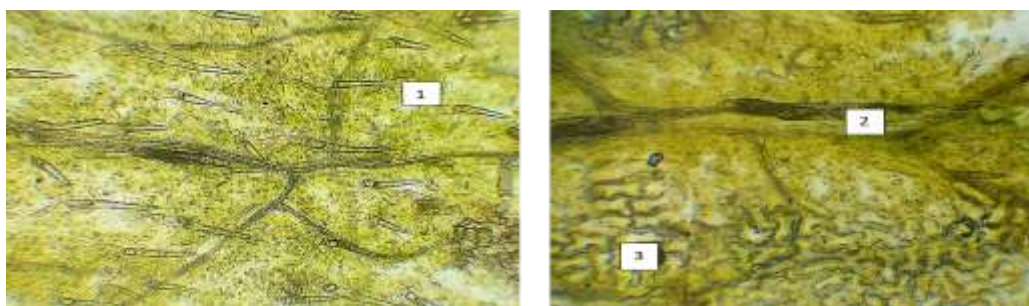


Рисунок 1 – Фрагмент листьев чашечки

Устьичный аномоцитного типа. Устьице окружено тремя, четырьмя, реже шестью клетками (рис. 2).



Рисунок 2 – Тип устьичного аппарата

На внутренней стороне язычковых цветков были найдены многоклеточные волоски. На наружной стороне язычковых цветков, после окрашивания Суданом III обнаружены множественные вместилища жирного масла (рис.3).



Рисунок 3 – Фрагмент язычковых цветков

Заключение. В результате проведенных исследований установлены морфолого-анатомические признаки язычковых цветков и листьев чашечки рудбекии рассеченной, определен показатель влажности растительного сырья.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. [Электронный ресурс]. – Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2018. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>.
2. Пронченко, Г. Е. Растения источники лекарств и БАД / Г. Е. Пронченко, В. В. Вандышев - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с. – ISBN 978-5-9704-3938-8. – Текст : электронный.
3. Телятьев, В. В. Целебные клады Центральной Сибири. Мультимедиа энциклопедия / В. В. Телятьев. – Иркутск: СИФИБР. – 2004.

Количественное определение антоцианов в листьях аронии Мичурина

Пугачева О.В., Тринеева О.В., Панова К.Е.

e-mail: pugachevaov1@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства
науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Листья Аронии Мичурина или рябины черноплодной – широко культивируемого кустарника рода Арония, являющегося гибридом аронии черноплодной и рябины обыкновенной, в отличие от плодов практически не изучены на предмет фитохимического состава. Проведенные предварительные исследования показали, что в листьях присутствуют антоцианы в лейкоформах. Целью исследования являлось количественное определение антоцианов в листьях аронии Мичурина. Объектом исследования служили высушенные листья аронии Мичурина сорта «Мулатка». Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 540 ± 2 нм в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. В качестве оптимального выбрано соотношение «сырье:экстрагент» 1:250. Содержание антоцианов в листьях аронии Мичурина в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид составило $9,47 \pm 0,78\%$. Таким образом, подтверждена перспективность листьев аронии Мичурина как источника биологически активных веществ (БАВ).

Ключевые слова: арония Мичурина, *Aronia mitschurinii* A.K. Skvortsov & Maitul, рябина черноплодная, листья, антоцианы, спектрофотометрия.

Введение. Антоцианы – полифенольные пигменты, обеспечивающие разнообразную окраску листьев, плодов, цветков растений. Могут встречаться в форме предшественников – лейкоантоцианов, которые переходят в антоциановые соединения в присутствии кислоты хлористоводородной. Данная группа БАВ проявляет высокую антиоксидантную активность в организме человека, а употребление антоцианосодержащих продуктов приводит к снижению рисков сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, диабета, нейродегенеративных заболеваний и др. [1]. По выше изложенным причинам интерес к поиску и изучению новых перспективных источников антоцианов в настоящее время высок.

Арония Мичурина или рябина черноплодная – широко культивируемый кустарник рода Арония, который является гибридом аронии черноплодной и рябины обыкновенной [2,3].

Плоды данного растения наиболее изучены. Основной группой БАВ плодов являются антоцианы – производные цианидина: цианидин-3-О-глюкозид, цианидин-3-О-арабиноз, цианидин-3-О-галактозид и цианидин-3-О-ксилозид [4]. По листьям аронии Мичурина литературных данных значительно меньше, однако подтверждено присутствие в них флавоноидов, дубильных веществ, сапонинов, аскорбиновой кислоты [5]. Кроме того, проведенные предварительные исследования показали, что в листьях аронии Мичурина также присутствуют антоцианы в лейкоформах [6]. Это делает более глубокое изучение листьев перспективным.

Цель исследования – Целью исследования являлось количественное определение антоцианов в листьях аронии Мичурина.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали высушенные листья аронии Мичурина сорта «Мулатка», заготовленные от культивируемого растения в сентябре 2022 года на территории Тамбовской области (влажность не более 10%).

На этапе предварительных исследований были определены оптимальный размер частиц сырья 0,2-0,5 мм и время экстракции 3,5 ч, при которых наблюдался максимальный выход антоцианов из листьев аронии Мичурина в извлечение [6]. В данном исследовании определено оптимальное соотношение «сырье:экстрагент».

Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 540 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали чистый экстрагент - 96% спирт этиловый, подкисленный кислотой хлористоводородной до концентрации 1%. Содержание антоцианов определяли в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид [6].

Результаты и их обсуждение. Определено оптимальное соотношение «сырье:экстрагент» (табл.1)

Таблица 1 – Результаты количественного определения антоцианов при разном соотношении «сырье:экстрагент»

Соотношение «сырье:экстрагент»	Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид,%
1:250	9,47±0,78
1:100	7,38±0,80
1:50	8,01±0,64
1:10	7,86±1,71

Максимальный выход антоцианов наблюдался при соотношении «сырье:экстрагент» 1:250. При увеличении массы сырья содержание антоцианов снижалось, однако находилось приблизительно на одном уровне. Дальнейшие исследования проводились для извлечений, полученных в соотношении 1:250.

Проведено количественное определение антоцианов в листья аронии Мичурина в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. Основные метрологические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Метрологические характеристики спектрофотометрического определения антоцианов в листьях аронии Мичурина (P=95%, t (P, f)=2,57)

$\bar{x}, \%$	n	f	s^2	s	s_0	S, %	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$
9,47	6	5	0,57	0,75	0,31	3,24	1,93	0,78	8,33

Содержание антоцианов в листьях аронии Мичурина высоко и составляет $9,47 \pm 0,78\%$. Оно превышает содержание антоцианов в плодах рябины черноплодной [7]. Сравнительно с другими видами растительного сырья содержание антоцианов сопоставимо или выше (табл. 3) [7-10].

Таблица 3 – Результаты анализа литературных данных о содержании антоцианов в растительных источниках в пересчете на цианидин-3-глюкозид

Растительный источник	Содержание антоцианов, %
Рябины черноплодной плоды	0,98-3,70
Аронии черноплодной плоды свежие	Не менее 4
Аронии черноплодной плоды сухие	Не менее 3
Василька синего цветки	Не менее 0,6*
Черники обыкновенной плоды	Не менее 0,5
Бузины канадской плоды	1,77-2,43
Черной смородины плоды	5,86-6,44
Черемухи виргинской плоды	7,30-10,40

*в пересчете на цианидин-3,5-дигликозид

Таким образом листья аронии Мичурина являются перспективным источником БАВ, богатым антоциановыми соединениями.

Заключение. Проведено количественное определение антоцианов в листьях аронии Мичурина в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. Установлено, что содержание антоцианов составляет $9,47 \pm 0,78\%$. Данное значение превышает содержание антоцианов в плодах аронии, а также в некоторых других видах растительного сырья, что подтверждает перспективность листьев аронии Мичурина как источника данной группы БАВ.

Список литературы

1. Колдаев В.М. Антоцианы в практической медицине / В.М. Колдаев, А.В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. - №3. – С. 24-28.
2. Скворцов А. К. О месте, времени и возможном механизме возникновения культурной черноплодной аронии. / А. К. Скворцов, Ю. К.

Майтулина, Ю. Н. Горбунов // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический: журнал. — 1983. — Т. 88, № 3. — С. 88—96.

3. Investigation of the Origin of *Aronia mitschurinii* using Amplified Fragment Length Polymorphism Analysis / J.L. Peter, H.B. Mark, A.C. Bryan [et al.] // *HortScience*. - 2019. – Vol.48, №5. – P. 520-524.

4. Химический состав и анатомо-диагностические признаки плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott.), культивируемой в Прибайкалье / В.М. Мирович, А.А. Посохина, Е.С. Костенко, Н.Г. Иванкина // *Инновационные технологии в фармации*. – 2019. - Выпуск 6. – С. 274-277.

5. Изучение биологически активных веществ листьев рябины черноплодной / Е.И. Недолужко, Т.А. Брежнева, Е.Е. Логвинова [и др.] // *Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета*. –2018. – С. 74-77.

6. Пугачева О.В. Выбор условий определения антоцианов в листьях рябины черноплодной / О.В. Пугачева, Т.А. Брежнева, А.И. Сливкин // *Материалы второго Крымского инновационного форума*. – 2020. – С.96-98.

7. Государственная фармакопея российской федерации. –XIV издание. — М.: ФЭМБ, 2018. — 7019 с. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения 10.07.2023).

8. Зулфугарова М.Б. Состав и содержание антоцианов плодов *Sambucus ebulus* L / М.Б. Зулфугарова, Э.Н. Новзуров // *Химия растительного сырья*. – 2017. - №1. – С.163-167.

9. Егорова А.В. Изучение возможностей комплексного использования плодов черной смородины (*Ribes nigrum* L.) / А.В. Егорова, В.А. Куркин, А.М. Каримова // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2012. – Т.14, №1(9). – С. 2215-2217.

10. Черемуха виргинская как источник биологически активных веществ / И.В. Михайлова и др. // *Оренбургский медицинский вестник*. – 2020. – Т.8, №3(31). – С.40-45.

Фитохимическое изучение ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L.)

Пупыкина К.А., Королева Е.Ф.

e-mail: pupykinaka@gmail.com

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования явилось изучение качественного состава и количественного содержания некоторых групп биологически активных веществ в траве, листьях, цветках и плодах ярутки полевой. В результате установлено, что наибольшее содержание аскорбиновой кислоты, органических кислот, дубильных веществ, флавоноидов и гидрооксикоричных кислот отмечалось в траве ярутки полевой, затем в листьях, цветках и в меньшем количестве в плодах, но содержание дубильных веществ было больше в плодах, затем в листьях и цветках.

Ключевые слова: ярутка полевая, качественный и количественный анализ.

Введение. В настоящее время проводится активный поиск новых и перспективных видов лекарственного растительного сырья с целью расширения номенклатуры уже используемых. В этом плане интересным направлением является изучение растений, которые имеют большие сырьевые запасы и малоизучены. Ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.), семейство *Brassicaceae*, относится к сорно-полевым растениям, имеет широкий ареал распространения на территории России, но не применяется в научной медицине, так как недостаточна изучена [1]. В народной медицине трава ярутки применяется как антиоксидантное, противовоспалительное, гемостатическое, антибактериальное, ранозаживляющее, мочегонное, повышающее потенцию средство [2, 3, 4, 5]. Имеются сведения, что ярутка полевая содержит флавоноиды (производные кверцетина, лютеолина, апигенина), тиогликозиды, витамин С, сапонины, полиненасыщенные жирные кислоты, а в семенах - жирное масло [5].

Цель исследования – качественный и количественный анализ биологически активных веществ ярутки полевой.

Материалы и методы. Объектом исследования служила трава ярутки полевой из флоры Башкортостана. Исследования проводили с высушенным материалом. В растительном сырье определяли показатели качества с использованием фармакопейных методик, с помощью общепринятых качественных реакций и хроматографических методов исследования устанавливали группы биологически активных веществ. Количественное определение содержания органических кислот, аскорбиновой кислоты, дубильных веществ проводили титриметрическими методами, количественное определение флавоноидов – метод дифференциальной

спектрофотометрии, гидроксикоричных кислот – метод прямой спектрофотометрии [6, 7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате определения показателей качества травы ярутки полевой были установлены следующие значения: влажность - $5,53 \pm 0,28\%$, зола общая - $6,17 \pm 0,31\%$, зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты - $2,25 \pm 0,12\%$.

С помощью качественных реакций установлено присутствие дубильных веществ конденсированной природы, аскорбиновой кислоты. Хроматографические методы исследований (тонкослойная хроматография) использовали для обнаружения аскорбиновой кислоты (система: этилацетат - кислота уксусная (80:20), сорбент: пластинка «*Sorbfil* ПТСХ-АФ-А-УФ», 10x15, детектор: 0,04% водный раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия) и органических кислот (система: этилацетат - кислота уксусная - кислота муравьиная - вода (100:11:11:25), сорбент: пластинка «*Sorbfil* ПТСХ-АФ-А-УФ», 10x15, детектор: 0,2% раствор бромкрезолового синего). Аскорбиновая кислота обнаруживалась по появлению белого пятна на розовом фоне ($R_f=0,89$). При исследовании органических кислот отмечали появление зон адсорбции в виде желтых пятен на синем фоне, которые по значениям R_f совпадали с веществами-свидетелями: щавелевая ($R_f=0,14$), винная ($R_f=0,36$), лимонная ($R_f=0,39$) и яблочная ($R_f=0,80$) кислоты.

При изучении фенольных соединений были использованы различные хроматографические системы и установлено, что наилучшее разделение наблюдалось в системе растворителей: этилацетат – кислота уксусная – кислота муравьиная - вода (15:5:2.5:2,5). Хроматографическое исследование проводили в сравнении со стандартными образцами флавоноидов и гидроксикоричных кислот. В результате анализа в траве ярутки полевой были обнаружены зоны адсорбции, которые в видимом свете имели бледно-желтую окраску, в УФ-свете (254 нм) - коричневую и серую окраску, а при длине волны 365 нм имели желтую, ярко-желтую и желто-зеленую флюоресценцию, которая усиливалась после проявления 5% спиртовым раствором алюминия хлорида. Зоны адсорбции по значениям R_f совпадали с веществами-свидетелями: рутин ($R_f \sim 0,41$), лютеолин-7-глюкозид ($R_f \sim 0,74$); лютеолин ($R_f \sim 0,96$). Также на хроматограмме наблюдались зоны, окрашенные в голубой цвет со значениями $R_f \sim 0,47$ и $R_f \sim 0,80$, которые в сравнении со свидетелями отнесены к хлорогеновой и кофейной кислотам, а зона голубовато-фиолетого цвета со значением $R_f \sim 0,76$ - феруловая кислота.

Спектральные исследования спиртовых извлечений из травы ярутки полевой и отдельных ее частей подтвердили результаты хроматографического анализа и было установлено, что они имеют более

близкие максимумы поглощения с хлорогеновой кислотой и лежат в области 330 ± 2 нм (рисунок 1).

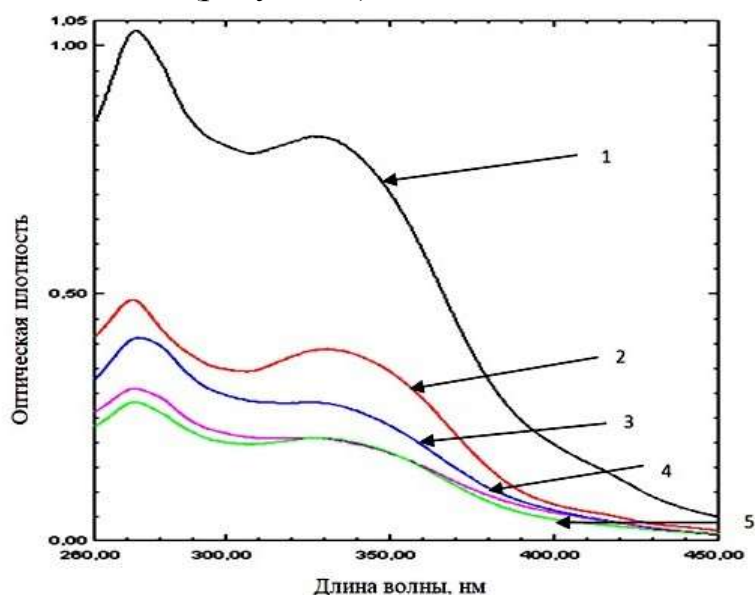


Рисунок 1 - Спектры спиртовых извлечений ярутки полевой в сравнении со стандартным образцом (СО) хлорогеновой кислоты: 1 – СО хлорогеновая кислота, 2 – трава, 3 – листья, 4 – цветки, 5 – плоды

Были также изучены спектральные характеристики спиртовых извлечений образцов травы ярутки в сравнении с веществами-свидетелями флавоноидов с добавлением комплексообразующей добавки – раствора алюминия хлорида (III), с которым флавоноиды образуют комплекс, устойчивый в кислой среде. При этом наблюдали максимум поглощения в области 395 ± 2 нм, который совпадал с максимумом поглощения раствора лютеолин-7-глюкозида с алюминия хлоридом (рисунок 2).

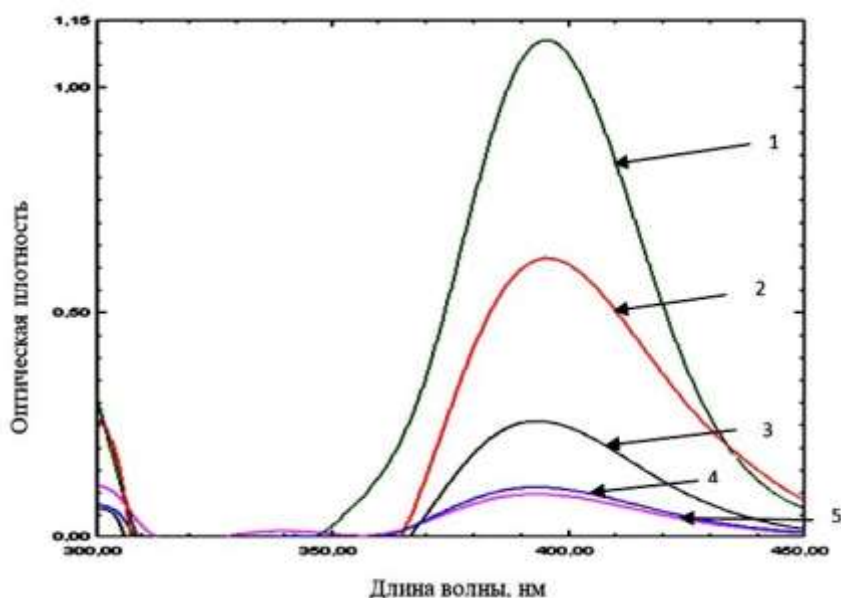


Рисунок 2 - Спектры спиртовых извлечений ярутки полевой в сравнении со стандартным образцом (СО) лютеолин-7-глюкозида: 1 – СО лютеолин-7-глюкозида, 2 – трава, 3 – листья, 4 – цветки, 5 – плоды

Количественное определение биологически активных веществ проводили в нескольких образцах аналитических проб сырья, приготовленных в лабораторных условиях в трехкратной повторности. Результаты количественного биологически активных веществ травы ярутки полевой представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели содержания биологически активных веществ в траве ярутки

№ п/п	Группа БАВ	Исследуемый объект /содержание, %			
		травя	листья	цветки	плоды
1	Аскорбиновая кислота	0,57 ± 0,03	0,42 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,33 ± 0,01
2	Органические кислоты	2,25 ± 0,18	0,98 ± 0,04	1,26 ± 0,05	2,25 ± 0,18
3	Дубильные вещества	4,07 ± 0,16	2,31 ± 0,09	1,68 ± 0,06	2,75 ± 0,11
4	Флавоноиды в пересчете на лютеолин-7-глюкозид	1,44 ± 0,05	0,93 ± 0,04	0,46 ± 0,02	0,21 ± 0,01
5	Гидроксикоричные кислоты в пересчете на хлорогеновую кислоту	4,09 ± 0,16	2,14 ± 0,09	1,95 ± 0,08	1,14 ± 0,02

Заключение.

В результате исследования определены показатели качества травы ярутки полевой, необходимые для стандартизации сырья. Проведен качественный анализ и определено количественное содержание некоторых групп биологически активных веществ, которое позволило установить, что наибольшее содержание аскорбиновой кислоты, органических кислот, дубильных веществ, флавоноидов и гидрооксикоричных кислот отмечалось в траве ярутки полевой, затем в листьях, цветках и в меньшем количестве в плодах, но содержание дубильных веществ было больше в плодах, затем в листьях и цветках.

Список литературы

1. Губанов, И. А. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И. А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.М. Тихомирова. - М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. исслед. - С. 328.
2. Полухина, Т.С. Ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.) - перспективный источник биологически активных веществ / Т. С. Полухина, М. С. Шатрова, А. В. Бешенцева // Инновационное развитие современной науки: проблемы, закономерности, перспективы: сборник статей III Международной научно-практической конференции. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.), 2017. – С. 270-272.
3. Андрияненок, А. В. Изучение фармакологической эффективности густых экстрактов ярутки полевой и эспарцета песчаного на модели

доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс / А.В. Андрияненко // ScienceRise. - 2015. - Т.10. - №4 (15). - С.46-51.

4. Барнаулов, О.Д. Фитотерапия при импотенции: обзор лекарственных растений и их композиций, применяемых для профилактики и лечения нарушений репродуктивных функций у мужчин/ О.Д. Барнаулов – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2012. – 416 с.

5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – Т.2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae - Haloragaceae /Отв.ред. А.Л. Буданцев – СПб: М.: Тов-во научн.изд. КМК, 2009. – С.129.

6. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIV издание, Том IV. Лекарственное растительное сырье. М.: «Медицина», 2018. 6074-6083, 6622-6633, 6599-6605 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

7. Авдеева, Е.Ю. Динамика содержания флавоноидов и фенолоксилов в надземной части *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (Rosaceae) /Е.Ю. Авдеева, Е.А. Краснов, И.В. Шилова // Растительные ресурсы. – 2009, №1. – С.107-112.

8. Pupykina, K. The study of the quantitative content of flavonoids and biological activity of the herba *Thlaspi arvense* L. / E. Koroleva, R. Farkhutdinov, A. Fedorova, P. Akhmadiev // Lecture Notes in Networks and Systems. 2022. Т. 408 LNNS. С. 176-183.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-364-368

УДК 58-57.875

Анатомическое строение листа *Origanum tyttanthum* Gontsch

Раджабзода Ф.К., Одиназода С.А., Шарипова Б.Ш.

Таджикский национальный университет

fariddun-2010@mail.ru, safa_37@mail.ru

Аннотация: Цель данного исследования заключается в изучении структуры листа *Origanum tyttanthum* Gontsch с помощью методики М.С. Гзыряна. Результаты исследования указывают на гипостоматический тип листа, а также на наличие диацитных устьиц как на верхней, так и на нижней стороне листовой пластинки. Клетки эпидермиса имеют многоугольную форму и слабоизвилистые стенки, а мезофилл состоит из клеток столбчатой и губчатой паренхимы. Встречаются простые и головчатые волоски, преимущественно на нижней стороне листа. Кроме того, в клетках листа обнаружены эфиромасличные железки и друзы оксалата кальция.

Ключевые слова: *Origanum tyttanthum* Gontsch, эпидерма, устьица, волоски, эфирные масла.

Введение. Одним из широко применяемых в таджикской народной медицине при острых и хронических холециститах, хроническом гастрите, язвенном колите, острых и хронических бронхитах, пневмонии, мочекаменной болезни, в качестве желчегонного средства и стимулятора желудочной секреции является водные извлечения из травы *Origanum tyttahanthum Gontsch.* Водные вытяжки, в том числе чай из травы *O.tyttahanthum*, широко применяются при метеоризме, в виде полоскания при ларингитах, стоматитах и ангине [1]. Существуют многочисленные данные по внедрению и использованию данного вида в области медицины и фармацевтики, но в области структурного строения листа *O.tyttahanthum* изучена не достаточно.

Цель исследования – Изучение анатомии листа *Origanum tyttahanthum Gontsch* является важным шагом в изучении возможных медицинских и фармацевтических применений данного вида. Водные вытяжки из этой травы широко используются в таджикской народной медицине для лечения различных заболеваний, таких как холециститы, гастриты, колиты и др. Однако, несмотря на это, структурное строение листа *Origanum tyttahanthum Gontsch* изучено недостаточно. Поэтому данное исследование направлено на заполнение этого пробела и представляет собой важный вклад в область медицины и фармацевтики. Результаты измерения проводились с помощью окуляр-микрометра, визированного на объект-микрометр.

Материалы и методы. Исследование проводилось по общепринятой методике, предложенной М.С.Гзыряном: материал был собран с 15растений *Origanum tyttahanthum*, собранных в период цветения 2021-2022гг. Из фиксированных образцов были приготовлены анатомические срезы толщиной15-20 мкм. Приготовленные образцы анализировали с помощью микроскопа BIOLAMP-14 с бинокулярной насадкой и фотографировали с помощью видео окуляра NV-200. Описание тонкослойной структуры листа проводилось по методике М.С. Гзыряна, а обработка результатов измерений-по методике Г.Ф. Лакина. Для проведения исследования в хорошем качестве объектов выступали материалы, приобретенные с пятнадцати растений *Origanum tyttahanthum*. Материал собирали с растений в период их цветения в 20212022 гг. За 10 дней до производства анатомических срезов, зафиксированные образцы помещали в жидкость, состоящую из одинаковых долей 96о спирта, глицерина и воды.

Временный микропрепарат – Толщина анатомических срезов составляет от 15 до 20 мкм. Разрезы выполняются вручную лезвием безопасной бритвы. Препараты просматривали под микроскопом БИОЛАМ Р-14 с бинокулярной приставкой 1,5х (увеличение ×10, ×40, ×100), съемку

осуществляли видеоокуляром НВ-200. Структурную характеристику пластинки проводили по общепринятому методу, разработанному М. С. Гзырян (1956). Рассмотрены типы устьиц по классификации М.А. Баранова (1985). Результаты измерения сняты с помощью окуляра-микрометра, направленного на объект микрометра. Статистическую обработку (среднее арифметическое, ошибка) проводили по методу Г. Ф. Лакин (1980) [2-5].

Результаты и их обсуждение. Изучение анатомии листьев *Origanum tyttahanthum* позволило установить следующие микроскопические диагностические признаки. В поперечном разрезе листовые пластинки имеют дорзовентральное строение. Поверхность клеток покрыта тонким слоем кутикулы, выполняющей защитную и отражательную функции. Под кутикулой находится один слой эпидермиса, состоящий из таблитчатых или округлых клеток. Клетки эпидермы с обеих сторон листа имеют многоугольную форму, слабовыпуклые и одинакового диаметра.

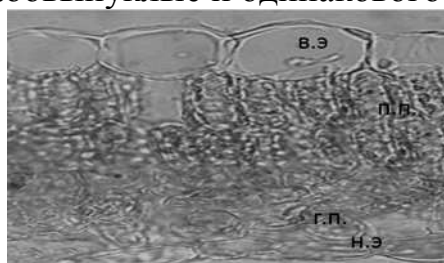


Рисунок 1 – Поперечный срез листа *Origanum tyttahanthum* (ув.× 40) в.э- верхняя эпидерма; п.п - палисатный паренхима; г.п. – губчатый паренехима; н.э - нижняя эпидерма

Меры полигональных областей с аксиальной части пластины образует в целом $63,08 \pm 2,03$ мкм при максимальной отрезе и $48,10 \pm 2,08$ мкм при минимальной. Нижняя часть листа составляет несколькими минимальными размерами эпидермальных клеток – $57,94 \pm 3,25$ мкм. Клетки эпидермиса, расположенные над сосудами, имеют прямоугольную, слегка синусоидальную форму.

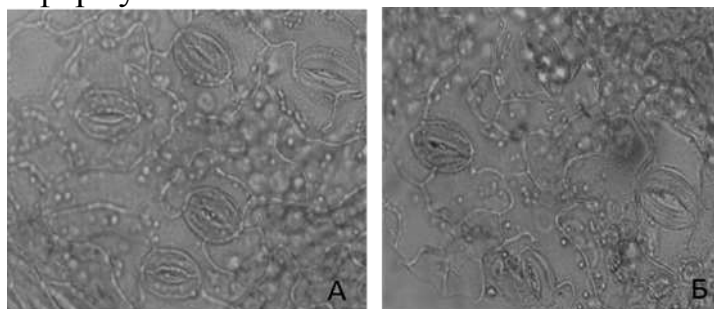


Рисунок 2 – А -устьица верхняя эпидерма; Б - устьица нижняя эпидерма (ув.× 40) Средний лист *O. tyttahanthum* представлен 1-2 слоями цилиндрических клеток паренхимы, 4-5 слоями губчатой паренхимы (рисунок 1). Устьица диацитного вида имеют овальную форму, расположены с обеих сторон листа и окружены двумя клетками эпидермиса (рисунок 2). Средняя длина

устьиц $35,90 \pm 1,68$ мкм, ширина устьиц $27,79 \pm 0,92$ мкм. Клетки вблизи устьиц, прилегающие к замыкающим клеткам, по форме и размерам не отличаются от первичных клеток эпидермиса [6].

Исследование показало, что в листовой пластинке имеется 2 типа простых волосков и головных волосков, разбросанных по всей листовой пластинке, преимущественно на нижней стороне листа (рисунок 3). Кутикула конусообразная, простая двухклеточная, толстостенная, морщинистая. Волосатая головка на одноклеточном стебле имеет овальную одноклеточную головку.

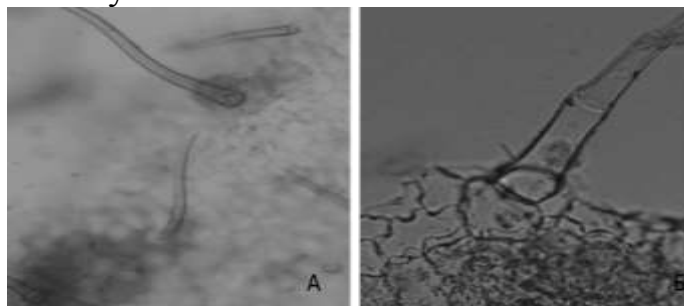


Рисунок 3 – Простые и головчатые волоски *Origanum tyttahanthum* (ув. $\times 10, 40$)

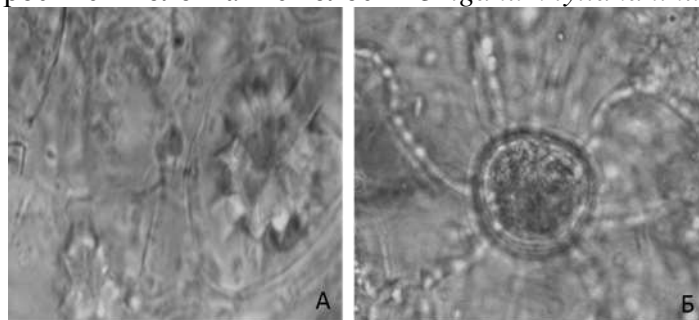


Рисунок 4 – А - друзы оксалата кальция; Б - восьмиклеточная эфиромасличная железка *Origanum tyttahanthum* (ув. $\times 40$)

В верхнем и нижнем эпидермисе листьев видны эфиромасличные железы и слои оксалата кальция (рисунок 4). Наши исследования показали, что на нижней стороне их больше, они простые и головчатые.

Заключение. Исследование позволило выявить основные анатомические и диагностические признаки листа *Origanum tyttahanthum*. Лист характеризуется гипостоматическим типом, с однослойным эпидермисом и диацидными устьицами на обеих сторонах. Наблюдаются два типа волосков - простые и головчатые, преимущественно на нижней стороне листа. Кроме того, обнаружены эфиромасличные железки и друзы оксалата кальция, присутствующие как на верхней, так и на нижней эпидерме. В заключение, проведенное исследование сделало важные выводы о структуре листа *Origanum tyttahanthum* Gontsch, что может иметь большое значение для его потенциального применения в медицине и фармацевтике.

Список литературы

1. Холова Ш.С. Анатомические особенности листа *Sechium edule* Swartz и *Momordica charantia* L.(семейство *Cucurbitaceae*) в условиях г.Душанбе/Ш.С. Холова., Г.Н. Эргашева (Евдокимова) ., С.М Гулов// Вестник Таджикского национального университета (научный журнал), №1/1(126) - Душанбе, Сино, 2014. С. 193-197.
2. Гзырян М.С. К методике анатомического изучения листьев двудольных //Труды Института ботаники АН Азерб.ССР. – Т. 21. – 1959. – С. 159-165
3. Горяев, М.Н. Эфирные масла флоры СССР / М. Н. Горяев. - Алма-Ата : АН Казахской ССР, 1952.-С. 166-168.
4. Казаринова, Н. В. Компонентный состав и антибиотическая активность эфирного масла *Origanum vulgare* L., произрастающей в некоторых регионах Западной Сибири /Н. В. Казаринова, К. Г. Ткаченко, Л. М. Музыченко и др. // Растительные ресурсы. - 2002. - Вып. 2. - С. 99-103.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия/ Г. Ф. Лакин.// – М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.
6. О.Г. Зорикова, А.Ю. Маняхин, А.В. Янов. Диагностические признаки листьев *Patrinia rupestris* / Оригинальные исследования. Интернет ресурс. (дата обращения 01.09.2023)
7. Холова Ш.С. Анатомические особенности листа *Sechium edule* Swartz и *Momordica charantia* L.(семейство *Cucurbitaceae*) в условиях г.Душанбе/Ш.С. Холова., Г.Н. Эргашева (Евдокимова) ., С.М Гулов// Вестник Таджикского национального университета (научный журнал), №1/1(126) - Душанбе, Сино, 2014. С. 193-197.
8. Холова Ш.С. Новое лекарственное растения и фенологическое наблюдения за развитием *Momordica charantia* L.(*Cucurbitaceae*) в условиях г.Душанбе // Ш.С. Холова, Г.Н. Евдокимова (Эргашева Г.Н) /Научные труды «Субтропическое и декоративное садоводство», Вып. 74 – Сочи, 2020. – С. 132-136.

Итоги фармакогностического исследования сырья *Artemisia armeniaca* Lam. и *Artemisia latifolia* Ledeb.

Ржевский С.Г.¹, Потапов М.А.²

e-mail: slavaosin@yandex.ru

¹ФГБУ Всероссийский научно-исследовательский институт лесной генетики, селекции и биотехнологии

Федерального агентства лесного хозяйства, министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации.

²ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В данной публикации подводится итог исследования химического состава сырья полыни армянской (*Artemisia armeniaca* Lam.) и полыни широколистной (*Artemisia latifolia* Ledeb.), включая результаты анализов эфирных масел, спиртовых, хлороформных, водных, ацетоновых и диэтилэфирных экстрактов. Из полученных данных можно заключить, что в сырье полыни армянской преобладают следующие биологически активные вещества: 2-туен, 3-О-метил-D-глюкоза, α -d-метилманнофуранозид, α -оцимен, α -пинен, β -мирцен, валеранон, герниарин, ламинитол, ликоксантин, сабинен; в сырье полыни широколистной – валрицин А, ламинитол, бифенил, β -мирцен, гематопорфирин. Результат свидетельствует о перспективности исследования биологической активности экстрактов данных видов.

Ключевые слова: полынь армянская, полынь широколистная, эфиромасличные растения, газовая хроматография – масс-спектрометрия.

Введение. Эфиромасличные растения зачастую служат сырьем для изготовления лекарственных средств и кулинарных приправ. Видовое разнообразие подобных культур обуславливает широкий перечень биологически-активных веществ, содержащихся в растительном сырье разных представителей. Оценка их химического состава позволит выявить виды, представляющие собой ценные растительные ресурсы. К эфиромасличным растениям относится множество видов полыни.

Полынь армянская (*Artemisia armeniaca* Lam.) и широколистная (*Artemisia latifolia* Ledeb.) произрастают в сибирской части России, на Кавказе, встречаются и в Центральном Черноземье [1]. Однако в настоящее время они редко распространены в пределах данного региона, их ареал фрагментирован, а численность имеет тенденции к снижению, что может быть связано с особенностями размножения в условиях местного климата.

Данные виды можно рассматривать как перспективные в плане применения в фармацевтической и пищевой промышленности, но химический состав их сырья и биологические свойства экстрактов на данный момент еще мало изучены. Разные виды полыни значительно отличаются по свойствам, для некоторых характерны такие недостатки, как горький вкус и токсичность высоких доз экстрактов. Необходимо проводить исследования различных представителей рода *Artemisia*, для оценки перспектив их применения.

Цель исследования – скрининг растительного сырья полыни армянской и широколистной на предмет выявления биологически-активных веществ.

Материалы и методы. Растительное сырье *A. armeniaca* и *A. latifolia* собиралось на территории Воронежской области в летний период. Анализу подвергались эфирные масла данных видов, а также их спиртовые, водные, хлороформные, ацетоновые и диэтилэфирные экстракты [2-5].

Определение компонентного состава фитоэкстрактов проводился методом газовой хроматографии – масс-спектроскопии на приборе «Agilent 7890B GC System» с детектором масс «Agilent 5977A MSD» (США). Анализ и обработка данных осуществлялись на основании баз данных NIST11, с использованием программного обеспечения «MassHunter v. B.06.00» и «NIST MS Search 2.0».

Результаты и их обсуждение. В итоге проведенных анализов выявлено значительное количество веществ, обладающих биологической активностью. Состав экстрактов, приготовленных разными способами, для каждого вида существенно различался. Только отдельные вещества, обнаруженные в наибольшей концентрации, (например, α -пинен, герниарин, β -мирцен) находились в различных извлечениях. Наименее богатыми по количеству компонентов оказываются диэтилэфирные экстракты, наиболее – хлороформные, ацетоновые, а также эфирные масла.

Для полыни армянской и широколистной, которые являются близкородственными видами, принадлежащими к одной секции *Abrotanum* Bess. рода *Artemisia*, обнаружено существенное сходство состава экстрактов (более всего – ацетоновых), но в то же время, наблюдались и отличия по множеству компонентов, как количественные, так и качественные.

Наибольший интерес для фармацевтической практики представляют вещества, содержащиеся в растительном сырье в существенных количествах. Рассмотрим биологически активные компоненты, найденные в различных экстрактах рассматриваемых видов, выделив доминирующие по концентрации (таблица 1).

Таблица 1 – Биологически активные вещества в составе экстрактов *A. armeniaca* и *A. latifolia* (в порядке уменьшения концентрации, доминирующие компоненты выделены жирным).

Вид экстракта	<i>A. armeniaca</i>	<i>A. latifolia</i>
Эфирное масло	α-Пинен Валеранон 2-Туен α-Оцимен β-Мирцен Сабинен Валрицин А транс- β -Оцимен	Валрицин А β -Мирцен α -Оцимен Транс- β -оцимен 2-Туен
Водный экстракт	Ламинитол Герниарин Эскулин Апиол Сириггол	Ламинитол 15- Дезокиспергуалин
Спиртовой экстракт	Герниарин α-d- Метилманнофуранозид 3-О-метил-D-глюкоза Гидрохинон Пирокатехин Фитол Гаваякол	Бифенил 3-О-метил-D-глюкоза Гидрохинон Пирокатехин
Хлороформный экстракт	Герниарин Ликоксантин α - Пинен D-Лимонен	β-Мирцен γ -Ситостерол Фарнезол
Ацетоновый экстракт	γ -Ситостерол α -Кубебен Фитол β -Пинен Витамин Е γ -Элемен β -Мирцен α -Фелландрен	Гематопорфирин β -Пинен Ликоксантин α -Пинен Цис- β -оцимен D-Лимонен Ламинитол Витамин Е Фитол γ -Ситостерол
Диэтилэфирный экстракт	D-Лимонен	Гематопорфирин β -Пинен β -Терпинен

Из данного перечня можно заключить, что в сырье полыни армянской преобладают следующие биологически активные вещества: 2-туен, 3-О-метил-D-глюкоза, α -d-метилманнофуранозид, α -оцимен, α -пинен, β -мирцен, валеранон, герниарин, ламинитол, ликоксантин, сабинен; в сырье полыни широколистной – валрицин А, ламинитол, бифенил, β -мирцен, гематопорфирин. Рассмотрим биологические свойства некоторых из перечисленных компонентов.

α -Пинен обладает широким спектром фармакологической активности, включая модуляцию устойчивости к антибиотикам, антикоагулянтное, противоопухолевое, противомикробное, противомаларийное, противолейшманиозное, а также антиоксидантное, противовоспалительное, и обезболивающее действие [6].

Мирцен проявляет антиоксидантное и противовоспалительное действие при сахарном диабете [7].

Бифенил оказывает фунгистатическое воздействие, может служить консервантом и ароматизатором в пищевой промышленности. В растениях выполняет защитную функцию [8].

Валрицин А демонстрирует активность в качестве антибактериального агента, нацеленного на двухкомпонентную систему передачи сигнала WalK/WalR грамположительных бактерий [9].

Гематопорфирин – пигмент пурпурного цвета, образуется в значительных количествах в организме больных порфириями, в следствие фототоксичности вызывает повреждение органов и тканей. Используется в качестве фотосенсибилизирующего агента в фотодинамической терапии опухолей [10].

Следует отметить, что в составе эфирного данных видов отсутствует столь характерный для других видов полыней компонент как туйон, обладающий психотропным воздействием, хотя найдены близкие по структуре вещества (в частности, 2-туен).

Заключение. Подводя итоги, можно заключить, что исследуемые виды *A. armeniaca* и *A. latifolia* являются богатым источником биологически активных веществ. При этом состав их экстрактов различается в зависимости от использованного экстрагента. Выполненное исследование подтверждает перспективы медицинского использования рассматриваемых видов. Исходя из испытаний биологической активности данных компонентов, можно предположить, что экстракты полыни армянской и широколистной могут обладать антисептическим, противовоспалительным и антипролиферативным действием.

Список литературы

1. Тахтаджан А. Л. Конспект флоры Кавказа. СПб., М., 2008. - Т. 3, ч. 1. - 469 с.
2. Ржевский, С. Г. Сравнительное исследование состава спиртовых экстрактов *Artemisia absinthium* L., *Artemisia armeniaca* Lam. и *Artemisia latifolia* Ledeb / С. Г. Ржевский, М. А. Потапов, Х. С. Шихалиев // Химия растительного сырья. - 2019. - №1. - С. 165-171.
3. Ржевский, С. Г. Анализ компонентного состава водных экстрактов *Artemisia absinthium* L., *Artemisia armeniaca* Lam., и *Artemisia latifolia* Ledeb. / С. Г. Ржевский, М. А. Потапов, Х. С. Шихалиев, Т. П. Федулова // Химия растительного сырья. - 2019. - №4. - С. 285-292.
4. Ржевский, С.Г. Сравнительный анализ эфирного масла *Artemisia absinthium*, *Artemisia armeniaca* и *Artemisia latifolia* / С. Г. Ржевский, В. А. Агафонов, А. А. Мальцева, А. А. Верлина, А. В. Фалалеев, Х. С. Шихалиев // Известия Уфимского научного центра РАН. - 2017. - №4 - С. 51-56.
5. Ржевский, С. Г. Анализ ацетоновых, хлороформных и диэтилэфирных экстрактов *Artemisia absinthium* L., *Artemisia armeniaca* Lam. и *Artemisia latifolia* Ledeb. / С. Г. Ржевский, М. А. Потапов, Х. С. Шихалиев // Химия растительного сырья. - 2023. - №1. - С. 181-192.
6. Salehi, B. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature / S. Upadhyay, I. Erdogan Orhan, A. Kumar Jugran, S. L. D. Jayaweera, D. A. Dias, F. Sharopov, Y. Taheri, N. Martins, N. Baghalpour, W. C. Cho, J. Sharifi-Rad. // Biomolecules. - 2019. - Т. 14. - №9(11). - С. 738.
7. Yang, L. Influence of myrcene on inflammation, matrix / Yang L., Liao M. // Saudi Journal Biol. Sci. - 2021. - Т.28. - №10. - С. 5555-5560.
8. Nishihara, Y. Comparative study of the effects of biphenyl and Kanechlor-400 on the respiratory and energy linked activities of rat liver mitochondria // British Journal of Industrial Medicine. - 1985. - Т. 42. - №2. - С. 128-132.
9. Berthier, A. The novel antibacterial compound walrycin A induces human PXR transcriptional activity / A. Berthier, F. Oger, C. Gheeraert, A. Boulahtouf, R. Le Guével, P. Balaguer, , ... & P. Lefebvre // Toxicological Sciences. - 2012. - Т.127. - №1. - С. 225-235.
10. Церковский, Д.А. Сонодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами и ее комбинация с фотодинамической терапией в лечении злокачественных опухолей / Д. А. Церковский, Е. Н. Александрова, Т. П. Лапцевич, Ю. П. Истомин // Biomedical Photonics. - 2014. - Т. 3. - №. 2. - С. 18-23.

**Разработка хиральных лекарственных средств на основе
дигидрокверцетина**

Селиванова И.А., Терехов Р.П., Свотин А.А., Панков Д.И., Никитин И.Д.

e-mail: selivanova_i_a@staff.sechenov.ru

Институт фармации им. А.П. Нелюбина,

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Аннотация: Цель исследования заключается в подборе коформеров для разработки методами инженерии кристаллов новых лекарственных средств с улучшенной растворимостью в воде на основе хиральной субстанции 2R,3R-дигидрокверцетина (ДКВ). В качестве коформеров опробованы протеиногенные аминокислоты – глицин и L-лизин. Пленки ДКВ-L-лизин охарактеризованы как продукт супрамолекулярного синтеза, в котором фенольные гидроксильные группы флавоноида участвуют в образовании водородных связей. Эта аморфная субстанция обладает улучшенной растворимостью в воде при обычных условиях по сравнению с исходным флаванолом. Результаты эксперимента на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar показали перспективность дальнейшего изучения пленок с целью разработки новых противоожоговых фитопрепаратов.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, инженерия кристаллов, коформер, L-лизин, глицин.

Введение. В связи с расцветом эпохи молекулярного моделирования и таргетной терапии особое значение приобретают вопросы изучения пространственного строения биологически активных веществ. Интересным объектом с точки зрения стереоизомерии является флаванол дигидрокверцетин (ДКВ), производимый в промышленных масштабах в качестве лекарственного средства (ФС-000388-270812) и различных биологически активных добавок.

В конце прошлого века под руководством профессора Н.А.Тюкавкиной на кафедре органической химии Сеченовского университета совместно с НПО ВИЛАР были начаты работы по фармакологическому скринингу ДКВ, которые увенчались созданием отечественного лекарственного препарата Диквертин[®] [1], зарегистрированного в качестве антиоксидантного средства. В молекуле ДКВ (2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4) содержатся два центра хиральности, поэтому это флавоноидное соединение может существовать в виде двух пар энантиомеров. Диквертин[®] является хиральным лекарственным средством,

поскольку в его составе содержится преимущественно 2*R*,3*R*-стереоизомер ДКВ [2]. В настоящее время данный флаванол можно считать «молекулой бестселлером». Этот флавоноид находится под пристальным вниманием исследователей ввиду широкого спектра биологической активности, привлекательного профиля безопасности и наличия стабильной сырьевой базы – древесины лиственницы. Публикуются результаты исследований и обзоры, которые позволяют обсуждать вопросы расширения спектра его фармакологических свойств, биодоступности, безопасности и некоторые другие [3-5]. В Сеченовском университете продолжается исследование ДКВ методами *in silico* [6,7]. Кроме того, ведутся работы по получению его полиморфных форм, водорастворимых композиций и кокристаллов с различными коформерами, сопряженные с углубленным изучением стереохимического состава продуктов [8-9].

Цель исследования – выбор коформеров для разработки линейки новых хиральных лекарственных средств на основе дигидрокверцетина методами инженерии кристаллов.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали ДКВ (ФС 000388-270812, Аметис, Россия), глицин (Reanal, Венгрия), L-лизин («AppliChem», Германия). Растворители: этилацетат (ХЧ, Лаверна, Россия), вода дистиллированная.

Работа базировалась на следующих технологических приемах супрамолекулярного синтеза: механоактивации путем простого измельчения (*grinding*) и с добавлением растворителя (*drop grinding*), лиофилизации, сонокристаллизации, распылительной сушки, осаждении кокристаллов антирастворителем. В качестве объектов сравнения при анализе растворимости полученных продуктов применяли механические смеси ДКВ и аминокислот в различных соотношениях и индивидуальные компоненты. Механические смеси получали путем растирания в ступке ДКВ с соответствующей аминокислотой в мольных соотношениях от 1:1 до 1:5 в течение 15-25 минут. Пленки ДКВ-L-лизин синтезировали методом отжига: механическую смесь в мольном соотношении 1:2 растворяли в воде дистиллированной и наносили на твердую полиэтиленовую подложку, после чего выдерживали в сушильном шкафу в течение 10-15 минут при температуре 65 °С.

Полученные продукты исследовали с помощью хроматографических, спектральных, термических, хироптических методов, рентгенофазового анализа и микроскопии.

Морфологические характеристики получали с помощью камеры DEM200 (LEVENHUK, США) и редактора изображений ScopePhoto (ScopeTek, США).

Рентгеноструктурный анализ осуществляли на дифрактометре Xcalibur Eos (Agilent, США). Источник излучения – молибденовый катод (λ

= 0,71 Å). Расшифровку структуры проводили прямым методом, используя комплекс программ SHELXTL (версия 6.14, Bruker AXS, США).

Рентгенофазовый анализ выполняли на дифрактометре ARL X'TRA (Thermo Electron Corporation, США), оборудованном вертикальным широкоугольным гониометром и полупроводниковым детектором Пельтье. Источником излучения служил медный катод ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), работающий при силе тока 25 мА и под напряжением 45 кВ. Сбор данных осуществляли при 295 К в диапазоне 2θ от 5° до 50° , шаг $0,04^\circ$, время накопления заряда 1 с.

Спектры ЯМР ^1H снимали в ДМСО- d_6 на спектрометре AV-300 (Bruker, США) с рабочей частотой 300,13 МГц при температуре 25°C .

Ранозаживляющие свойства пленок оценивали на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar. Эксперимент *in vivo* одобрен ЛЭК Сеченовского университета (протокол №19-20 от 02.07.2020).

Результаты и их обсуждение. Научной базой для разработки новых хиральных биологически активных субстанций послужила инженерия кристаллов – одна из прикладных сфер супрамолекулярной химии, которая включает дизайн и синтез новых веществ с заданными физико-химическими свойствами [10]. Хиральная субстанция 2R,3R-дигидрокверцетин характеризуется ограниченной растворимостью в воде при обычных условиях (в терминологии ГФ РФ XV «очень мало растворим»). Для улучшения этого показателя, в качестве коформеров – компонентов, образующих нековалентные межмолекулярные связи с действующим веществом, были опробованы протеиногенные аминокислоты.

Попытка получить композицию ДКВ с глицином путем кокристаллизации на границе несмешивающихся фаз (этилацетат-вода) успехом не увенчалась. Выпавший на дне водной фазы бесцветный прозрачный монокристалл (продукт 1) размером $0,5 \times 5,0$ мм, характеризовался призматической морфологией (рисунок 1А). Однако, в ходе рентгеноструктурного анализа было установлено, что образовавшийся объект является цвиттер-ионом глицина (рисунок 1Б).

А



Б

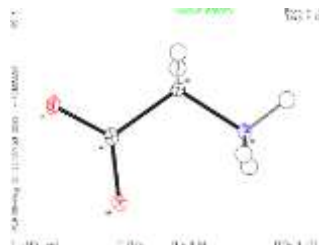


Рисунок 1 – Продукт 1: А – микрофотография монокристалла, Б – кристаллическая ячейка.

В настоящее время эксперименты по получению твердофазной композиции ДКВ-глицин продолжаются.

Основная хиральная аминокислота L-лизин особенно привлекательна с точки зрения рационального дизайна в формате инженерии кристаллов, поскольку в ее молекуле содержится дополнительная аминогруппа в боковом радикале, способная участвовать в образовании межмолекулярных синтонов с фенольными гидроксильными группами ДКВ. Полученный продукт 2 представляет собой прозрачные пленки ДКВ-лизин желто-оранжевой окраски с улучшенной по сравнению с ДКВ растворимостью в воде при обычных условиях (в терминологии ГФ РФ XV «легко растворим»). Повышенная растворимость может быть объяснена их аморфным фазовым состоянием, доказанным методом рентгеновской порошковой дифракции. Дифрактограммы образцов сравнения – ДКВ (рисунок 2А) и L-лизина (рисунок 2Б) характеризуются большим числом острых пиков, что указывает на кристаллическое строение исходных веществ, в то время как на дифрактограмме пленок (рисунок 2В) наблюдается «аморфное гало» с максимумом при 22,2°.

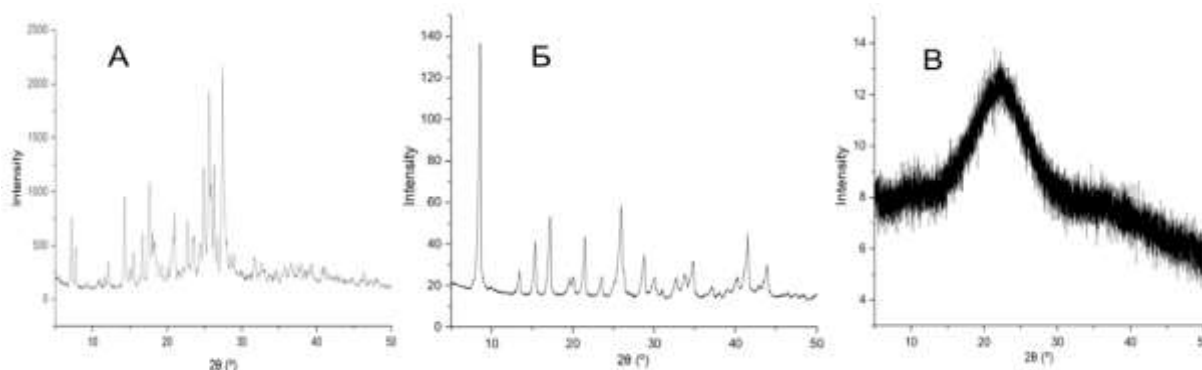


Рисунок 2 – Дифрактограммы: А – ДКВ, Б – лизин, В – продукт 2.

В спектре ЯМР ^1H пленок наблюдается отсутствие сигналов при 11,9 м.д., 10,8 м.д., 9,1 м.д. и 9,0 м.д. по сравнению с исходной субстанцией, что может свидетельствовать об участии фенольных гидроксильных групп ДКВ в образовании водородных связей. По полученным спектральным данным пленки можно охарактеризовать как продукт супрамолекулярного синтеза.

В эксперименте *in vivo* на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar была выявлена ранозаживляющая способность композиции ДКВ-L-лизин. В среднем, у крыс, получавших лечение этой композицией, раны заживали на пять дней раньше по сравнению с крысами контрольной группы.

Заключение. Протеиногенная аминокислота L-лизин выбрана в качестве коформера для получения пленок с ДКВ. Впервые полученные пленки ДКВ-L-лизин охарактеризованы как продукт супрамолекулярного синтеза, в котором фенольные гидроксильные группы флавоноида участвуют в образовании водородных связей. Эта аморфная субстанция

обладает улучшенной растворимостью в воде при обычных условиях по сравнению с исходным флаванолом. Результаты эксперимента на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar показали перспективность дальнейшего изучения пленок с целью разработки новых противоожоговых фитопрепаратов.

Список литературы

1. Колхир В.К. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство /В.К. Колхир [и др.] // Хим-фарм. журнал. - 1995. - № 9. - С. 61-64.
2. Селиванова И.А. Исследование кристаллической структуры дигидрокверцетина /Селиванова И.А. [и др.] // Хим-фарм. журнал. - 1999. – Т. 33. № 4. - С. 51-53.
3. Дедов Д.В. Дигидрокверцетин: фармакологические свойства, возможность применения препарата в клинической практике // Врач.- 2022. - Т. 33. № 9. - С. 78-80.
4. Орлова С.В. Биодоступность и безопасность дигидрокверцетина (Обзор)/ Орлова С.В. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2022. - Т. 55. № 11. - С. 1133-1137.
5. Дедов Д.В. Дигидрокверцетин (таксифолин): фармакологическое действие и возможность применения у больных с COVID-19 // Фармация. - 2023. - Т. 72. № 2. - С. 6-9.
6. Терехов Р.П. Молекулярное моделирование взаимодействия дигидрокверцетина и его метаболитов с циклооксигеназой-2 / Терехов Р.П., Селиванова И.А. // Бюллетень сибирской медицины. - 2019. - Т. 18. №3. - С. 101-106.
7. Тальдаев А.Х. Флавоноиды как потенциальные ингибиторы коронавируса SARS-CoV-2: исследование *in silico* / Тальдаев А.Х., Терехов Р.П., Селиванова И.А. // Бюллетень сибирской медицины. - 2022. - Т. 21. №1. - С. 103-108.
8. Terekhov, R.P. Taxifolin tubes: crystal engineering and characteristics / R. P. Terekhov [et al.] // Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. - 2019. - V. 75. I. 2. - P. 175–182.
9. Terekhov, R.P. Assembling the Puzzle of Taxifolin Polymorphism / R.P. Terekhov [et al.]// Molecules. - 2020. - V. 25. I. 22. - P. 5437.
10. Селиванова И.А. Инженерия кристаллов как научная основа модификации физико-химических свойств биофлавоноидов / Селиванова И.А., Терехов Р.П. // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2019. - №1. - С. 2155-2162.

Определение эфирного масла в траве базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum L.*), выращиваемого в Краснодарском крае

Сергиенко Е.В.

e-mail: sergiew2001@gmail.com

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Российская Федерация

Аннотация: Многие эфиромасличные растения широко культивируются в южных регионах России. Целью работы явилось определение эфирного масла в траве базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum L.*). На основании гистохимической реакции было установлено в микропрепарате наличие эфирного масла в эфиромасличных железках. Количественное определение эфирного масла показало его содержание на уровне 2,08–2,11%, что сопоставимо с показателями лекарственных эфиромасличных растений и позволяет охарактеризовать траву базилика обыкновенного как сырье с высоким содержанием эфирного масла.

Ключевые слова: базилик обыкновенный, яснотковые, эфирное масло

Среди пищевых растений, у которых в пищу употребляются листья и молодые побеги, базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum L.*) занимает особое место. Это растение относится к семейству яснотковые (*Lamiaceae*) и, как многие его представители, обладает особым ароматом, связанным с накоплением в растении эфирного масла [1, 2]. Следует отметить важный факт: несмотря на то что, биологически яснотковые близки между собой, имеют одинаковый тип локализации эфирного масла – эфиромасличные железки, компонентный состав эфирного масла у каждого вида уникален. Этим объясняется специфический аромат растений, который часто служит диагностическим признаком при органолептическом анализе. Эфирные масла обладают различными фармакологическими эффектами: спазмолитический, болеутоляющий, седативный, антимикробный и прочие [3, 4]. Поэтому растения, способные накапливать эфирные масла, в том числе и среди яснотковых, всегда ценились и получили широкое применение в медицине. Сырье многих яснотковых, в основном листья, либо побеги с листьями и цветками (травы), включено в Государственную Фармакопею Российской Федерации [5]. В настоящее время продолжается активный поиск новых лекарственных растений, в том числе среди растений, нашедших применение с других отраслях народного хозяйства [6, 7].

Наше внимание привлек базилик обыкновенный, в первую очередь потому, что это однолетнее растение, которое хорошо культивируется, особенно в южных областях России, где жаркое продолжительное лето способствует лучшему накоплению эфирного масла [8, 9]. По данным литературы базилик обыкновенный применяется и как лекарственное растение в народной медицине в самых разных направлениях: заболевания сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, инфекции верхних дыхательных путей, почек [10].

Цель исследования – определение эфирного масла в траве базилика обыкновенного, выращиваемого в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Травя базилика обыкновенного двух сортовых форм: фиолетовая (образец 1) и зеленая (образец 2), заготовленная в августе 2022 года в фазу массового цветения от растений, выращиваемых на протяжении нескольких лет в пгт. Адлер (агломерация г. Сочи), Краснодарский край. Сырье высушено воздушно-теневым способом, представляет собой стебли с листьями и соцветиями. У образца 1 – цвет фиолетово-коричневый, достаточно темный, у образца 2 – коричневатозеленый. Запах у обоих образцов специфический пряный.

Результаты и их обсуждение.

Для базилика обыкновенного, как и для эфиромасличных представителей яснотковых характерно наличие выделительных трихом – эфиромасличных железок радиального типа. При осмотре микропрепарата выявлено, что эфиромасличные железки многочисленны.

Обнаружение эфирного масла осуществляли методом гистохимической реакции с реактивом Судан III.

Сухое измельченное сырье кипятили в натрия гидроксиде 3%-ном в течение 3 минут, промывали водой и переносили на предметное стекло. На препарат наносили несколько капель Судана III, накрывали покровным стеклом, прогревали в течение 1 минуты.

В микропрепарате наблюдали эфиромасличные железки, окрашенные в розово-оранжевый цвет, что свидетельствовало о присутствии в траве базилика обыкновенного эфирного масла.

Количественное определение эфирного масла в сырье проводили по методике Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания, ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [5]. На предположении о высоком содержании в траве базилика обыкновенного эфирного масла – сильный запах плюс многочисленные трихомы – использовали метод 1.

Около 30,0 грамм навески измельченной травы базилика обыкновенного помещали в круглодонную термостойкую колбу объемом 1000 мл и заливали 300 мл воды очищенной. Плотнo закупоривали

резиновой пробкой. Снизу к пробке был прикреплен градуированный приемник Гинзберга для сбора эфирного масла, цена деления у которого – 0,025 мл. Процесс перегонки осуществляли в течение 2 часов на электроплите с обратным шариковым холодильником. Выбор времени перегонки обоснован на анализе фармакопейных статей ГФ РФ XIV издания на эфиромасличные виды сырья, для которых ЛРС – трава (душицы обыкновенной, тимьяна обыкновенного и др.).

За 5 минут до окончания перегонки плиту отключали для того, чтобы возможные остатки эфирного масла, скопившиеся на стенках колбы, попали в приемник, что дало бы меньшую погрешность измерения.

Объем перегнанного эфирного масла в градуированной части приемника измеряли после завершения перегонки и охлаждения прибора до комнатной температуры.

Содержание в процентах (X) эфирного масла в абсолютно сухом сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - W)}, \text{ где}$$

V – объем перегнанного эфирного масла, мл;

a – навеска лекарственного растительного сырья, г;

W – влажность лекарственного растительного сырья, %

Влажность сырья определяли по методике ГФ РФ XIV издания, ОФС.1.5.3.0007.15 «Влажность лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [5].

Для образца 1 влажность составила 8,46%; для образца 2 – 8,73%.

Результаты определения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения содержания эфирного масла травы базилика обыкновенного

№	Навеска, г	Объем эфирного масла, мл	Влажность, %	Содержание эфирного масла, %	Среднее значение, %
Образец 1					
1	30,0425	0,58	8,46	2,11	2,08
2	30,0137	0,57		2,07	
3	30,0681	0,57		2,07	
Образец 2					
1	30,2538	0,59	8,73	2,14	2,11
2	30,0823	0,58		2,11	
3	30,4055	0,58		2,09	

Содержание эфирного масла составило: образец №1 (фиолетовый) – 2,08±0,03%; образец №2 (зеленый) – 2,11±0,03%.

Полученное при перегонке эфирное масло представляло собой подвижную прозрачную жидкость желтоватого цвета с сильным приятным

запахом, легче воды, легко растворимо в спирте этиловом 95%, диэтиловом эфире, гексане и хлороформе.

Заключение. В результате проведенных исследований установлено содержание эфирного масла в траве базилика обыкновенного двух сортовых форм – фиолетовая и зеленая, выращиваемого на территории Краснодарского края. Вопреки мнению садоводов, что фиолетовый базилик более ароматный, содержание эфирного масла в образце 2 – сортовая форма зеленая – оказалось несколько выше и составило 2,11%; в образце 1 – сортовая форма фиолетовая – содержание эфирного масла составило 2,08%. Данные показатели в целом близки. Содержание эфирного масла в траве базилика обыкновенного вне зависимости от сортовой формы на уровне 2% сопоставимо с таковым многих лекарственных эфиромасличных растений, что позволяет охарактеризовать траву базилика обыкновенного как сырье с высоким содержанием эфирного масла.

Список литературы

1. Чумакова В.В., Чумаков В.Ф., Попова О.И., Чумакова В.В.мл. Коллекция интродуцированных видов Lamiaceae как исходный материал для селекции // Бюллетень Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства. 2016. № 8. С. 300-310.

2. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. 2015. № 2 (9). С. 67-71.

3. Ткаченко К.Г. Современные технологии выращивания лекарственных и ароматических растений в Китае // Сборник научных трудов научно-методической конференции «III Гаммермановские чтения». СПб: Изд-во СПХФА, 2017. С. 123-128.

4. Попов И.В., Рудакова Ю.Г., Попова О.И., Никитина А.С., Василенко Е.А., Ганина М.М. Фармацевтические аспекты сохранения и укрепления здоровья населения на основе фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. № 3-6. С. 1911-1913.

5. <http://femb.ru/femb/pharmacorea.php>

6. Попов И.В. Разработка алгоритма оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № 5. С. 103-105.

7. Попов И.В. Применение логистического анализа в исследовании организации заготовки дикорастущих видов лекарственного растительного сырья // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой

фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Пятигорск, 2011. С. 815-816.

8. Стекольников Ю.С. Опыт выращивания субтропических растений семейства *Lamiaceae* в условиях Краснодарского края // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск, 2022. С. 74-75.

9. Эльчепарова Л.А. Эфиромасличные растения семейства *Lamiaceae* в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск, 2022. С. 100-102.

10. Новиков О.О., Писарев Д.И., Севрук И.А., Малютина А.Ю., Зинченко А.А., Гурьев И.В. Исследование *Ocimum basilicum* L. в рамках научного направления «Фармацевтический ремейк» // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С. 54-61.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-383-388

УДК 616.322+615.28

Антимикробная активность и компонентный состав эфирного масла ферулы изменчивой

Смагулов М.К.¹, Ишмуратова М.Ю.¹, Садырбеков Д.Т.¹, Турдиева Ж.А.²,
Атажанова Г.А.^{1,2}

e-mail: marlenkemel@mail.ru

¹ НАО «Карагандинский университет им. Е.А. Букетова»,

² НАО «Медицинский университет Караганды»

*Аннотация: Возникновение устойчивости бактерий к различным классам антибактериальных средств, таким как β-лактамы, хинолоны и макролиды, является серьезной проблемой, серьезно влияющей на здоровье человека. Поэтому в течение последних двух десятилетий исследователи уделяют большое внимание разработке антимикробных средств, особенно растительного происхождения. В дополнение к их эффективности, большинство натуральных продуктов нетоксичны, поэтому их можно использовать в качестве безопасной стратегии лечения. Среди растений вида рода *Ferula* L. были представлены как богатый источник противомикробных соединений. В связи с этим нами впервые исследована противомикробная активность и химический состав эфирного масла ферулы изменчивой, произрастающей в Прибалхашье.*

Ключевые слова: ферула, эфирное масло, сесквитерпеноиды, бактерия, антимикробная активность

Введение.

Растения, принадлежащие к роду *Ferula* (сем. *Apiaceae*), используются для лечения различных заболеваний и имеют долгую

историю использования во многих традиционных лекарствах. Представители этого рода очень популярны благодаря своим эфирным маслам, которые обладают многими биологическими свойствами, включая антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, спазмолитическую, противосудорожную и антиоксидантную активность [1-4]. Поэтому в данной статье впервые приведены данные по химическому составу эфирного масла ферулы изменчивой и его антимикробной активности.

Цель исследования – скрининг эфирного масла ферулы изменчивой на противомикробную активность и исследование методом ГХ-МС его компонентного состава.

Материалы и методы

Дикорастущее растение флоры Казахстана *Ferula varia* (Schrenk ex Fisch., С.А.Мey. & Avé-Lall.) Trautv. (ферула изменчивая, или шаир) собрано в фазу цветения в мае 2023г. в экспедиционных выездах по Прибалхашью (Республика Казахстан), координаты сбора (48°46'04" с. ш.; 73°40'24" в. д.).

Выделение эфирного масла ферулы изменчивой проведено методом гидродистилляции на лабораторной установке Клевенджера [5]. Для получения эфирного масла использована надземная часть растения ферулы изменчивой.

Анализ ГХ-МС проведен на газовом хроматографе Agilent 7890А с масс-селективным детектором Agilent 5975С при следующих условиях: тип колонки – ДНА-100; длина колонки – 30 м; диаметр колонки – 0,25 мм; толщина адсорбента колонки – 0,25 мкм; температура испарителя – 280 °С; температура колонки – 60-300 °С; скорость нагрева колонки – 6 °С/мин; температура источника ионов – 230°С; температура квадрупольного конденсатора – 150°С; газ-носитель – гелий; давление газа в колонке – 2 psi; объем пробы – 1,0 мкл; режим ввода – с разделением потока (split); режим регистрации масс-спектров – сканирование (scan); библиотека – NIST 08; метод расчета состава фракций – относительный площадь пиков (полуколичественный метод). Время анализа – 42 минуты. Обработка результатов производилась автоматически при помощи программы GS-MSD Data Analysis.

Изучение антимикробной активности образца эфирного масла ферулы изменчивой проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и к дрожжевому грибку *Candida albicans* диско-диффузионным методом. Препараты сравнения – бензилпенициллин натриевой соли для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candida albicans*. Для проведения исследования готовили взвесь, содержащую стандартное количество жизнеспособных клеток бактерий, которую засеивали газоном на поверхность питательной

среды в чашки Петри. На стерильные диски из фильтровальной бумаги наносили по 0,01 мл образцов. Диски с образцом накладывали на посев на расстоянии 2,5 см от центра чашки по кругу (на одну чашку 4 дисков). Посевы инкубировали 24ч при 36⁰С. После инкубации на фоне равномерного бактериального газона вокруг дисков образовывались зоны полного и частичного подавления роста бактерий. Учет результатов осуществляли путем измерения диаметра зон подавления роста. Образец испытывался в трех параллельных опытах [6-7].

Антимикробная активность образцов оценивали по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (в мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм - слабая активность, 15-20 мм - умеренно выраженная активность, свыше 20 мм - выраженная.

Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

Результаты и их обсуждение.

К роду *Ferula* относится в настоящее время 152 видов, распространенных в Средней Азии, Казахстане, Западной Сибири, Китае, Монголии и т.д. [8]. В Казахстане известно 48 видов, из них 16 эндемичных [9]. В растениях рода *Ferula* преобладают такие биологически активные вещества, как кумарины, моно- и сесквитерпены, флавоноиды. Терапевтическое действие растений данного рода обусловлено основными химическими компонентами эфирных масел, обладающих противомикробным, противогрибковым, противовоспалительным, противовирусным и другим действием.

Нами был выбран вид *F. varia* для изучения компонентного состава эфирного масла и скрининга его на антимикробную активность. *F. varia* представляет собой многолетнее высокое растение до 120 см с желтыми цветками и широко распространенное на территории Средней Азии. По данным литературы из корней ферулы изменчивой ранее были выделены сесквитерпеновые лактоны [10, 11], гликозид лютеолина [12] и флавоноид цинарозид [13].

Эфирное масло получали методом гидродистилляции на аппарате Клевенджера в течение 2-х часов. Масло представляло собой подвижную жидкость желтого цвета, с резким запахом. Выход эфирного масла составил 0,8%. Методом ГХ-МС определяли качественный состав и количественное содержание компонентов эфирного масла *F. varia* (таблица 1). По данным анализа ГХ-МС выявлено, что эфирное масло ферулы изменчивой состоит, в основном, из сесквитерпеноидов. Основными компонентами эфирного масла являются гвайол (29,61%) (1) и борнилацетат (14,60%) (2) и неролидол (11,13%) (3).

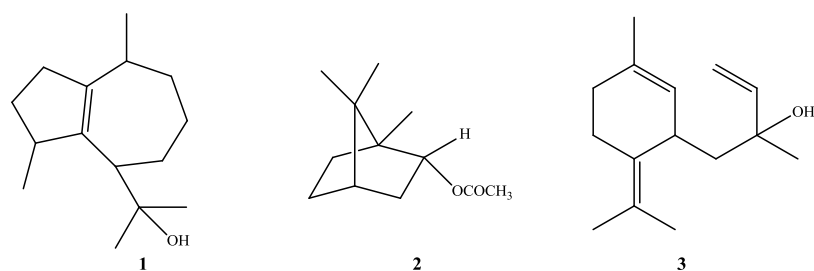


Таблица 1 – Химический состав эфирного масла *Ferula varia*

№ пика	RT, мин	Компонент	Содержание, %
1	14.375	Фенхилацетат	7.59
2	14.727	Бензол, 1-метокси-4-метил-2-(1-метилэтил)	2.23
3	15.882	Борнилацетат	14.60
4	16.806	бицикло[3.1.0]гекс-2-ен, 2-метил-5-(1-метилэтил)-	0.35
5	17.653	бицикло[4.1.0]герп-2-ен, 3,7,7-триметил-	0.66
6	17.807	2,2-диметил-, фенилметилловый эфир пропановой кислоты	0.30
7	17.994	2-циклопентен-1-он, 3-метил-2-(2-пентенил)-, (Z)	0.80
8	18.622	Бензол, 2-(1,1-диметилэтил)-1,4-диметокси	0.31
9	19.271	Не идентифицировано	1.40
10	19.656	Не идентифицировано	2.06
11	20.206	α-куркумен	1.80
12	20.580	Не идентифицировано	1.49
13	20.883	(+)-купарен	0.32
14	21.548	(+)-сативен	0.69
15	21.801	неролидол	11.13
16	21.999	Неидентифицировано	0.96
17	22.461	Не идентифицировано	2.75
18	22.868	гвайол	29.61
19	22.868	□-элемен	0.75
20	23.187	10-эпи-γ-эвдесмол	0.75
21	23.308	7-эпи-α-эвдесмол	1.54
22	23.451	Не идентифицировано	0.49
23	23.539	Не идентифицировано	0.32
24	23.682	эвдесм-4(14)-ен-11-ол	2.99
25	23.759	α-эвдесмол	2.78
26	23.869	циклоизолонгифолен	1.95
27	24.156	кадине-1,4-диен	0.35
28	24.310	Не идентифицировано	0.57
23	24.662	Не идентифицировано	0.30
24	24.992	Изоледен	0.40
25	25.102	Не идентифицировано	0.91
26	25.388	эвдесма-4,11-диен-2-ол	0.52
27	26.929	Не идентифицировано	0.30
28	27.423	Не идентифицировано	1.27
23	27.566	Не идентифицировано	0.43

№ пика	RT, мин	Компонент	Содержание, %
24	28.512	Не идентифицировано	0.76
25	28.754	Пальмитиновая кислота	0.88
26	29.976	геранилгераниол	0.73
27	30.680	4,8,12-триметилтридекан-4-олид	0.40

Результаты исследования антимикробной активности эфирного масла ферулы изменчивой приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Антимикробная активность исследуемого образца в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (зона торможения измеряется в мм)

Образец	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Эфирное масло ферулы изменчивой	17±1	17±1	18±1	13±1	13±1
Бензилпенициллин натрия соль	16±0,1	14±0,1	15±0,1	12±1	-
Нистатин	-	-	-	-	21±0,2

Заключение. Впервые установлен химический состав эфирного масла ферулы изменчивой, где основными компонентами эфирного масла являются гвайол (29,61%) и борнилацетат (14.60%) и неролидол (11.13%). В результате исследования на антимикробную активность установлено, что образец эфирного масла ферулы изменчивой проявляет умеренно выраженную антимикробную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, слабую активность в отношении грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и слабую активность к дрожжевому грибку *Candida albicans*.

Благодарности. Работа выполнена в рамках грантового проекта AP1677164 «Разработка новых космецевтических средств антиоксидантного действия на основе отечественного растительного сырья».

Список литературы

1 Mohammadhosseini, M. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities - A review / M. Mohammadhosseini, A. Venditti, S.D. Sarker, L. Nahar, A. Akbarzadeh // Ind. Crops Prod. – 2019. – Vol. 129. – P. 350–394.

2 Iranshahy, M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Asafoetida (*Ferula assafoetida* oleo-gum-resin) - A review / M. Iranshahy, M. Iranshahi // J. Ethnopharmacol. - 2011. - Vol.134. – P. 1–10.

3. Salehi, M. A review of *Ferula* species: Biochemical characteristics, pharmaceutical and industrial applications, and suggestions for biotechnologists / M. Salehi, M. R. Naghavi, M. Bahmankar // Industrial Crops and Products. – 2019. – Vol. 139:111511. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.111511.

4. Boghrati, Z. *Ferula* species: A rich source of antimicrobial compounds / Z. Boghrati, M. Iranshahi // Journal of Herbal Medicine. – 2018. - Vol. 16. – Article ID 100244. DOI: 10.1016/j.hermed.2018.10.009.

5 ГОСТ 34213-2017. Сырье эфиромасличное цветочно-травянистое. Методы отбора проб, определения влаги, примесей и эфирного масла. - М.: Стандартинформ. – 2019. – 23 с.

6 Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. 2-е издание, перераб. и доп. / Р.У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

7 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. - Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. - 592 с.

8 Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Rutaceae* - *Elaeagnaceae*. – Л.: Наука, 1988. - С. 110-122.

9 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1961. – Т. 6. – 455 с.

10 Suzuki, K. Sesquiterpene Lactones from the Roots of *Ferula varia* and Their Cytotoxic Activity / K. Suzuki, M. Okasaka, Y. Kashiwada, Y. Takaishi, G. Honda, N. Ito // J. Nat. Prod. - 2007. – Vol. 70, N 12. - P. 1915–1918

11 Kurimoto, S. New sesquiterpene lactone glucosides from the roots of *Ferula varia* / S. Kurimoto, K. Suzuki, M. Okasaka, Y. Kashiwada, O. Kodzhimatov, Y. Takaishi // Phytochemistry Letters. – 2012. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 729-733.

12 Maksumova, N. Luteolin glucosides from *Ferula varia* / N. Maksumova, M. Yuldashev, K. Batirov // Chemistry of Natural Compounds. – 1994. – Vol. 30. - P. 627–628.

13 Котенко, Л.Д. Стандартизация травы ферулы изменчивой / Л. Д. Котенко, М. А. Маматханова, Р. М. Халилов, А. У. Маматханов, Г. Б. Сотимов // Химия растительного сырья. - 2009. - № 4. - С. 151–154.

Оценка возможных видов активности хедерагенина методом компьютерного моделирования

Солодухина А.А., Гудкова А.А.

e-mail: ania.soloduhina@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: проведена оценка возможных видов фармакологического действия и побочных эффектов хедерагенина методом компьютерного моделирования. Полученные in silico данные дают возможность расширить спектр применения хедерагенина в медицинской практике.

Ключевые слова: плющ обыкновенный, Hederá helix L., хедерагенин, in silico

Введение. Хедерагенин представляет собой пентациклический тритерпеноид, который присутствует во многих растениях в формах сапогенина или сапонинов [1]. Хедерогенин является одним из главных составляющих сапонинов плюща обыкновенного. Для данного соединения известны такие фармакологические эффекты, как иммуностимулирующий, адаптогенный, противоопухолевый, противовоспалительный, антидепрессантный, противовирусный, антинейродегенеративный, антигиперлипидемический, антидиабетический эффекты [1,2].

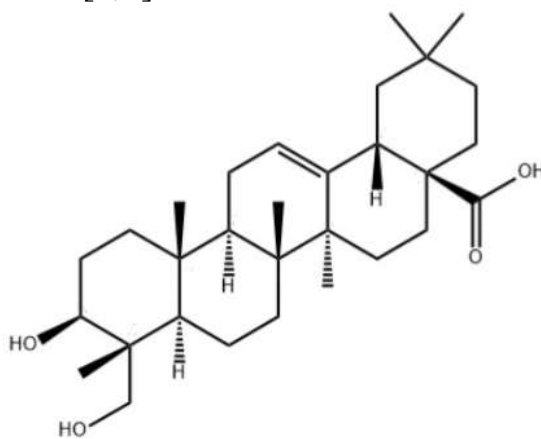


Рисунок 1 – Структурная формула хедерагенина

Цель исследования - оценка дополнительных видов фармакологической активности и побочных эффектов, проявляемых хедерагенином.

Материалы и методы. Оценка вероятности наличия дополнительных видов фармакологических эффектов изучаемого соединения, а также

побочных эффектов проводили методом компьютерного моделирования *in silico* [3,4], для чего была использована структурная формула хедерагенина.

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные в результате моделирования дополнительных видов фармакологической активности, а также возможные виды побочных эффектов приведены в табл.1 и 2. (данные актуальны на 01.08.2023)

Таблица 1 – Вероятные виды фармакологических эффектов хедерагенина

Pa	Pi	Активность
0,982	0,002	Стимулятор CASP3
0,980	0,001	Гепатопротектор
0,977	0,001	Промотор инсулина
0,948	0,001	Стимулятор транскрипционного фактора NF каппа B
0,948	0,001	Стимулятор транскрипционного фактора
0,918	0,001	Стимулятор CASP8
0,907	0,002	Антагонист целостности мембраны
0,897	0,004	Агонист апоптоза
0,894	0,002	Химиопрофилактика
0,882	0,005	Противоопухолевый
0,877	0,003	Ингибитор оксидоредуктазы
0,870	0,003	Лечение заболеваний печени
0,859	0,001	Ингибитор хитиназы
0,858	0,001	Ингибитор экспрессии ICAM1
0,856	0,003	Ингибитор липидпероксидазы
0,851	0,005	Противовоспалительное средство
0,843	0,012	Ингибитор алкенилглицерофосфохолингидролазы
0,842	0,001	Антиноцицептивный
0,841	0,001	Ингибитор ДНК-лигазы (АТФ)
0,836	0,002	Противовирусное (Грипп)
0,834	0,003	Противоязвенное средство
0,833	0,003	Ранозаживляющее средство
0,828	0,019	Ингибитор тестостерон-17бета-дегидрогеназы (НАДФ+)
0,824	0,002	Антагонист оксида азота
0,814	0,007	Гиполипидемический
0,761	0,003	Ингибитор ДНК-полимеразы, направленный на ДНК
0,757	0,005	Противоопухолевые (рак легких)
0,757	0,008	Регулятор липидного обмена
0,755	0,033	Мукомембранопротектор
0,746	0,006	Сосудорасширяющее средство периферическое

Pa	Pi	Активность
0,714	0,010	Ингибитор фосфатазы
0,713	0,007	Противозудное
0,711	0,047	Субстрат CYP2J
0,709	0,004	Противоопухолевые (меланома)
0,706	0,003	Ингибитор протеинфосфатазы
0,703	0,001	Ингибитор альфа-глюкозидазы
0,703	0,005	Цитопротектор
0,703	0,002	Ингибитор фосфорилазы
0,692	0,002	Ингибитор фосфолипазы С
0,686	0,003	Ингибитор протеин-тирозинфосфатазы
0,674	0,005	противолейкемический
0,653	0,018	Иммуностимулятор
0,650	0,002	Ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы
0,638	0,012	Ингибитор гидролазы алкенилглицерофосфозтаноламина
0,638	0,070	Противоэксзематический
0,633	0,008	Противоопухолевые (рак молочной железы)
0,618	0,014	Дерматологический
0,616	0,018	Ингибитор гастрина
0,615	0,013	Противопротозойные (лейшмании)
0,613	0,017	Противогрибковый
0,612	0,005	Желчегонный
0,609	0,001	Ингибитор Т-клеточного белка-тирозинфосфатазы
0,605	0,010	Противопсориатический
0,604	0,015	Антитромботический
0,600	0,038	Лечение острых неврологических заболеваний
0,599	0,020	Усилитель экспрессии НМОХ1
0,592	0,009	Ингибитор CYP17
0,584	0,004	Стимулятор фактора 2, связанного с NF-E2
0,579	0,024	Ингибитор экдизон-20-монооксигеназы
0,579	0,002	Лечение тяжелого острого респираторного синдрома
0,578	0,038	Ингибитор алкилацетилглицерофосфатазы
0,578	0,004	Ингибитор фактора транскрипции NF каппа В
0,574	0,006	Ингибитор Mus
0,572	0,048	Ингибитор лизазы
0,568	0,005	Противовирусное (герпес)
0,567	0,049	Ингибитор ацилкарнитингидролазы

Pa	Pi	Активность
0,565	0,036	Глюкановый ингибитор эндо-1,3-бета-D-глюкозидазы
0,564	0,003	Контрацептив женский
0,563	0,038	Ингибитор монооксигеназы глицерилового эфира
0,559	0,018	Ингибитор экспрессии AR
0,553	0,010	Антиметастатический
0,550	0,010	Противоопухолевые (колоректальный рак)
0,549	0,010	Противоопухолевые (рак толстой кишки)
0,547	0,006	Противоопухолевые (рак яичников)
0,544	0,008	Лечение деменции
0,544	0,104	Ноотропный
0,542	0,013	Антагонист гестагена
0,534	0,089	Субстрат CYP2J2
0,533	0,010	Нестероидное противовоспалительное средство
0,523	0,037	Лечение аденоматозного полипоза
0,523	0,033	Антагонист холестерина
0,521	0,001	Противоопухолевые (рак щитовидной железы)
0,512	0,012	Антиоксический
0,510	0,007	Ингибитор ДНК-полимеразы I
0,509	0,031	Ингибитор алкоголь-O-ацетилтрансферазы
0,508	0,001	Антагонист интерферона
0,506	0,022	Противодиабетическое
0,504	0,003	Противоопухолевые (эндокринный рак)
0,504	0,037	Ингибитор бета-глюкуронидазы
0,503	0,001	Антагонист гамма-интерферона
0,502	0,083	Ингибитор сахарофосфатазы
0,501	0,029	Антисекреторный
0,500	0,005	Противоопухолевые (рак шейки матки)

Выявлено, что помимо уже известных фармакологических эффектов, которые были установлены различными исследователями в результате доклинических испытаний, для хедерагенина с большой степенью достоверности вероятны такие виды активности, как гепатопротекторное, желчегонное, гиполипидемическое, антиноцицептивное, цитопротекторное, антитромбическое, ноотропное действие и ряд др. видов активности.

Таблица 2 - Вероятные виды побочных и токсических эффектов, рассчитанных для хедерагенина

Pa	Pi	Побочные эффекты
0,855	0,010	Воспаление

Pa	Pi	Побочные эффекты
0,861	0,017	Токсичный
0,800	0,013	Нефротоксичный
0,789	0,015	Мышечная слабость
0,739	0,013	Гиперхолестеринемия
0,738	0,023	Гипотония
0,746	0,032	Поведенческие нарушения
0,737	0,025	Слабость
0,713	0,039	Гематотоксичный
0,618	0,011	Цитотоксичный

В качестве побочных эффектов наиболее вероятно возникновение воспалительных проявлений, различных видов токсичности (нефро-, гемато- и цитотоксичность), может наблюдаться гипотония и мышечная слабость.

Заключение. В результате исследования проведена оценка дополнительных видов фармакологической активности и побочных эффектов, проявляемых хедерагенином. Полученные данные потенциально расширяют возможности использования хедерагенина (а также его источников) в медицинской практике.

Список литературы

1. Zeng J, Huang T, Xue M, et al. Current knowledge and development of hederagenin as a promising medicinal agent: a comprehensive review. *RSC Adv.* 2018;8(43):24188-24202. Published 2018 Jul 3. doi:10.1039/c8ra03666g
2. Горбачева И.А. Особенности иммунореактивности организма в постковидном периоде у полиморбидных пациентов с хроническими очагами инфекции ЛОР – органов и полости рта / И.А. Горбачева и [др.]// РО. - 2022. - №3 - (118). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunoreaktivnosti-organizma-v-postkovidnom-periodе-u-polimorbidnyh-patsientov-s-hronicheskimi-ochagami-infektsii-lor> (дата обращения: 29.08.2023).
3. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул / Ю. С. Головкин, О. А. Ивашкевич, В. Э. Матулис, П. Н. Гапоник // Химические проблемы создания новых материалов и технологий. – Минск : БГУ, 2008. – С. 144-164.
4. PASSOnline [Электронный ресурс] URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/predict.php>

Качественное определение некоторых групп биологически активных веществ в листьях плюща обыкновенного

Солодухина А.А.

e-mail: ania.soloduhina@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: проведено качественное определение некоторых групп биологически активных веществ в листьях плюща обыкновенного различных мест произрастания и сравнение их качественного состава

Ключевые слова: плющ обыкновенный, *Hedera helix L.*, качественный анализ

Введение. Лекарственное растительное сырье является источником биологически активных веществ (БАВ), используемых для изготовления лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственных растительных препаратов, биологически активных добавок к пище и других видов продукции. Последние годы отмечены возросшим интересом к группе фитопрепаратов как со стороны потребителей, так и со стороны разработчиков и производителей.

Плющ обыкновенный (*Hedera helix L.*, сем. *Araliaceae*) на протяжении длительного времени привлекает внимание исследователей как растение, содержащее тритерпеновые сапонины, потенциально обеспечивающие широкий спектр фармакологической активности, но нашедшее применение, в основном, в качестве отхаркивающего, муколитического средства. Растение не является официальным в России, хотя получило официальный статус в ряде зарубежных стран [1].

В силу вышесказанного, исследования качественного состава растительного сырья плюща и извлечений из него с перспективой последующего внедрения растения в официальную медицину РФ являются актуальными.

Цель исследования - определение и сравнение состава биологически активных веществ в листьях плюща обыкновенного различных ареалов произрастания.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали листья плюща обыкновенного, заготовленные в различных географических зонах: Крым (Севастополь и его окрестности, окрестности Ялты, ущелье рядом с селом Черноречье), Черноморское побережье Кавказа (Анапа), Воронежская область (село Липовка Бобровского района), Греция (остров Крит), Испания (остров Ибица). Для определения качественного состава готовили водные и водно-спиртовые извлечения из исследуемых

образцов по общепринятым методикам [2]. Водные извлечения использовали для определения полисахаридов, водорастворимых сапонинов, алкалоидов, дубильных веществ и органических кислот. Водно-спиртовые извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) использовали для обнаружения спирторастворимых сапонинов, флавоноидов и антоцианов.

Качественное определение отдельных групп БАВ в листьях плюща обыкновенного проводили с использованием общепринятых качественных реакций. Обнаружение сапонинов проводили по реакциям на пенообразование, с растворами ацетата свинца и бария хлорида, а также с раствором концентрированной серной кислоты. Наличие флавоноидов устанавливали с помощью реакции Синода, цианидиновой пробы, растворов алюминия хлорида, железа (III) хлорида, ацетата свинца и аммиака. Полисахариды обнаруживали с помощью раствора аммиака и реакции с 96% этанолом. Витамины определяли с помощью реакции с раствором калия перманганата. Обнаружение дубильных веществ проводили с помощью реакций с железоммонийными квасцами, растворами алкалоида и бихромата калия. Наличие алкалоидов устанавливали с помощью реактивов Драгендорфа и Марме, а также раствора пикриновой кислоты [2].

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты качественного определения некоторых групп БАВ в исследуемых образцах

Группа БАВ	Место произрастания							
	Украины Севастополя	Севастополь	Черноморье	Ялта	Липовка	Анапа	Крит	Ибица
Сапонины	+	+	+	++	+	+	+	+
Флавоноиды	+	+	+	+++	+/-	+	+	+
Полисахариды	+	+/-	+/-	++	++	++	+	+/-
Витамины	+	-	++	+	+	+	+/-	+
Дубильные вещества	++	+	+/-	-	+/-	++	+/-	+/-
Алкалоиды	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-

+, ++, +++ - выраженный эффект реакции, - - эффект слабый/отсутствует

По результатам проведенного исследования качественными химическими реакциями подтверждено наличие в листьях плюща сапонинов, а также таких ценных в фармакологическом отношении групп

БАВ, как флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества, витамины (аскорбиновая кислота), малые количества алкалоидов.

При сравнении качественного состава БАВ в листьях плюща, произраставших в разных географических зонах, не выявлено существенных отличий, в том числе и в составе БАВ листьев плюща, произраставшего в Воронежской области, в нехарактерных для него неблагоприятных климатических условиях, что позволяет предположить возможность интродукции растения без снижения его биологической активности.

Заключение. В результате исследования подтверждено присутствие некоторых групп фармакологически ценных БАВ в листьях плюща обыкновенного, а также не выявлено значимых отличий в составе исследуемого сырья, заготовленного в различных ареалах произрастания, что позволяет сделать предположение о возможности районирования плюща обыкновенного без снижения его активности и в средней полосе России.

Список литературы

1. European pharmacopoeia - 8th edition. Published 15 July 2013 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf (Дата обращения: 20.08.2023).

2. Ладыгин Е.Я., Сафронич Л.Н., Отряшенкова В.Э. и соавт. Химический анализ лекарственных растений: учебное пособие для фармацевтических вузов / Под ред. Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. // М.: Высшая школа, 1983; 176 С.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-396-400

УДК 615.356:582.929.4

Определение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum* L.), выращиваемого в Краснодарском крае

Судики Л.С., Гукева А.Р.

e-mail: sudiki.lejla@yandex.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр.

Калинина, д. 11

Аннотация: Базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum* L.) семейства яснотковые (*Lamiaceae*) – популярное пищевое растение. Целью работы явилось изучение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного.

Материалом служила трава базилика обыкновенного, выращиваемого в Краснодарском крае. Было установлено содержание аскорбиновой кислоты на уровне 0,32–0,33%, что превышает минимальные показатели для плодов шиповника. На основании чего можно охарактеризовать траву базилика обыкновенного как сырье с высоким содержанием аскорбиновой кислоты. Ключевые слова: базилик обыкновенный, яснотковые, аскорбиновая кислота, тонкослойная хроматография, перманганатометрия

В настоящее время возрос интерес к изучению культивируемых в нашей стране растений [1, 2]. Климат Краснодарского края, по сравнению с климатом большей части России, характеризуется теплой почти безморозной зимой и продолжительным жарким летом. В таких условиях введены в культуру многие эфирно-масличные растения средиземноморской флоры: розмарин, виды тимьяна; на Черноморском побережье также введены в культуру лавр благородный, некоторые виды эвкалипта и многие вечнозеленые субтропические деревья и кустарники [3, 4]. Базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum* L.) – однолетнее травянистое растение семейства яснотковые (*Lamiaceae*), вегетационный цикл которого позволяет выращивать данный вид в средней полосе России [5, 6]. Однако, как показывают многолетние наблюдения за интродукцией эфирно-масличных видов – лучшее накопление эфирных масел идет в регионах с жарким летом [7, 8]. Сырье многих представителей семейства яснотковые введено в медицинскую практику и включено в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIV издания [9].

Базилик обыкновенный популярен в кулинарии многих народов мира. У народов Северного Кавказа принято считать, что употребление в пищу свежих листьев базилика придает силы, улучшает самочувствие, укрепляет иммунитет, что, по-видимому, обусловлено содержанием аскорбиновой кислоты [10]. В этой связи особый интерес вызывает изучение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного.

Цель исследования – определение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного, выращиваемого в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Трава базилика обыкновенного двух сортов форм: фиолетовая (образец 1) и зеленая (образец 2), заготовленная в августе 2022 года в фазу массового цветения от растений, выращиваемых на протяжении нескольких лет в пгт. Адлер (агломерация г. Сочи), Краснодарский край. Сырье высушено воздушно-теневым способом, представляет собой стебли с листьями и соцветиями. Цвет сырья: у образца 1 – фиолетово-коричневый, достаточно темный, у образца 2 – коричневатозеленый. Запах у обоих образцов специфический пряный.

Качественный анализ и количественное определение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного проводили по методике ГФ РФ XIV, ФС.2.5.0106.18 «Шиповника плоды» [9].

Результаты и их обсуждение.

Для идентификации аскорбиновой кислоты использовали метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе этилацетат – уксусная кислота ледяная, соотношение 80:20. В качестве стандартного образца (СО) выступала кислота аскорбиновая производства ООО «Биосинтез».

Готовили водные извлечения путем настаивания измельченного сырья с водой при комнатной температуре в течение 1 часа.

На линию старта хроматографической пластинки размером 20×10 см наносили извлечения травы базилика обыкновенного и раствор СО аскорбиновой кислоты, после высушивания пластинку помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей. Хроматографировали восходящим способом. Вынимали хроматограмму, когда фронт растворителя проходил 80% длины пластинки (примерно 18 см), подсушивали, обрабатывали раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия и просматривали в УФ-свете.

Полученные результаты свидетельствовали о присутствии в траве базилика обыкновенного аскорбиновой кислоты.

Для количественного определения аскорбиновой кислоты 20,0 г измельченной травы базилика растирали в фарфоровой ступке с добавлением 300 мл воды очищенной и настаивали в течение 60 мин для более полного извлечения аскорбиновой кислоты. Затем полученное извлечение отфильтровывали.

В коническую колбу вместимостью 100 мл вносили 1 мл полученного профильтрованного извлечения. Прибавляли 1 мл 2% кислоты хлористоводородной и 15 мл воды очищенной, тщательно перемешивали. Титровали с помощью специальной микробюретки раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия. Точкой окончания титрования считалось появление ярко-розового окрашивания, не исчезающего в течение 1 минуты.

Содержание аскорбиновой кислоты в процентах (X) в абсолютно сухом сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,000088 \cdot 300 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 1 \cdot (100 - W)}; \text{ где:}$$

V – объем титранта, израсходованный на титрование исследуемого образца, мл;

0,000088 – титр, количество аскорбиновой кислоты соответствующее 1 мл раствора 2,6-дихлорфенолиндофеноляту натрия, г;

m – масса анализируемого сырья, г;

W – влажность анализируемого сырья, %.

Влажность сырья определяли по методике ГФ РФ XIV издания, ОФС.1.5.3.0007.15 «Влажность лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [9]. В образце №1 влажность сырья составила 8,46%; в образце № 2 – 8,73%.

Результаты проведенного эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения содержания аскорбиновой кислоты травы базилика обыкновенного двух сортовых форм, выращиваемого в Краснодарском крае

№	Навеска сырья, г	Объем титранта, мл	Влажность сырья, %	Содержание аскорбиновой кислоты, %	Среднее значение, %
Образец 1					
1	20,2543	2,32	8,46	0,33	0,32
2	20,0788	2,37		0,34	
3	20,3724	2,05		0,29	
Образец 2					
1	20,0603	2,22	8,73	0,32	0,33
2	20,1256	2,16		0,31	
3	20,0545	2,50		0,36	

Заключение. В результате проведенных исследований, было установлено содержание кислоты аскорбиновой в траве базилика обыкновенного двух сортовых форм – фиолетовая и зеленая. Содержание аскорбиновой кислоты не зависит от сортовой формы и составляет 0,32–0,33%. Учитывая, что для популярного в нашей стране витаминного сырья «Шиповника плоды» ГФ РФ нормирует показатель содержания аскорбиновой кислоты не ниже 0,2%, при ее содержании на уровне 0,3% базилик обыкновенный можно отнести к высоковитаминным видам.

Список литературы

1. Попов И.В., Козлова В.В., Попова О.И., Коновалов Д.А. Исследования по формированию модели и методического обеспечения оценки качества фармацевтических услуг в фитотерапии на курортах Кавказских Минеральных Вод // Фармация и фармакология. 2015. № 2 (9). С. 67-71.
2. Попов И.В. Оценка качества фармацевтических услуг в фитотерапии с использованием современных форм аудита эффективности // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск. 2015. С. 409-412.
3. Тохсырова З.М., Никитина А.С., Попова О.И., Меликов Ф.М., Попов И.В. Состав эфирного масла побегов розмарина лекарственного, интродуцированного в России // Фармация. 2016. Т. 65. № 6. С. 25-29.

4. Тохсырова З.М., Попов И.В., Попова О.И. Определение подлинности листьев и побегов розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) методом ТСХ // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Ижевск. 2016. С. 74-76.

5. Чумакова В.В., Чумаков В.Ф., Попова О.И., Чумакова В.В.мл. Коллекция интродуцированных видов *Lamiaceae* как исходный материал для селекции // Бюллетень Ставропольского научно-исследовательского института сельского хозяйства. 2016. № 8. С. 300-310.

6. Величко К.А. Антоцианы травы базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum* L.), культивируемого в Краснодарском крае // Молодые ученые – медицине. Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Владикавказ. 2021. С. 437-442.

7. Ткаченко К.Г. Современные технологии выращивания лекарственных и ароматических растений в Китае // Сборник научных трудов научно-методической конференции «III Гаммермановские чтения». СПб: Изд-во СПХФА, 2017. С. 123-128.

8. Стекольников Ю.С. Опыт выращивания субтропических растений семейства *Lamiaceae* в условиях Краснодарского края // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. сборник научных трудов. Пятигорск, 2022. С. 74-75.

9. <http://femb.ru/femb/pharmacoprea.php>

10. Новиков О.О., Писарев Д.И., Севрук И.А., Малютина А.Ю., Зинченко А.А., Гурьев И.В. Исследование *Ocimum basilicum* L. в рамках научного направления «Фармацевтический ремейк» // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С. 54-61.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-400-403

УДК 543.544.5.068.7

Разработка универсальной методики ВЭЖХ для мониторинга чистоты нового ряда производных глутаримида

Труханова Ю.А., Алексеева Г.М., Куваева Е.В.

e-mail: truhanova.yuliya@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: В статье рассмотрена разработка универсальной методики ВЭЖХ для контроля хроматографической чистоты нового ряда потенциальных биологически активных молекул ряда (Z)-1-(арил(арилимино)метил)пиперидин-2,6-дионон, синтез которых осуществляют реакцией глутарового ангидрида и C, N-диарилформамидинон.

Ключевые слова: глутаримиды, ВЭЖХ, хроматографическая чистота.

Введение. При проведение фармацевтической разработки необходимо своевременное введение контроля качества разрабатываемых молекул [2]. В частности, перед проведением доклинического скрининга биологической активности нового ряда соединений, важным является введение анализа по показателю «Хроматографическая чистота», что способствует увеличению достоверности данных. В этой связи является актуальным разработка универсальной методики анализа для контроля качества по данному показателю для ряда соединений.

Цель исследования - Разработка универсальной методики ВЭЖХ для анализа нового синтезированного ряда глутаримидов по показателю «Хроматографическая чистота».

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступал ряд (Z)-1-(арил(арилимино)метил)пиперидин-2,6-дионов **3**, синтезированный на кафедре органической химии СПХФУ [2].

ВЭЖХ-анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100, оснащенный УФ-детектором.

Для исследования хроматографической чистоты получаемого ряда соединений хроматографическое разделение ВЭЖХ-УФ проводили на колонке с обращенной фазой Phenomenex Prodigy 3 мкм, 250x4,6 мм или УМС-Pack C8, 5 мкм, 250x4,6 мм. Подвижная фаза: фосфатный буфер (А) (рН 7,5±0,1) и ацетонитрил (Б). Анализ проводился в градиентном режиме (Время, мин; Б, %): 0(15)→10(30); 10(30)→35(70); 35(70)→50(70); 50(70)→55(15); 55(15)→65(15). Скорость потока составляла 0,5 мл/мин. Температура колонки 40°C. Автосамплер находился при температуре окружающей среды. Объем инъекции составлял 10 мкл, УФ-детектирование осуществляли при длине волны 210 нм.

Результаты и их обсуждение. Перед разработкой методики ВЭЖХ было решено проанализировать структуру соединений и сделать заключение о предпочтительном рН подвижной фазы. Исследуемые молекулы нового ряда синтезированных соединений **3** не имеют свободных кислотных или основных групп (рисунок 1), поэтому данные вещества должны быть устойчивы к изменению рН подвижной фазы, в силу того, что во время анализа аналиты должны находиться только в молекулярной форме. Однако, учитывая, что основной предполагаемой примесью является исходный С,N-диарилформаидин **1**, имеющий свободную амино группу, было решено проводить разработку методики с использованием буфера (рН 7-7,5), что способствует нахождению данной примеси в молекулярной форме и при условии использования обращенно-фазового режима, способствует лучшему удерживанию вещества на колонке.

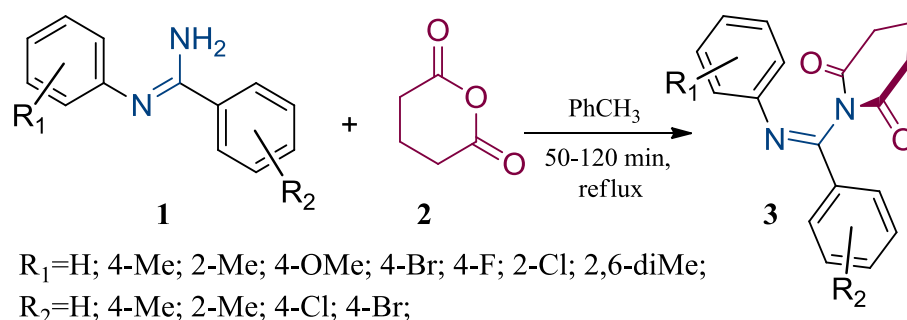


Рисунок 1 – Схема синтеза новых производных глутаримида **3**

Анализ было решено проводить в обращенно-фазовом режиме, исходя из высокой гидрофобности молекул. Рассматривались сорбенты C8 и C18. Для детектирования была выбрана длина волны 210 нм, так как примеси основного вещества не были ранее идентифицированы и их длины волн поглощения неизвестны, при выбранной длине волны достигается оптимальное соотношение чувствительности и шума базовой линии. Для создания буфера использовали смесь дигидрофосфата и фосфата калия (pH=7,5), так как данный буфер не поглощает в УФ (в частности, при 210 нм), подвижной фазой Б был выбран ацетонитрил.

В результате подобранного градиентного режима с использованием колонки C18, для представителя ряда глутаримидов была получена следующая хроматограмма (рисунок 2).

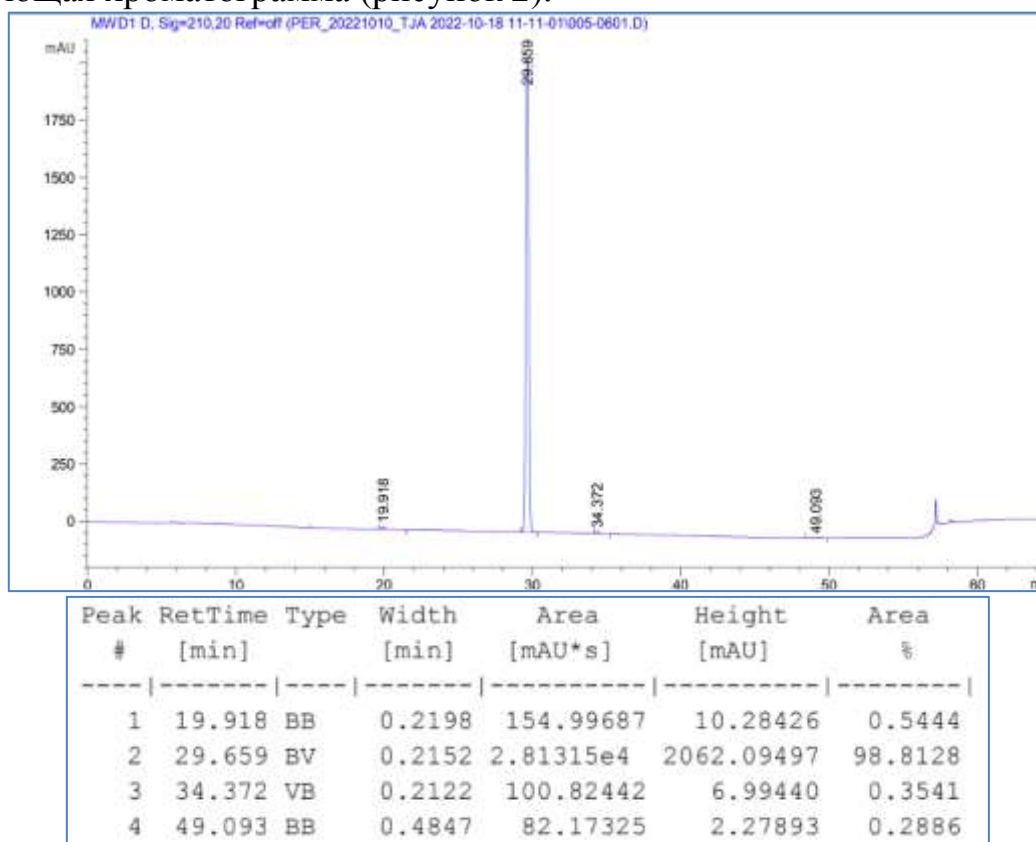


Рисунок 2 - Хроматограмма (Z)-1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона

Согласно полученной хроматограмме, можно видеть, что основное вещество имеет оптимальное время удерживание ($RT=29,7$ мин.), исходя из времени анализа (65 мин.). При этом видно, что примеси основного вещества выходят с достаточным разрешением от основного пика, поэтому данная методика может быть использована для анализа по показателю «Хроматографическая чистота». Кроме того, было выявлено, что в данной методике может быть использована колонка с сорбентом С8.

Исходя из того, что весь ряд глутаримидов **3** имеет очень схожие физико-химические свойства, данная методика была применена для анализа замещенных производных. Время удерживания на хроматограмме варьировалось от 28 до 35 минут. Пики примесей не накладывались на пик основного вещества.

Заключение. Впервые проведено исследование хроматографического поведения (Z)-1-(арил(арилимино)метил)пиперидин-2,6-дионов. Разработана универсальная методика анализа ВЭЖХ данных производных по показателю «Хроматографическая чистота».

Список литературы

1.Guideline, ICH Harmonised Tripartite. "Pharmaceutical development."// Q8 (2R). As revised in August. - 2009.

2.Trukhanova Y. Facile directed synthesis of (Z)-1-(aryl(arylimino)methyl)piperidine-2,6-diones from C,N-diarylformamidines / Y. Trukhanova, D. V. Spiridonova, E. V. Kuvaeva, N. M. Chernov, G. M. Alekseeva, M. V. Sopova, I. P. Yakovlev//Asian Journal of Organic Chemistry. – 2023. – С. e202300324.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-403-406

УДК 547.235+547.7

Трехкомпонентная гетероциклизация замещенных динитроацетонитрила с изохинолином в присутствии диметилбут-2-индиоата

Тырков А.Г.¹, Юртаева Е.А.², Утяганова Е.В.²

e-mail: tyrkov@rambler.ru

¹ ФГБОУ ВО Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

² ФГБОУ ВО Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось изучение синтетического потенциала реакции замещенных динитроацетонитрила с новым типом 1,3-диполя, генерированного из изохинолина в присутствии диметилбут-2-

индиоата и выявление спектра потенциальной биологической активности полученных соединений с помощью компьютерного интернет-прогноза по системе PASS.

*Ключевые слова: замещенные динитроацетонитрила, изохинолин, диметилбут-2-индиоат, трехкомпонентная гетероциклизация, диметил-2-динитрометил-1,1*вН*-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилаты.*

Введение. Ранее были исследованы реакции замещенных (тринитро-, этилдинитро- и галегендинитроацетонитрилов) с алифатическими диазосоединениями, N-окисями нитрилов, которые в зависимости от природы полинитрометанов завершились получением целой гаммы конечных продуктов: 4-динитрометил-1,2,3-триазолов, N-окиси 3-нитроизоксазолина, 1-галоген-2,2,2-тринитроэтана, нитроалкенов и замещенных 5-динитрометил-1,2,4-оксадиазолов [1-5].

Цель исследования - изучение синтетического потенциала реакции замещенных динитроацетонитрила с новым типом 1,3-диполя, генерированного из изохинолина в присутствии диметилбут-2-индиоата и выявление спектра потенциальной биологической активности полученных соединений.

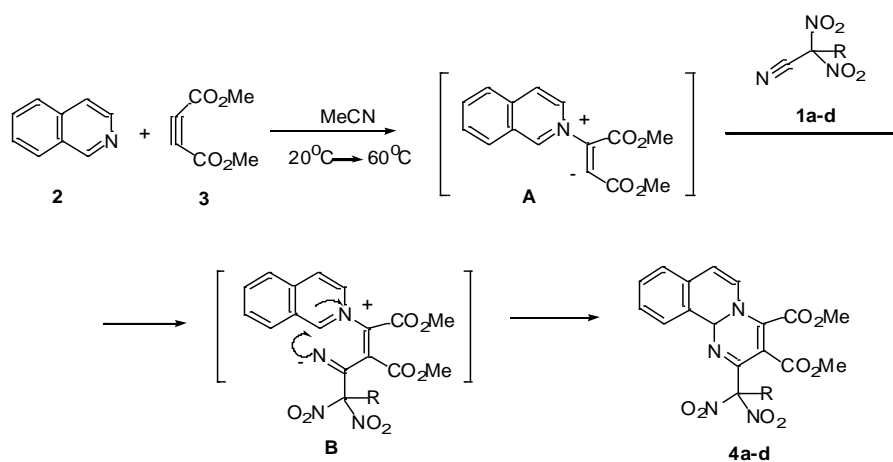
Материалы и методы. Замещенные полинитрометильные соединения **1a-d** получали по методикам [6,7], реагенты **2** и **3** использовали марки «ХЧ» фирмы «ALDRICH».

ИК спектры полученных веществ **4a-d** снимали на спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в хлороформе в интервале частот 4000-400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avence II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно 500 и 125 МГц в ДМСО-d₆, внутренний стандарт - ГМДС. Масс-спектроскопическое исследование проведено на приборе Finnigan SSQ-7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образца 500-550 °С. Ход реакции и индивидуальность полученного соединения контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей ацетон-гексан, 2:3, проявление парами йода. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA-3000 фирмы Euro Vector (Италия), температуры плавления или разложения определены на приборе Stuart SMP 10 (Германия).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что реакция трехкомпонентной гетероциклизации полинитрометанов **1a-d** с изохинолином **2** и индиоатом **3** в среде осушенного ацетонитрила завершается образованием ранее неизвестных аддуктов - замещенных диметил-2-динитрометил-1*вН*-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилатов **4 a-d**, с выходом 60-75 %, схема 1. Дополнительно из

реакционной смеси выделены неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 10-15 %.

Схема 1.



1, 4 R=NO₂ (a), CO₂Et (b), Cl (c), F (d)

Характер конечных продуктов реакции позволяет предположить, что в результате взаимодействия реагента **2** с индиоатом **3** генерируется активный азотистый 1,3-диполь **A**. Последний в результате циклоприсоединения к молекулам диполярнофильных соединений **1a-d** через интермедиатные соединения **B** стабилизируются в конечные продукты **4a-d**. В этой реакции полинитрометаны выступают как активированные замещенной динитрометильной группой диполярофилы, а интермедиат **A**, как 1,3-диполь. Возможность генерации 1,3-диполя **A** данным методом показана ранее в работе [8].

Структура соединений **4a-d** установлена совокупным использованием методов ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии, а состав - данными элементного анализа.

Заключение. Включение в структуру полученных соединений изохинолинового и пиримидинового циклов и замещенной динитрометильной группы позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологически активных соединений, проявляющих потенциальную противотуберкулезную и фунгицидную активности (по данным компьютерного интернет-прогноза) [9].

Таким образом, исследованная реакция трехкомпонентной гетероциклизации полинитрометанов **1a-d** с изохинолином **2** в присутствии индиоата **3** в результате реализации «one pot» процесса позволяет получать труднодоступные другими методами аннелированные соединения, сочетающие в одной молекуле изохинолиновый и пиримидиновый циклы.

Список литературы

1. Ладыжникова Т.Д. Реакция цианотринитрометана с алифатическими diazosоединениями / Т.Д. Ладыжникова, Н.А. Соловьев, К.В. Алтухов, В.В. Перекалин // Журнал органической химии. – 1988. – Т. 24. – С. 644.
2. Тырков А.Г. Реакция этил нитрохлорацетонитрила с N-окисью 3-хлорбензонитрила / А.Г. Тырков, И.В. Кривова // Журнал органической химии. – 1999. – Т. 35. – С. 495.
3. Фридман А.Л. Реакции алифатических diazosоединений. О механизме взаимодействия diazosоединений с галогентринитрометанами и гем-динитроалкенами / А.Л. Фридман, Ф.А. Габитов, В.Д. Сурков // Журнал органической химии. – 1972. – Т. 12. – С. 2457.
4. Ладыжникова Т.Д. Новое химическое превращение цианодинитроэтоксикарбонилметана в реакции с фенилдиазометаном / Т.Д. Ладыжникова, А.Г. Тырков, Н.А. Соловьев, К.В. Алтухов // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 25. – С. 444.
5. Ладыжникова Т.Д. Реакция цианотринитрометана с окисями бензонитрила и 3-нитробензонитрила / Т.Д. Ладыжникова, К.В. Алтухов, Н.А. Соловьев // Журнал органической химии. – 1986. – Т. 22. – С. 2618.
6. Лужнова С.А. Синтез и антимикобактериальная активность 5-(арилметилден) гексагидропиримидин-2,4,6-трионов / С.А. Лужнова, А.Г. Тырков, Н.М. Габитова, Е.А. Юртаева // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – С. 12.
7. Никольский Б.П. Справочник химика. / ред. Б.П. Никольский // М.: Химия, 1964. – Т. 2. – С. 696, 804.
8. Adlu M. One-pot, mild and efficient multicomponent synthesis of novel various *spiro*-nitrogen heterocycle compounds / M. Adlu, I. Yavari // Bull. Chem. Soc. Ethiop. – 2023 – V. 37. – P. 115.
9. Юшин М.Ю. Синтез и антимикобактериальная активность 5-(гетарилметиленден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов и 5-(2-хлорпропилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов // М.Ю. Юшин, А.Г. Тырков, Л.В. Сароянц и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – С. 32.

Фитохимическое исследование листьев *Aesculus hippocastanum* L. и сухих экстрактов, полученных из них

Ханина М.А., Лежнина М.Г., Швец И.В., Родин А.П.
Khanina06@mail.ru

ГОУ ВО Гуманитарно-технологический университет
Министерства образования Московской области

Аннотация: Цель работы - исследование зависимости состава и содержания биологически активных веществ в листьях *Aesculus hippocastanum* L, (фаза цветения) и сухих экстрактах, полученных из них, от используемого экстрагента. Выявлено, что флавоноиды, кумарины, дубильные вещества, фенолпропаноиды, полисахариды и сапонины являются основными биологически активными веществами листьев и сухих экстрактов листьев *A. hippocastanum*. Наибольшее содержание биологически активных веществ в извлечениях из листьев (флавоноиды – до 6,5%, дубильные вещества – до 10%, кумарины – до 1,4%, фенолпропаноиды – до 3,5%, полисахариды – до 3,5%) и в сухих экстрактах (флавоноиды – до 11,4%, дубильные вещества – до 16,6%, фенолпропаноиды – до 6,4%, кумарины – до 2,5%) наблюдается при использовании 40% спирта этилового в качестве экстрагента.

Ключевые слова: листья, *Aesculus hippocastanum* L., сухой экстракт

Введение. В медицинской практике используют семена *Aesculus hippocastanum* L. В семенах обнаружены различные группы биологически активных веществ, мажорными из которых являются сапонины, флавоноиды, дубильные вещества и кумарины. Экстракт семян («Эскузан») применяется как ангиопротектор, препарат, снижающий проницаемость капилляров [1]. Исследования листовых почек *A. hippocastanum* показали наличие биологически активных веществ фенольной природы. Установлена антимикробная и противогрибковая активность спиртовых извлечений из почек *A. hippocastanum* [2]. При микроскопических исследованиях листьев и их черешков было обнаружено значительное содержание липофильных веществ [3, 4]. Ранее в СССР из листьев *A. hippocastanum* производили препарат «Эсфлазид», аналог препарата «Эскузан», но в настоящее время данный препарат снят с производства.

С точки зрения рационального использования растительных ресурсов, разработки отечественного препарата и замещения импортного «Эскузана» (производитель ФРГ) представляет интерес комплексное фармакогностическое исследование листьев *A. hippocastanum*.

Целью данной работы было фитохимическое исследование листьев *A. hippocastanum* и сухих экстрактов, полученных из них.

Материалы и методы. Объекты исследования - листья *A. hippocastanum* (объект № 1 - ЛКК), произрастающего на территории ГГТУ (Московская область, Орехово-Зуевский г.о., г. Орехово-Зуево), собранные в фазе цветения растения в 2021 г. и сухие экстракты, полученные из листьев. Свежесобранные листья сушили естественной сушкой в тени, на сквозняке до воздушно-сухого состояния. Отбор проб для исследований, определение содержания влажности, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, водорастворимых полисахаридов (ВРПС), экстрактивных веществ (метод 1), общий фитохимический анализ проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV издания [5, 6]. Сухие экстракты получены из измельченного сырья (размер частиц 2 мм), 3-кратной экстракцией сырья экстрагентами (вода очищенная (объект № 2 - ЭВ), спирт этиловый различной концентрации: 20% (объект № 3 – Э20), 40% (объект № 4 – Э40), 70% (объект № 5 – Э70)) при соотношении сырья и экстрагента 1:20, при кипении экстрагента в течение 20 мин каждый раз. В объединенных фильтратах проводили определение содержания основных групп биологически активных веществ (БАВ): флавоноидов (в пересчете на рутин, 361 нм), дубильных веществ (в пересчете на танин, 275 нм), кумаринов (в пересчете на умбеллиферон, 328 нм), фенилпропаноидов (в пересчете на хлорогеновую кислоту, 332 нм) и ВРПС (гравиметрический метод). Сухие экстракты получены путем удаления растворителей из фильтратов при щадящей температуре (не более 30⁰С) до содержания влаги – не более 5%. Содержание БАВ в листьях и сухих экстрактах определяли методом спектрофотометрии (СФ-метод) (прямой и дифференциальный варианты) на приборе Portlab 511 UV/Vis Spectrophotometer [5, 6]. Калибровочные графики для расчетов содержания БАВ строили с использованием стандартных образцов рутина, танина, умбеллиферона, хлорогеновой кислоты. При определении содержания суммы флавоноидов дифференциальным вариантом СФ-метода в пересчете на рутин, показатель поглощения измеряли при длине волны 408 нм.

Результаты и их обсуждение. Влажность листьев составила не более 7%, зола общая – не более 5%, зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте – не более 0,5%. Содержание экстрактивных веществ в листьях составило не менее: 36% (экстрагент – вода очищенная), 40% (экстрагент – 20% спирт этиловый), 44% (экстрагенты - 40% и 70% спирт этиловый). Общий фитохимический анализ листьев показал наличие широкого спектра БАВ - флавоноидов, дубильных веществ (преимущественно гидролизуемой группы), кумаринов, оксикоричных и фенолкарбоновых кислот, аскорбиновой кислоты, свободных сахаров и водорастворимых полисахаридов, аминокислот, сапонинов, каротиноидов и хлорофиллов.

Сравнительный анализ данных по содержанию основных групп БАВ в извлечениях, полученных с использованием разных экстрагентов показал, что наибольший выход ВРПС из листьев обеспечивает 20% спирт этиловый (3,85% ± 0,04%), максимальное извлечение всех остальных групп БАВ установлено для 40% спирта этилового (флавоноиды - 6,61% ± 0,04%, дубильные вещества - 10,12% ± 0,04%, фенолпропаноиды - 3,49% ± 0,04%, кумарины - 1,47% ± 0,04%) (рис. 1).

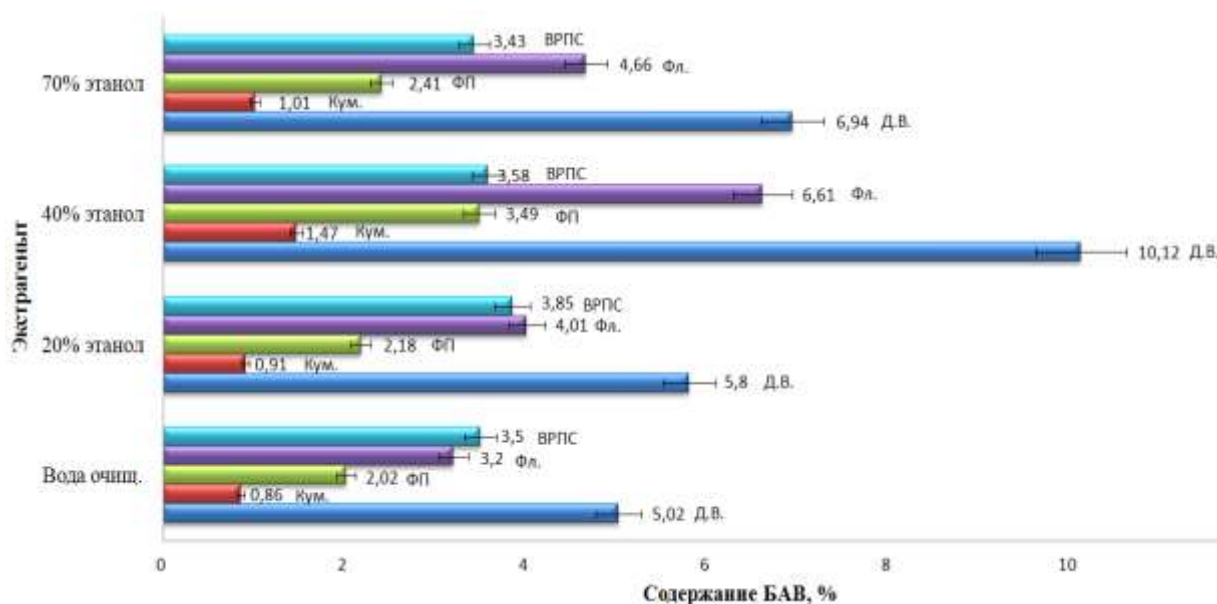


Рисунок 1. Зависимость содержания основных групп БАВ: флавоноидов (Фл.), дубильных веществ (Д.В.), водорастворимых полисахаридов (ВРПС), кумаринов (Кум), фенолпропаноидов (ФП) в извлечениях, полученных из листьев *Aesculus hippocastanum* с использованием различных экстрагентов (результаты прямого варианта СФ метода)

Содержание влаги в исследуемых сухих экстрактах не превышала 5% (ЭВ - 4,56% ± 0,11%, Э20 - 4,81% ± 0,15%, Э40 - 4,25% ± 0,31%, Э70 - 4,85% ± 0,13%). Наибольший показатель «Зола общая» установлен для ЭВ, он составил 8,27% ± 0,31%, с увеличением концентрации спирта этилового в экстрагенте, данный показатель снижается: Э20 - 7,11% ± 0,24%, Э40 - 6,46% ± 0,52%, Э70 - 6,17% ± 0,41%. Результаты общего фитохимического анализа показали идентичность качественного состава БАВ листьев и сухих экстрактов вне зависимости от используемого экстрагента. При сравнительном анализе сухих экстрактов по содержанию основных групп БАВ, было установлено, что сухой экстракт (Э40), полученный с использованием 40% спирта этилового в качестве экстрагента, характеризуется наибольшим их содержанием (рис.2).

Сравнительный анализ данных по содержанию суммы флавоноидов в листьях и сухих экстрактах, полученных при прямом и дифференциальном вариантах СФ-метода, показал, что при втором варианте результаты исследований почти в 2 раза ниже, чем при первом (рис. 3). Поскольку при

прямом варианте СФ-метода измерение оптической плотности проводится при длине волны $\lambda = 361$ нм, считаем влияние других фенольных соединений, поглощающих в этой части УФ-области света, минимальным.

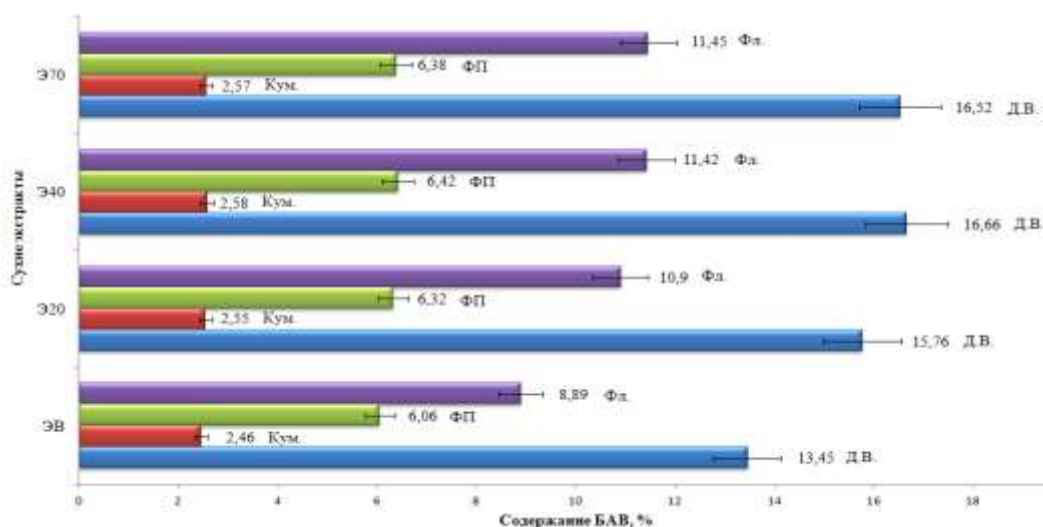


Рисунок 2. Зависимость содержания основных групп БАВ: флавоноидов (Фл.), дубильных веществ (Д.В.), кумаринов (Кум.), фенилпропаноидов (ФП) в сухих экстрактах, полученных из листьев *Aesculus hippocastanum* с использованием различных экстрагентов (результаты прямого варианта СФ-метода)

При использовании дифференциального варианта СФ-метода измерение оптической плотности проводится только для продуктов взаимодействия рутина в исследуемых извлечениях и раствора алюминия хлорида, тогда как содержание других флавоноидов, входящих в состав листьев и сухих экстрактов не учитывается.

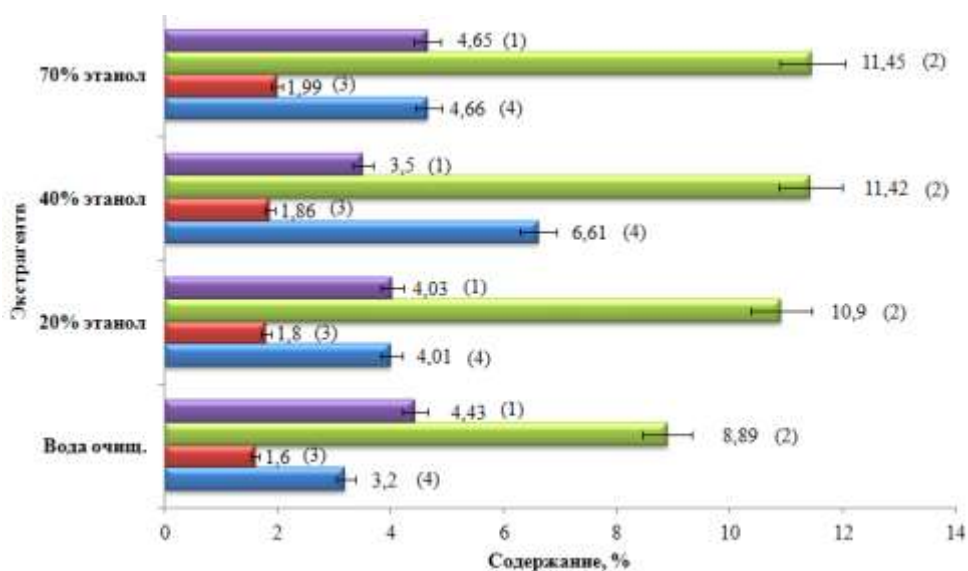


Рисунок 3. Содержание суммы флавоноидов: в листьях *Aesculus hippocastanum* - прямой вариант (4), дифференциальный вариант (3) и сухих экстрактах – прямой вариант (2), дифференциальный вариант (1)

Таким образом, результаты анализа, полученные при прямом варианте СФ-анализа, на наш взгляд, являются более адекватными, чем те результаты, которые получены при дифференциальном варианте.

Надо отметить, что выявленные закономерности зависимости содержания суммы флавоноидов в листьях и сухих экстрактах от используемого экстрагента при использовании прямого вариант СФ-метода, сохраняются и для дифференциального варианта – наибольший выход флавоноидов наблюдается при использовании в качестве экстрагента 40% спирта этилового (рис. 1 - 3).

Заключение. Фитохимическое исследование листьев *Aesculus hippocastanum*, собранных в фазе цветения, и сухих экстрактов, полученных из них с использованием разных экстрагентов показали наличие широкого спектра БАВ, мажорными из которых являются флавоноиды, кумарины, дубильные вещества, фенилпропаноиды, полисахариды. Максимальное содержание БАВ установлено для извлечений из листьев и в сухих экстрактах из листьев, полученных с использованием 40% спирта этилового.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5342d65e-ee3a-421e-bae8-ea6045840be6
2. Куркин, В. А. Флавоноиды почек каштана конского обыкновенного *Aesculus hippocastanum* L. / В. А. Куркин, П. В. Белов // Химия растительного сырья. – 2020. - № 3. – С. 123-129.
3. Лежнина, М. Г. Анатомо-морфологическое строение листьев *Aesculus hippocastanum* L. / М. Г. Лежнина, М. А. Ханина, А. П. Родин, Л. О. Короткова, М. Н. Гасанова // Известия ГГТУ. Медицина. Фармация. – 2022. - № 3. - С. 43-55.
4. Лежнина, М. Г. Изучение анатомического строения листьев *Aesculus hippocastanum* L. / М. Г. Лежнина, М. А. Ханина, А. П. Родин, М. Н. Гасанова, Л. О. Короткова // Известия ГГТУ. Медицина. Фармация. – 2022. - № 2. - С. 36-44.
5. Зилфикаров, И. Н. Природные лекарственные препараты: химический анализ и стандартизация / И. Н. Зилфикаров // Справочник и научно-практическое издание.- М. :Изда-во «СЛОН ПО». - 2021. – 712 с.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1-4/>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-412-415

УДК 615.4; 615.326; 615.076.7

Использование простейших *Spirostomum ambiguum* для оценки биологической активности раствора цинка сульфата гидрата

Хоанг Тхи Нгок Куинь, Колдина А.М.

e-mail: koldina_am@pfur.ru

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии
Медицинского института

Аннотация: В результате исследования проведенного методом Spirotox было обнаружено, что активный фармацевтический ингредиент сульфат цинка (АФИ) разной формы обводнения неожиданным образом проявляет различную биологическую активность. В указанном методе использовались простейшие *Spirostomum ambiguum*. Как показали результаты измерений, способ пробоподготовки растворов сульфата цинка эквивалентной концентрации влияет на значение энергии активации, что в свою очередь обуславливает различную биологическую активность. Раствор приготовленный из АФИ, в структуре которого содержалась одна молекула воды (моногидрат сульфата цинка) обладает наибольшей биологической активностью с наименьшей энергией активации (E_a) 99 ± 10 кДж/моль, в то время как другие растворы, приготовленные из гексагидрата сульфата цинка и гептагидрата сульфата цинка обладают энергией активации (E_a) 142 ± 17 кДж/моль и 146 ± 2 кДж/моль соответственно, что показывает эквивалентную друг другу биологическую активность.

Ключевые слова: сульфат цинка, Spirotox-метод, энергия активация, биологическая активность, токсичность.

Введение: *Spirostomum ambiguum* является активным компонентом систем фильтрации воды и сточных вод, имеет размер 2–3 мм и легко видна невооруженным глазом без микроскопа. *S. ambiguum* обладает высокой устойчивостью ко многим условиям окружающей среды, особенно к переменным значениям pH и растворенного кислорода [1]. Использование метода Spirotox для оценки биологической активности водорастворимых лекарственных препаратов является экономически оптимальным эффективным методом, выполняемым в обычных лабораторных условиях. *S. ambiguum* очень чувствителен к тяжелым металлам, фунгицидам, препаратам при заболеваниях сердца и нервной системы [1]. В свою очередь цинк является важным микроэлементом с биологическими функциями, которые контролируют многие процессы в клетке, такие как

синтез ДНК, нормальный рост, развитие мозга, поведенческую реакцию и формирование костей [2]. Сульфат цинка является важным компонентом, который усваивается организмом человека, в основном, в виде водного раствора [3]. Благодаря сильному взаимодействию водородных связей между молекулами сульфата цинка и молекулами воды, могут легко образовываться несколько стабильных кристаллических состояний гидрата, таких как гептагидрат ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$), гексагидрат ($ZnSO_4 \cdot 6H_2O$) и моногидрат ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) [4, 5].

Цель исследования: представленное исследование направлено на оценку биологической активности методом Spirotox растворов АФИ сульфата цинка с разной степенью обводненности на этапе пробоподготовки.

Материалы и методы: в работе применяли растворы с концентрацией 0,001M фармацевтических субстанций $ZnSO_4 \cdot H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 6H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, прошедшие фильтрацию с помощью субмикронного фильтра (размер пор 0.22 μm , Merck Millipore, USA); клеточный биосенсор *Spirostomum ambigua*; деионизированная вода ([D/H] = 140 ppm, прошедшая очистку на установке Milli-Q, Merck Millipore, USA); термостатируемый 5-луночный планшет с установленной температурой от 22°C до 26°C с шагом в 2°C (Lauda Alpha 6, Germany); бинокляр МБС-10 для наблюдения за поведением инфузории; маломощные лампы (10 Вт). При внесении в термостатируемую ячейку анализируемого образца и далее в каждую из лунок по одной инфузории *S. ambiguum*, происходила гибель клеток в течение различного интервала времени. Гибелью клетки характеризуется переход в состояние с изменением двигательной активности (неподвижное), либо разрыв мембраны. Данный метод основан на диаграмме «доза-ответ» (зависимость времени жизни от концентрации цинка) и зависимости времени жизни инфузории *S. ambiguum* от температуры [6]. Энергия активации перехода состояний клетки по закону аррениусовской кинетики является инвариантным показателем, не зависящим от состояния клетки [6]. В эксперименте также использовалась рентгенофлуоресцентная спектроскопия (энергодисперсионный рентгенофлуоресцентный спектрометр EDX-7000 (Shimadzu, Япония)) для расчета количества цинка, содержащегося в субстанциях по Standard Reference Material (SRM) 2976, а также для оценки содержания примесей в нативных фармацевтических субстанциях. Расчеты и статистическая обработка результатов анализа была произведена с использованием ПО OriginPro 9.1 (OriginLab, США) и представляла собой среднее значение \pm SD (n=5).

Результаты и их обсуждение: На рисунке 1 представлено значение энергии активации лиганд-индуцируемой гибели *Spirostomum ambiguum* в растворах $ZnSO_4 \cdot H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 6H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

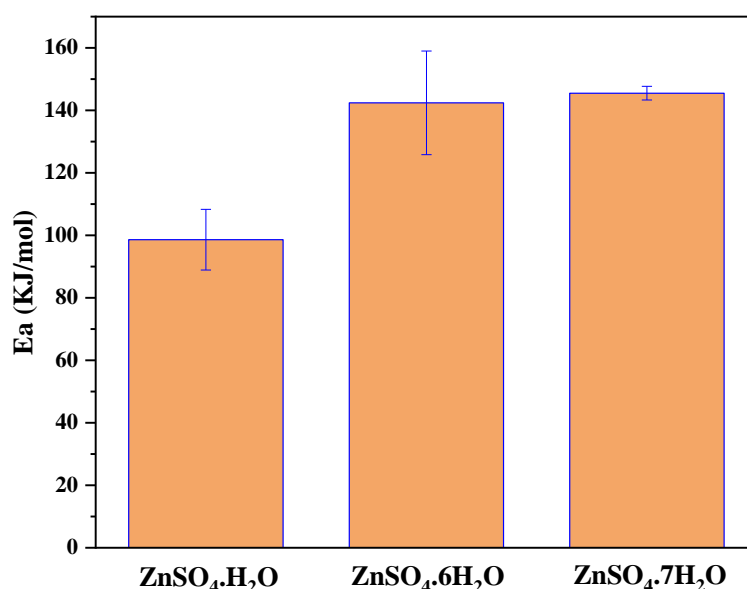


Рисунок 1 - Энергия активации лиганд-индуцируемой гибели *Spirostomum ambiguum* (n=5)

Из рисунка видно, что наименьшей энергией активации характеризуется раствор ZnSO₄·H₂O (99±10 кДж/моль, n=5), а остальные растворы ZnSO₄·6H₂O и ZnSO₄·7H₂O обладают эквивалентной биологической активностью с соответствующей энергией активации (Ea) 142±17 кДж/моль (n=5) и 146±2 кДж/моль (n=5). Полученные результаты позволяют сравнить биологическую активность/токсичность гидратированных форм сульфата цинка. При этом обнаружено, что меньшее значение энергии активации, а также более короткое время жизни *S. ambigua* (в 2 раза) в том же диапазоне температур свидетельствует о более высокой биологической активности раствора ZnSO₄·H₂O, чем двух других растворов.

Таблица 1 - Содержание цинка в субстанциях ZnSO₄·H₂O, ZnSO₄·6H₂O, ZnSO₄·7H₂O с помощью метода рентгено-флуоресцентного анализа. Пересчет по Standard Reference Material (SRM) 2976

Образец	Standard Reference Material (SRM) 2976 (n=3)
ZnSO ₄ ·H ₂ O	17,1 ± 0,1 %
ZnSO ₄ ·6H ₂ O	15,4 ± 0,1 %
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	15,6 ± 0,1 %

Содержание цинка в ZnSO₄·H₂O (17,1±0,1%, n=3), определенное по методу рентгено-флуоресцентного анализа (РФА), является самым высоким по сравнению с остальными двумя образцами (Таблица 1). Также метод РФА позволил подтвердить, что фармацевтические субстанции являются химически чистыми, так как отсутствовали иные измеряемые примеси.

Заключение: Использование простейших для альтернативных испытаний по определению биологической активности демонстрирует множество преимуществ, таких как короткий жизненный цикл, простоту

культивирования и высокую чувствительность к ксенобиотикам. Полученные результаты приводят к заключению, что биологическая активность зависит от способа пробоподготовки растворов. Исследование трех гидратных форм сульфата цинка в одинаковой концентрации показало сходную биоактивность гекса- и гептагидрата сульфата цинка, а раствор, полученный из $ZnSO_4 \cdot H_2O$ обладает наибольшей биологической активностью.

Список литературы

1. Nalecz-Jawecki G. Spirotox-Spirostomum ambiguum acute toxicity test-10 years of experience // Environ.Toxicol. - 2004. - Vol. 19(4). - P. 359—364.
2. Yeh Y.H. Dietary taurine reduces zinc-induced toxicity in male wistar rat / Y.H. Yeh, Y.T. Lee, Y.L. Hsieh, D.F. Hwang // Journal of Food Science. - 2011. – Vol.76. – P. 90.
3. Tran C.D. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution / C.D. Tran, L.V. Miller, N.F. Krebs, S. Lei, H.K. Michaellet // Am. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol. 80. - P.1570–1573.
4. Straszko J. Kinetics of thermal decomposition of $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ / J. Straszko, M. Olszak-Humienik, J. Mozejko // Thermochim. Acta. - 1997. - Vol. 292. - P.145–150.
5. Hoffler F. Thermodynamic properties of $ZnSO_4(aq)$ and phase equilibria in the $ZnSO_4 \cdot H_2O$ system from 268 K to 373 K / F. Hoffler, I. Müller, M. Steiger // Monatshefte Chem. - 2018. - Vol. 116. – P.1–11.
6. Быканова С. Н. Использование клеточного биосенсора Spirostomum ambigua для характеристики биологической активности компонентов фармацевтических препаратов / С. Н. Быканова, О. С. Суздалева, О. Б. Серегина и др.// Электронный журнал «ИССЛЕДОВАНО В РОССИИ». - 2003. - С. 1114–1129.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-415-420

УДК 547.746:543.544.5

Разработка и валидация методики определения производного 2-аминопирролкарбоновой кислоты в плазме крови

¹Цечеев А.Т., ^{1,2}Карпенко Ю.Н.

e-mail: arthurtse@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

²ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, Россия

Аннотация: В настоящей работе представлены результаты исследований по разработке хроматографической методики определения нового биологически активного соединения с цитотоксической активностью в

плазме крови. Пробоподготовка осуществлялась путем осаждения белков плазмы ацетонитрилом. Разделение проводили на колонке с обращенно-фазным сорбентом с использованием подвижной фазы на основе ацетонитрила и фосфатного буфера. В процессе валидации разработанной методики установлено соответствие ее параметров предъявляемым требованиям.

Ключевые слова: биологически активные соединения, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация биоаналитического метода.

Введение. Внедрение инновационных технологий в российское производство лекарственных средств является одной из основных концепций «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г.» [1]. Достижение поставленной задачи осуществляется, в том числе, и за счет синтеза новых биологически активных соединений. Синтезированные в Пермской фармацевтической академии производные 2-аминопирролкарбоновой кислоты – перспективные для дальнейшего изучения соединения с цитотоксической активностью в отношении широкого ряда опухолевых клеток [2]. Одно из наиболее активных соединений 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК) на данный момент находится на стадии доклинических исследований [3].

Изучение фармакокинетических свойств новых биологически активных соединений требует разработки высокочувствительных методик их определения в биологических объектах. **Целью** настоящего исследования является разработка и валидация методики количественного определения 2-АБФПК в плазме крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием.

Материалы и методы.

В работе применялись следующие органические растворители: метанол для градиентной ВЭЖХ («Химмед»), ацетонитрил (сорт 0, «Криохром»). Фосфатный буферный раствор (рН 6,8) готовили в соответствии с требованиями ГФ XIV издания.

Хроматографический анализ проводили на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominence» (Shimadzu) с диодно-матричным детектором SPD-M20A. Хроматографическая колонка: Luna C18(2) 100 А (250×4,6 мм, 5 мкм) (Phenomenex). Подвижная фаза: фосфатный буферный раствор (рН 7,0) – ацетонитрил (50:50). Температура термостата колонки 40°C, скорость потока 1 мл/мин. Длина волны детектирования 260 нм.

Для приготовления модельных смесей использовались субстанция 2-АБФПК (серия 0122) и плазма крови, полученная от здоровых добровольцев. В процессе разработки методики и ее валидации были

приготовлены модельная смесь плазмы с содержанием 2-АБФПК 10 мкг/мл; калибровочные стандарты с концентрациями в диапазоне от 0,1 мкг/мл до 10 мкг/мл; контроли качества с концентрациями 0,10; 0,30; 4,09 и 8,18 мкг/мл.

Валидацию разработанной биоаналитической методики проводили по параметрам селективность, линейность, правильность, прецизионность, эффект переноса с учетом действующих требований [4,5].

Результаты и обсуждение. Одним из наиболее экспрессных и эффективных способов пробоподготовки плазмы крови к хроматографическому исследованию является преципитация белков плазмы с помощью органических растворителей и дальнейший анализ супернатанта. В качестве реагентов – осадителей были апробированы метанол и ацетонитрил. Для этого в пробирку типа «Эппендорф» помещали 200 мкл модельной смеси и 300 мкл органического растворителя. Содержимое пробирки перемешивали на лабораторном шейкере в течение 5 минут при 1500 об/мин. Далее центрифугировали в течение 10 минут при 10 000 об/мин. 25 мкл супернатанта анализировали методом ВЭЖХ-УФ.

Оценку эффективности экстракции 2-АБФПК проводили методом внешнего стандарта. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка эффективности экстракции 2-АБФПК

Осадитель	Концентрация 2-АБФПК в модельной смеси, мкг/мл	Степень извлечения, % ($X_{cp} \pm SD$, при $n = 6$)
Метанол	10	72,03 ± 0,88
Ацетонитрил	10	98,86 ± 1,65

Установлено, что эффективность экстракции 2-АБФПК из модельных смесей ацетонитрилом более чем на 20% выше, чем экстракция метанолом, поэтому дальнейшие исследования проводили с использованием ацетонитрила в качестве реагента – осадителя на этапе пробоподготовки.

Для подтверждения *селективности* анализировали экстракты из холостых проб и модельных смесей плазмы крови с содержанием 2-АБФПК 5 мкг /мл и 0,1 мкг/мл (уровень нижнего предела количественного обнаружения НПКО). Соответствующие хроматограммы представлены на рисунке 1. Время удерживания 2-АБФПК составляет 8 минут.

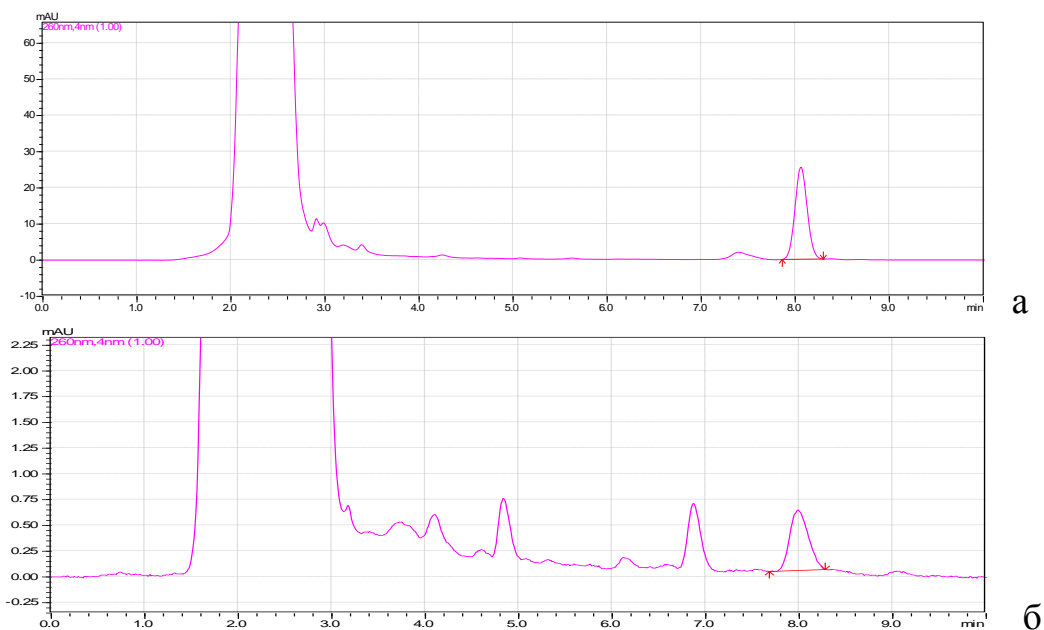


Рис.1 Хроматограммы извлечений из модельных смесей плазмы с содержанием 2-АБФПК 5 мкг/мл (а); 0,1 мкг/мл (б)

На хроматограмме «холостых» образцов отсутствуют пики со временами удерживания, близкими к времени удерживания 2-АБФПК, что доказывает селективность методики. Сигнал анализируемого вещества из образца с НПКО более чем в 5 раз превышает величину сигнала холостого образца.

Оценка *линейности* проводилась путем анализа 7 модельных смесей плазмы с содержанием 2-АБФПК от 0,1 мкг/мл до 10 мкг/мл. Калибровочные стандарты анализировались в соответствии с разработанной методикой. Градуировочный график зависимости площади 2-АБФПК от концентрации в модельной смеси представлен на рисунке 2.

Уравнение калибровочного графика имеет вид: $S = 77274,71 \times C - 650,44$. Коэффициент корреляции составляет $R^2 = 0,9999$, что подтверждает линейность отклика детектора от концентрации соединения.

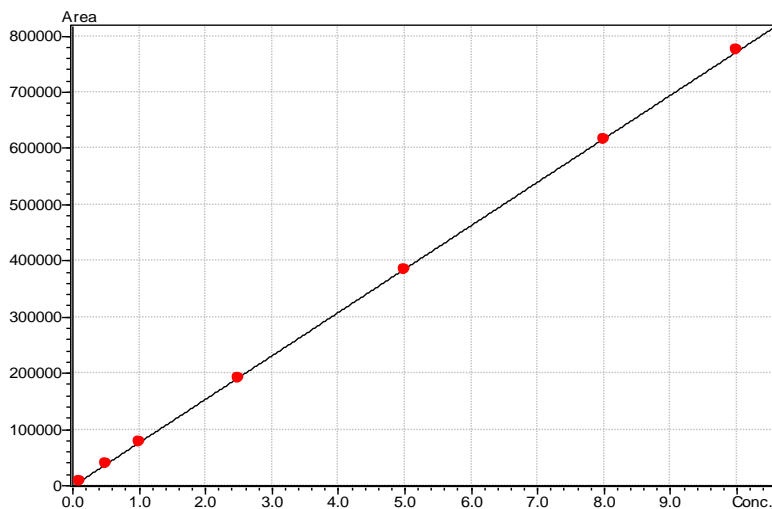


Рис. 2 График зависимости площади пика 2-АБФПК от концентрации в модельной смеси

Произведенный перерасчет концентраций калибровочных стандартов с использованием полученной регрессионной зависимости (таблица 2) показал, что отклонения экспериментально рассчитанных концентраций от теоретических не превышает 15%.

Таблица 2 – Обратный перерасчет концентраций

Теоретическая концентрация 2-АБФПК в модельной смеси, мкг/мл	Рассчитанная концентрация 2-АБФПК в модельной смеси, мкг/мл	Отклонения от теоретической концентрации, %	Допустимое отклонение, %
0,1	0,114	14,00	± 20%
0,50	0,511	2,20	± 15%
1,00	1,009	0,90	
2,50	2,482	-0,72	
5,00	4,974	-0,52	
8,00	7,974	-0,33	
10,00	10,037	0,37	

Для подтверждения *правильности и прецизионности (внутри цикла)* готовили 6 модельных образцов на 4 уровнях концентраций: 0,10 мкг/мл (НПКО); 0,30 мкг/мл; 4,09 мкг/мл и 8,18 мкг/мл. Полученные результаты приведены в таблице 3:

Таблица 3 – Оценка правильности и прецизионности методики

Концентрация 2-АБФПК в модельной смеси, мкг/мл	\bar{X} (n = 6)	SD	RSD, %	ε , %
0,10	0,09	0,01	12,53	-10,00
0,30	0,29	0,02	5,90	-3,33
4,09	3,93	0,37	9,31	-3,18
8,18	8,56	0,65	7,54	4,65

Относительное стандартное отклонение и относительная погрешность полученных результатов анализа образцов контроля качества не превышает 15%, для НПКО – не превышает 20%, что подтверждает прецизионность и правильность методики.

Для оценки *влияния эффекта переноса* экстракты «холостых» образцов анализировали после модельных смесей с высокой концентрацией 2-АБФПК (10 мкг/мл). Установлено, что на «холостых» хроматограммах не определяются пики 2-АБФПК, что свидетельствует об отсутствии переноса пробы.

Заключение. Таким образом, были разработаны условия определения нового биологически активного соединения 2-АБФПК в плазме крови с использованием метода ВЭЖХ-УФ, предложен эффективный способ пробоподготовки. В результате валидации установлена селективность,

линейность, правильность и прецизионность биоаналитической методики и пригодность ее использования для изучения фармакокинетики 2-АБФПК.

Список литературы

1. Распоряжение Правительства РФ от 7 июня 2023 г. № 1495-р О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г. [Электронный ресурс] // URL : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406959554/#1000> (дата обращения 20.08.23).

2. 2-Амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксамид, проявляющий цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток человека пат. № 2 753 480 Рос. Федерация № 2020130076; заявл. 14.09.20; опубл. 17.08.21, Бюл.№23. 9 с.

3. Цечёев Артур Тимурович, Карпенко Юлия Николаевна. Разработка условий ВЭЖХ для оценки качества нового биологически активного соединения с цитотоксической активностью. / Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26-27 октября 2021 г.): Сборник материалов – Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021 – С. 185–190.

4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том первый / А. Н. Миронов [и др.]. - Москва: Гриф и К, 2013. – 328 с.

5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». – 2016. – 57 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-420-424

УДК 662.71

Изучение адсорбционной способности порошка коры ивы белой

Чергештов А. М.

artemcgergeshtov@mail.ru

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Ресурсный центр Медицинский
Сеченовский Предуниверсарий

Аннотация: Кризисное развитие экономики предполагает наиболее полное использование всех отходов промышленного производства. Учитывая существенные объёмы заготовки сырья ивы в РФ, встаёт вопрос оптимального использования отходов древесины и коры данного растения. В течение столетий кора ивы использовалась в качестве

жаропонижающего средства. Также имеются упоминания в научной литературе о наличии у древесины ивы высокой адсорбционной активности. Учитывая вышесказанное, была проведена предварительная оценка адсорбционных свойств сырья в сравнении с используемым в РФ адсорбентами.

Ключевые слова: адсорбционная способность, противовоспалительные действия, белая ива, спектрофотометрия, порошок коры ивы.

Введение. Анализ научной литературы показал востребованность препаратов группы энтеросорбентов на отечественном рынке [Бондарев А.В. Анализ российского фармацевтического рынка энтеросорбционных лекарственных препаратов. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук 2013, №№, с.43-46]. Поиск новых сырьевых источников для производства энтеросорбентов охватывает значительные группы объектов, таких как отходы пищевой и деревоперерабатывающей промышленности, а также новое лекарственное растительное сырье. [1, 2]. В современном мире сорбирующие препараты используются для обезвреживания токсинов в организме человека, поглощения различных веществ. Применяются при разных видах инфекции, при эндогенных интоксикациях.

По мере развития различных отраслей производства актуальной становится проблема использования продуктов переработки, вторичного сырья и отходов. Например, в деревообрабатывающей промышленности всегда присутствует лигнин, как продукт переработки древесины. Этот экологически чистый продукт можно использовать для изготовления препаратов с таким действующим веществом.

В последние годы во многих странах мира наблюдается тенденция к изготовлению препаратов на основе растительного сырья, отходов производства взамен синтетических лекарственных препаратов. Объемы переработки в РФ древесины ивы белой предполагают накопление существенных запасов промышленных отходов в виде олиственных ветвей с дельнейшей их утилизацией. Именно поэтому актуально исследование, направленное на изучение сорбирующих свойств коры ветвей ивы белой с возможным созданием на их основе инновационного сорбирующего средства для расширения ассортимента отечественных препаратов – энтеросорбентов.

Целью данного проекта является изучение адсорбционных свойств ветвей ивы белой.

Материалы и методы. в качестве объектов исследования служили Полифепан (лигнин гидролизный), порошок коры ивы и сухая кора ивы, активированный уголь. Все препараты были приобретены в аптечных сетях г. Москвы и на интернет-сайтах:

1. сухая кора ивы расфасована в бумажный пакет по 50 грамм, производитель ООО «Русские корни»;

2. порошок коры ивы (экстракт коры ивы) расфасовано в темном пузырьке 60 капсул по 400 мг., производитель ООО «Олимед» Алтайский край;

3. препарат Полифепан (лигнин гидролизный), серия 03082022, пачка 250 грамм, производитель ООО «Восток».

4. активированный уголь расфасовка 50 таблеток по 250 мг., изготовитель ООО «Биотерра».

Оценка наличия адсорбционной способности исследуемого препарата велась по фармакопейному методу по отношению к красителю Метиленовый синий согласно требованиям ОФС.1.2.3.0021.15 «Определение адсорбционной активности энтеросорбентов».

Оценка количественной адсорбции препарата проводилась методом адсорбции уксусной кислоты на анализируемом адсорбенте и сверялась с адсорбцией на угле активированном по известной методике.

Результаты и их обсуждение. Анализ адсорбционной активности порошка коры ивы белой, измельченных до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, проводили в сравнении с известными препаратами, обладающими адсорбционной активностью.

Результаты количественного определения адсорбции представлены в таблице № 2

Таблица 2 – результаты количественного определения адсорбции

Объект исследования	Адсорбционная способность на 1г. сорбента (n - число повторений)	Метрологические характеристики
гидролизный лигнин (ПОЛИФЕПАН)	0,075	$\sum x = 0,376$
	0,076	$X_{ср} = 0,0752$
	0,075	$S^2 = 0,0000007$
	0,076	$S = 0,00083666002$
	0,074	$t * S = 0,00232591485$
		дельта X = 0,0010401798 ошибка = 1,383217819
Уголь активированный	0,081	$\sum x = 0,396$
	0,079	$X_{ср} = 0,0792$
	0,078	$S^2 = 0,0000017$
	0,078	$S = 0,00130384048$
	0,080	$t * S = 0,00362467653$
		дельта X = 0,00162100315 ошибка = 2,046721148
	0,074	$\sum x = 0,363$

Объект исследования	Адсорбционная способность на 1г. сорбента (n - число повторений)	Метрологические характеристики
Порошок коры ивы	0,073	X_{ср} = 0,0726
	0,071	S ² = 0,0000023
	0,071	S = 0,00151657508
	0,074	t*S = 0,00421607872
		дельта X = 0,00188548601
		ошибка = 2,597088168
Порошок коры ивы плюс гидролизный лигнин (ПОЛИФЕПАН)	0,075	Σx = 0,371
	0,074	X_{ср} = 0,0742
	0,075	S ² = 0,0000007
	0,073	S=0,00083666002
	0,074	t*S=0,00232591485
		дельтаX = 0,0010401798
		ошибка = 1,401859568

Заключение. Проведен сравнительный анализ адсорбционной активности сырья в сравнение с другими препаратами группы энтеросорбентов, в частности, с активированным углем. В ходе данного эксперимента можно констатировать, что порошок коры ивы обладает адсорбционными свойствами, и лишь незначительно уступает по показателю адсорбционной способности активированному углю, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного источника расширения ассортимента лекарственных средств сорбирующего действия.

Список литературы

1. Спицин А.А., Минич М.И., Пономарев Д.А., Богданович И.И. Сравнение адсорбционной способности углеродных сорбентов из различных растительных предшественников. Химия растительного сырья .2021 №4, с.345-350
2. Фролова О.О., Компанцева Е.В., Дементьева Т.М. Биологически активные вещества растений рода Ива (Salix L.); Фармация и фармакология 2016 год/ № 2, том 4 стр.41-45
3. Кароматов И.Дж., Махмудова Г.Ф. Кизи Перспективное лекарственное средство ива белая Биология и интегративная медицина 2016 год/ № 3 / стр.48-51
4. Конюхова О.М., Бахтин М.А., Канарский А.В. Биологические ресурсы салицина в иве (Salicaceae). Вестник Казанского технологического

**Анализ свободных аминокислот каштана конского обыкновенного
цветков**

Чистякова А.С, Болгов А.С., Дунилин А.Д.

e-mail: anna081189@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Каштана конского цветки являются перспективным видом растительного сырья. Известно, что каштана конского цветки содержат в своем составе преимущественно фенольные соединения и сапонины, данные по содержанию иных, минорных групп соединений разрозненны и не дают целостного представления о полном спектре биологически активных соединений данного вида сырья. Цель исследования – изучение качественного состава и количественного содержания суммы свободных аминокислот каштана конского цветков. Объектом исследования являлись высушенные цветки каштана конского, которые были заготовлены во время цветения в Воронежской области в 2022 году. В результате эксперимента методом ТСХ в сумме аминокислот были идентифицированы лизин, глицин, метеонин, глутаминовая кислота. Установлено количественное содержание суммы аминокислот в пересчете на глутаминовую кислоту спектрофотометрическим методом, которое составило $2,25 \pm 0,07\%$.

Ключевые слова. Каштан конский, цветки, аминокислоты.

Введение. Фармакологическое действие растений обусловлено их химическим составом. При этом, важную роль играют не только вещества вторичного метаболизма, которым, в настоящее время отводится ведущая роль, но и соединения первичного синтеза, которыми являются аминокислоты. Данная группа соединений является исходным субстратом для построения различных групп химических соединений, таких как белки, ферменты, витамины, терпеновые соединения, алкалоиды, фенольные соединения, которые, в свою очередь, обладают широким спектром фармакологической активности [1,2].

Цель исследования – изучение качественного состава и количественного содержания суммы свободных аминокислот каштана конского цветков.

Материалы и методы. В работе были использованы высушенные цветки каштана конского, которые были заготовлены во время цветения в Воронежской области в 2022 году и высушены воздушно – теневым способом. Для получения водного извлечения суммы свободных

аминокислот цветки каштана нагревали с водой очищенной на водяной бане в течение 2 часов (соотношение сырье – экстрагент 1:50). Далее полученное извлечение профильтровывали в мерную колбу объемом 50 мл и доводили водой очищенной до метки. Полученное извлечение наносили на хроматограмму в объеме 5 мкл. Системой для хроматографирования являлась смесь состава н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), проявитель – спиртовой раствор нингидрина 0,1%, в качестве стандартного образца выступал 0,1% раствор глутаминовой кислоты. Далее, для оценки количественного содержания суммы аминокислот в пересчете на глутаминовую 1 мл полученного извлечения помещали в мерную колбу объемом 50 мл добавляли 1 мл 0,25% натрия гидрокарбоната и 2 мл 2% спиртового раствора нингидрина, нагревали в течение 15 минут на водяной бане, доводили до метки водой очищенной [3-5]. Оптическую плотность измеряли в аналитическом максимуме 568 нм.

Результаты и их обсуждение. В результате качественной оценки аминокислотного состава каштана конского цветков методом ТСХ на треке (рис.1) после взаимодействия с нингидрином было обнаружено 5 зон, красного, красно-фиолетового и желтого цвета, характерных для аминокислот. Среди них была идентифицирована глутаминовая кислота ($R_f 0,45 \pm 0,02$), лизин* ($R_f 0,10$), глицин* ($R_f 0,30$), метионин* ($R_f 0,36$), а также неидентифицированный компонент с $R_f 0,46$ (*-идентификация проводилась с использованием данных литературы [5]).

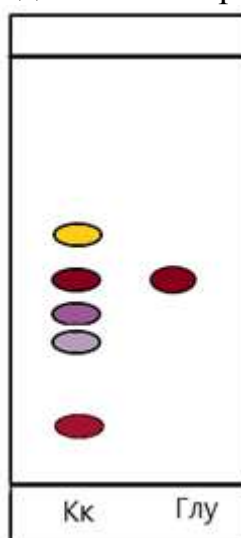


Рисунок 1 – ТСХ картина зон аминокислот водного извлечения каштана конского цветков (Кк – водное извлечение из каштана конского цветков, Глу – 0,1% водный раствор глутаминовой кислоты)

Количественное определение суммы аминокислот осуществляли спектрофотометрическим методом ($n=5$). Учитывая, что на предыдущем этапе было установлено наличие глутаминовой кислоты в сумме аминокислот каштана конского цветков, а также наличие характерного максимума на УФ – спектре поглощения продуктов реакции суммы

аминокислот с раствором нингидрина, пересчет их содержания проводили на глутаминовую кислоту (рис.2). Расчеты позволили установить количественное содержание суммы аминокислот в каштане конском цветках, которое составило $2,25 \pm 0,07\%$.

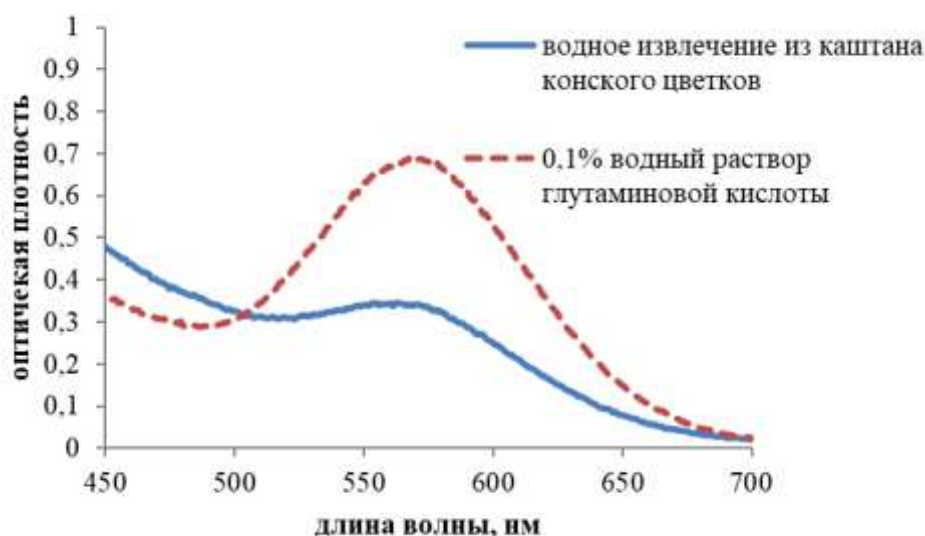


Рисунок 2 - Фрагмент спектров поглощения продуктов реакции суммы аминокислот с раствором нингидрина

Заключение. В результате качественной оценки водного извлечения каштана конского цветков методом ТСХ установлено присутствие 5 зон, характерных для аминокислот, среди которых идентифицированы лизин, глицин, метионин, глутаминовая кислота. Установлено количественное содержание суммы аминокислот в пересчете на глутаминовую кислоту, которое составило 2,25%.

Список литературы

1. Москаленко А.Н. Изучение аминокислотного состава сырья бессмертника прицветникового (*Helichrysum bracteatum*) / А.Н. Москаленко, Н.В. Попова, Е.В., Гладух // EESJ. 2018. №5-2 (33). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-aminokislotnogo-sostava-syrya-bessmertnika-pritsvetnikovogo-helichrysum-bracteatum>
2. Айрапетян Э.Э. Аминокислотный состав травы полыни метельчатой (*Artemisia scoparia* Waldst. Et Kit) / Э.Э. Айрапетян, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко // Вестник ВолГМУ. - 2018. - №2 (66). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aminokislotnyy-sostav-travy-polyni-metelchatoy-artemisia-scoparia-waldst-et-kit>
3. Разработка унифицированной методики количественного определения суммы свободных аминокислот в лекарственном растительном сырье и экстракционных препаратах / Г. И. Олешко, Т. И. Ярыгина, Е. В. Зорина, М. Д. Решетникова // Фармация. – 2011. – № 3. – С. 14-17.

4. Ажикова А. К. Количественное определение аминокислот в листьях гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) / А. К. Ажикова // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения : Сборник трудов Седьмой научной конференции с международным участием, Москва, 19 декабря 2019 года. Том 12. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2019. – С. 151-155.

5. Чистякова А. С. Сравнительное изучение аминокислотного состава представителей рядов *Persicariaeformes* Kom. и *Lapathiiformes* Worosch / А. С. Чистякова, А. А. Гудкова, А. А. Сорокина, А. И. Сливкин // Химия растительного сырья. - 2019. - №4. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-izuchenie-aminokislotnogo-sostava-predstaviteley-ryadov-persicariaeformes-kom-i-lapathiiformes-worosch>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-427-430

УДК 615.074

Анализ аминокислот зверобоя продырявленного травы, заготовленной в Воронежской области

Чистякова А.С, Болгов А.С.

e-mail: anna081189@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Зверобоя трава давно известное и широко используемое как в официальной, так и народной медицине лекарственное растение с огромным спектром фармакологической активности от антимикробного до антидепрессивного и др. Данные виды активности обусловлены комплексом биологически активных веществ, входящих в химический состав растения. Однако, не смотря на большое количество работ, посвященных изучению видов зверобоя, одной из мало изученных для данного растения групп веществ являются аминокислоты. Целью данного исследования являлось изучение аминокислотного состава зверобоя продырявленного травы методами ТСХ и капиллярного электрофореза. По результатам исследования аминокислотный состав зверобоя травы представлен 14 аминокислотами, наиболее богата зверобоя трава лейцином (0,051%), пролином (0,042%), гистидином и изолейцином (по 0,021%).

Ключевые слова. Зверобой продырявленный, трава, аминокислоты, тонкослойная хроматография, капиллярный электрофорез

Введение. Зверобоя трава широко известное и довольно хорошо изученное фармакопейное лекарственное растение, для которого характерен довольно обширный спектр фармакологической активности: антимикробное, противовоспалительное, фотосенсибилизирующее, седативное, ноотропное, анксиолитическое, цитотоксическое,

гипогликемическое, антидепрессивное действие и др. [1,2] Как известно, воздействие на организм не может быть определено присутствием одной группы биологически активных веществ, а обусловлено суммой химических соединений. Важную роль в формировании некоторых видов активности ученые отводят аминокислотам, являющихся предшественниками многих веществ вторичного метаболизма [3,4].

Цель исследования – изучение аминокислотного состава зверобоя продырявленного травы методами ТСХ и капиллярного электрофореза.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали траву зверобоя продырявленного заготовленную по время цветения в Воронежской области в 2022 году и высушенную воздушно – теневым способом. Для исследования аминокислотного состава были использованы водные извлечения из сырья (1:50), полученные при нагревании на водяной бане в течении 1 часа, объем пробы нанесенной на хроматографические пластины Силуфол составил 5 мкл. Подвижной фазой выступала смесь состава н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), проявитель – спиртовой раствор нингидрина 0,1%. Полный аминокислотный состав травы зверобоя был исследован методом капиллярного электрофореза «Капель 105/105М».

Результаты и их обсуждение. В результате качественной оценки аминокислотного состава травы зверобоя методом ТСХ на хроматограмме (рис.1) было обнаружено 8 зон, красно-фиолетового, фиолетового и желтого цвета соответствующих валину, треонину, глицину, гистидину и лизину [5].



Рисунок 1 – ТСХ картина зон аминокислот водного извлечения из зверобоя

Методом капиллярного электрофореза подтверждено присутствие 14 аминокислот (рис. 2): аргинина (0,001%), лизина (0,005%), тирозина (0,002), фенилаланина (0,011%), гистидина (0,021%), лейцина (0,051%), изолейцина (0,021%), метионина (0,003%), валина (0,015%), пролина (0,042%), треонина (0,018%), серина (0,015%), аланина (0,014%), глицина (0,017%). В качестве преобладающих компонентов стоит отметить лейцин, пролин, гистидин и изолейцин.

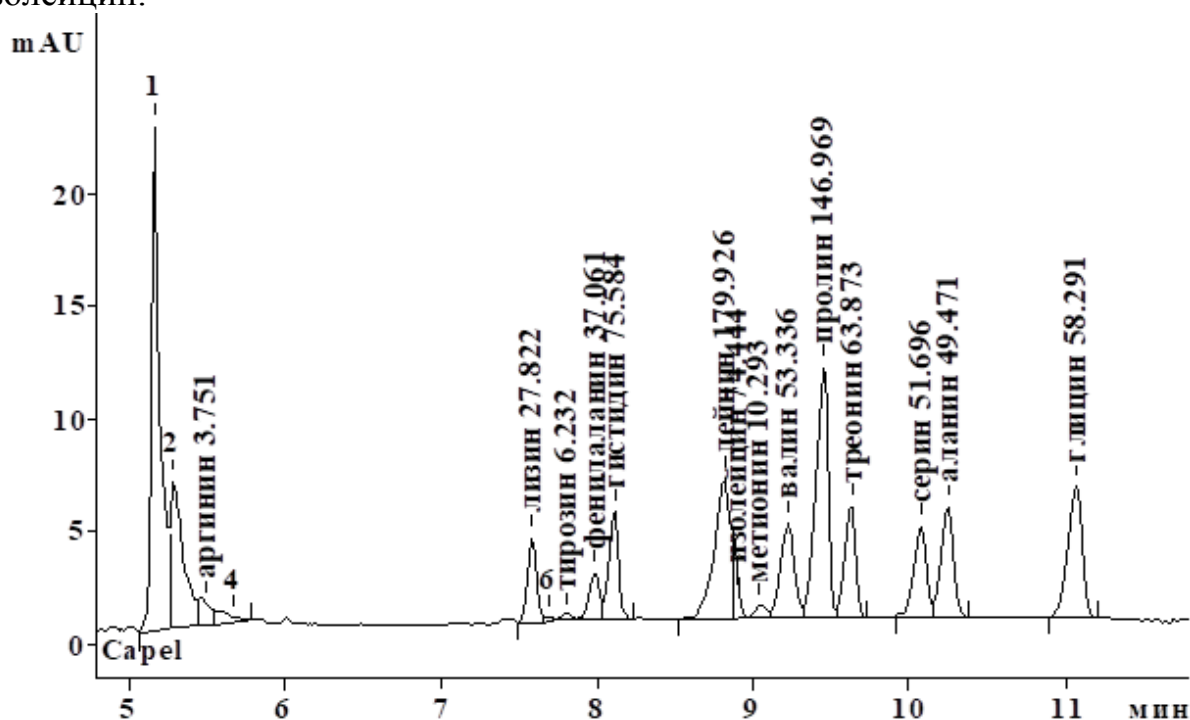


Рисунок 2 – Электрофореграмма аминокислот зверобоя продырявленного травы

Заключение. В ходе работы изучен качественный аминокислотный состав методом ТСХ – выявлено 8 зон свободных аминокислот (валин, треонин, глицин, гистидин, лизин и 3 зоны неидентифицированы), а так же методом капиллярного электрофореза установлено присутствие 14 аминокислот. Наиболее богата трава зверобоя лейцином (0,051%), пролином (0,042%), гистидином и изолейцином (по 0,021%).

Список литературы

1. Кожанова, К.К. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.): Ботаническое описание, Химический состав, Фармакологические свойства и Применение / К.К. Кожанова, З.К. Мухтар // Молодой исследователь: вызовы и перспективы : сборник статей по материалам СХ международной научно-практической конференции, Москва, 18 марта 2019 года. Том 10 (110). – Москва: Общество с ограниченной ответственностью

"Интернаука", 2019. – С. 98-102. – EDN NHMUKZ. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37640683> (дата обращения: 10.07.2023).

2. Постраш, И. Ю. Трава зверобоя продырявленного: химический состав, свойства, применение / И. Ю. Постраш // Вестник АПК Верхневолжья. – 2021. – № 1(53). – С. 57-63. – DOI 10.35694/YARCX.2021.53.1.010. – EDN RNDKIF. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46173672> (дата обращения: 10.07.2023).

3. Москаленко А.Н. Изучение аминокислотного состава сырья бессмертника прицветникового (*Helichrysum bracteatum*) / А.Н. Москаленко, Н.В. Попова, Е.В., Гладух // EESJ. 2018. №5-2 (33). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-aminokislotnogo-sostava-syrya-bessmertnika-pritsvetnikovogo-helichrysum-bracteatum> (дата обращения: 10.07.2023).

4. Айрапетян Э.Э. Аминокислотный состав травы полыни метельчатой (*Artemisia scoraria* Waldst. Et Kit) / Э.Э. Айрапетян, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко // Вестник ВолГМУ. - 2018. - №2 (66). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aminokislotnyy-sostav-travy-polyni-metelchatoy-artemisia-scoraria-waldst-et-kit> 3 (дата обращения: 10.07.2023).

5. Чистякова А. С. Сравнительное изучение аминокислотного состава представителей рядов *Persicariaeformes* Kom. и *Lapathiiiformes* Worosch / А. С. Чистякова, А. А. Гудкова, А. А. Сорокина, А. И. Сливкин // Химия растительного сырья. - 2019. - №4. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-izuchenie-aminokislotnogo-sostava-predstaviteley-ryadov-persicariaeformes-kom-i-lapathiiiformes-worosch> (дата обращения: 10.07.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-430-433

УДК 615.322

Сравнительная оценка содержания антоцианов в плодах черемухи обыкновенной (*Radus avium* Mill) и Маака (*Radus maackii* Rupr.)

Чувиров Н.Е., Нестерова О.В., Нестерова Н.В.
nekish27@gmail.com, olganesterova9297@mail.ru,
nesterova_n_v_1@staff.sechenov.ru
ФГБУ «НЦЭСМП»

*Аннотация: В статье приводятся результаты сравнительного анализа извлечений из плодов черемухи обыкновенной (*Radus avium* Mill) и Маака (*Radus maackii* Rupr.), в ходе которых идентифицированы методом тонкослойной хроматографии вещества антоциановой природы. Приводятся результаты количественного спектрофотометрического определения суммарное содержание антоцианов в извлечениях из плодов*

черемухи обыкновенной (7,27-7,74%) и Маака (9,54-9,96%) в пересчете на цианидин-3-глюкозид, что позволяет рассматривать данное сырье в качестве перспективного источника антоцианов.

Ключевые слова: черемуха обыкновенная, черемуха Маака, антоцианы, спектрофотометрия

Широкое видовое разнообразие растений семейства Rosaceae обуславливает расширенный научный поиск, направленный на использование новых сырьевых источников. Успешное введение в официальную практику многих видов растений рода Боярышник и Шиповник позволяет планировать экспериментальные исследования по изучению химического состава и фармакологического действия видов растений данного семейства, пока не вошедших в Государственную Фармакопею. К такому сырью, на наш взгляд, относятся плоды черемухи Маака, которые могут расширить номенклатуру ЛРС. Черемуха Маака в диком виде распространена в РФ в Приморском крае и Амурской области. Растение легко культивируется, является зимостойкой, быстрорастущей культурой, практически не подверженной порче насекомыми и грибковыми заболеваниями. Анализ научной литературы показывает растущий интерес исследователей к использованию плодов черемухи Маака в фармацевтической практике. [Кадаев Г. Н. Лекарственные растения Карачаево-Черкессии. Черкасск.1963, с.119.]¹⁾

Целью данной работы является проведение сравнительного анализа веществ антоциановой природы в плодах черемухи обыкновенной и Маака.

Материалы и методы. Объектом анализа служили плоды черемухи обыкновенной и Маака, заготовленные в фазу полной зрелости в сухую погоду в 2022 г. от культивируемых растений в Ботаническом саду Сеченовского Университета, а также от дикорастущих деревьев черемухи обыкновенной и культивируемых черемухи Маака. Плоды заготавливали в соответствии с рекомендациями «Инструкции по сбору и сушке плодов черемухи обыкновенной» (Правила сбора и сушки лекарственных растений. Москва. Медицина 1985.с.284-286). [Писарев Д.И., Новиков О. О., Безменова М. Д., Томчаковская Е.А. Скоропудов В.Н., Нетребенко Н. Н., Халикова М. А., Автина Н. В..Изучение черемухи поздней – (*Padus serotina* (Ehrh) Agardn) как перспективного источника биологически активных полифенолов. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. .2010. №3 с.45-49.]²⁾ Сушку заготовленного сырья осуществляли в изотермическом режиме при температуре 40-45 С. Пробоподготовка сырья для выделения суммы антоцианов включала измельчение на лабораторной мельнице до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, взятие точной навески, которую заливали экстракционной смесью, представляющей собой 1% раствор кислоты хлористоводородной в

этиловом спирте 96%. Процесс экстрагирования осуществлялся в течение 24 часов настаиванием. Настаивание проводили трехкратно. Полученные извлечения объединялись, фильтровались и упаривались под вакуумом на ротационном испарителе ИР-1, после чего осуществлялась стадия избирательной сорбции на оксиде кремния. Сорбент смешивали с упаренным извлечением, количественно переносили в воронку Бюхнера и промывали под вакуумом. Из оставшейся на фильтре массы извлекали антоциановую фракцию 1% раствором кислоты хлористоводородной в этиловом спирте 96%. Присутствие антоцианов в полученном извлечении выявляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Merck. В качестве системы растворителей использовали смесь этилацетат: кислота уксусная ледяная- кислота муравьиная – вода (100:10:10:20)[3. Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В.,Иванова Е.В.,Филиппова Ю.В., Винокурова Н.В., Воронкова И.П., Шостак Е.И.,Таренкова И.В. Полифенольные соединения черемухи виргинской (*Rubus virginiana* Mill.) Международный научно-исследовательский журнал 2021 №7(97) часть 1, с 189-194.]³⁾.

Количественную оценку суммарного содержания антоцианов осуществляли с использованием собственного специфического поглощения антоцианов в диапазоне длин волн 490-550 нм. Анализ проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Specord по известной методике, широко применяемой для количественного анализа антоцианов. Оценку влагосодержания проводили по методике ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья».

Результаты и обсуждение.

В ходе ТСХ анализа после прохождения фронта растворителей и высушивания хроматограммы в видимом свете идентифицируются три пятна красно-малинового цвета, наличие которых может служить подтверждением присутствия антоцианов в плодах черемухи обыкновенной и Маака.

Результаты определения суммарного содержания антоцианов в извлечениях из плодов черемухи обыкновенной и Маака в пересчете на цианидин-3-глюкозид представлены в таблице.

Таблица 1. Результаты определения суммарного содержания антоцианов в извлечениях из плодов черемухи обыкновенной и Маака в пересчете на цианидин-3-глюкозид представлены

Исследуемое сырье	Содержание влаги, %	Суммарное содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-глюкозид, %
Плоды черемухи обыкновенной (Ботанический сад Сеченовского Университета)	8,5	7,27
Плоды черемухи Маака (Ботанический сад)	9,3	9,54

Исследуемое сырье	Содержание влаги, %	Суммарное содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-глюкозид, %
Сеченовского Университета		
Плоды черемухи обыкновенной (Московская область); дикорастущее растение	7,6	7,74
Плоды черемухи Маака (Московская область) культивируемое растение	9,1	9,96

Анализируя данные таблицы, следует отметить высокое содержание антоцианов как в плодах фармакопейного растения – черемуха обыкновенная, так и в плодах черемухи Маака, причем максимальное содержание антоцианов в плодах черемухи Маака выше на 22,3% чем в плодах фармакопейного вида, что позволяет рассматривать плоды черемухи Маака как перспективное сырье- источник антоцианов.

Вывод.

В ходе сравнительного анализа извлечений из плодов черемухи обыкновенной и Маака идентифицированы методом ТСХ вещества антоциановой природы и количественно определено суммарное содержание антоцианов в извлечениях из плодов черемухи обыкновенной (7,27-7,74%) и Маака (9,54-9,96%) в пересчете на цианидин-3-глюкозид, что позволяет рассматривать данное сырье в качестве перспективного источника антоцианов.

Список литературы

1. Кадаев Г. Н. Лекарственные растения Карачаево-Черкессии. Черкасск.1963, с.119.
2. Писарев Д.И., Новиков О. О., Безменова М. Д., Томчаковская Е.А. Скоропудов В.Н., Нетребенко Н. Н., Халикова М. А., Автина Н. В..Изучение черемухи поздней – (*Padus serotina* (Ehrh) Agardn) как перспективного источника биологически активных полифенолов. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. .2010. №3 с.45-49.
3. Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В.,Иванова Е.В.,Филиппова Ю.В., Винокурова Н.В.. Воронкова И.П., Шостак Е.И.,Таренкова И.В. Полифенольные соединения черемухи виргинской (*Padus virginiana* Mill.) Международный научно-исследовательский журнал 2021 №7(97) часть 1, с 189-194.

Организация фармацевтического дела

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-435-439

УДК 615.21/.26:336.76(470.324)

Анализ ассортимента местных ранозаживляющих средств на примере аптечной организации города Воронежа

Алексенко Е.А., Бузлама А.В., Трофимова Т.Г., Бурцева А.С.,
Перова М.Ю.

e-mail: alexenko.egor@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Цель исследования - анализ ассортимента топических регенерантов и репаративных средств на примере аптечной организации г. Воронежа. Установлено, что более половины ранозаживляющих лекарственных препаратов производства РФ (56%), что свидетельствует об отсутствии проблемы импортозамещения. По стоимости почти половина (45%) лекарственных препаратов из группы регенерантов и репаративных средств входят в условно средний (100 – 300 руб. за упаковку) ценовой диапазон, что характеризует их доступность для большинства покупателей. Наибольшим спросом, согласно исследованию месячного товарооборота, пользуется оригинальный препарат Бепантен в различных ЛФ, Левомеколь в лекарственной форме мазь, Метилурацил в лекарственной форме мазь, небрендированный дженерик Декспантенол в лекарственных формах крем, мазь. Ассортимент регенерантов и репаративных средств в исследуемой аптечной организации составляет лишь 18% от общего количества препаратов данной группы, зарегистрированных на территории России, что может ограничить возможности выбора для покупателей.

Ключевые слова: ранозаживляющие препараты, анализ рынка, декспантенол, метилурацил, ассортиментный анализ.

Введение. Известно, что для фармакотерапии раневых повреждений на догоспитальном этапе широко применяются многочисленные топические лекарственные препараты из группы регенерантов и репаративных, представленные множеством лекарственных форм [1]. Ввиду того, что неоптимальная структура аптечного ассортимента может привести к снижению прибыли и утрате конкурентоспособности, актуально проведение анализа структуры ассортимента каждой из групп лекарственных препаратов и остальных категорий товаров [2]. Ввиду того, что большинство топических регенерантов и репаративных средств являются чрезвычайно востребованными препаратами безрецептурного отпуска, не входящими при этом в ЖНВЛП, актуален анализ их ассортимента на примере аптечной организации г. Воронежа, что и явилось целью настоящего исследования.

Цель исследования - анализ ассортимента топических регенерантов и репаратантов на примере аптечной организации г. Воронежа.

Материалы и методы. Для проведения исследования использованы открытые профессиональные ресурсы: сайт «АналитФармация», сайт Государственного реестра лекарственных средств, сайты справочников Видаль, РЛС и другие. Проведен анализ фактического ассортимента регенерантов и репаратантов на примере аптечной организации г. Воронежа

Результаты и их обсуждение. Согласно классификации АТХ препараты, оказывающие регенеративное действие относят к различным группам: B06AB Крови препараты другие, D03AX03 Декспантенол, D11AX Препараты для лечения заболеваний кожи другие, L03AX Другие иммуностимуляторы и многие другие группы препаратов. Всего на рынке РФ по данным с сайта rlsnet.ru представлено 110 препаратов в различных ЛФ. Наибольшее количество ЛП данной группы составляют лекарственные препараты, содержащие декспантенол и препараты крови (депротеинезированный гемодериват крови телят), а также средства растительного происхождения [3]. Лекарственные препараты данной группы представлены во всех категориях лекарственных форм – жидкие, твердые, мягкие, газообразные (таблица 1). Наиболее широко представленной лекарственной формой для препаратов данной группы является «мазь для местного и наружного применения».

Таблица 1 – Формы выпуска лекарственных препаратов из группы регенеранты и репаратанты

Форма выпуска	Примеры ЛП
Сок	Подорожника большого сок, Алоэ сок
Порошок	Банеоцин, Декспантенол
Мазь	Метилурацил, Банеоцин, Левомеколь, Нитацид, Эплан, Пантенол, Вулнузан, Солкосерил, Стеланин, Стизамет, Декспантенол
Аэрозоль	Пантенол Аэро, Пантенол спрей
Капли глазные	Баларпан
Пена	Декспантенол, Пронтосан, Пантенол
Раствор для парентерального введения	Гиалуронат цинка, Актовегин, Пронтосан, Синоарт, Иммеран
Сырьё растительное (размельченное, цельное, экстракт)	Алоэ экстракт сухой, Лапчатки корневища, Бессмертника песчаного цветки
Раствор для наружного применения	Гиалуронат цинка, Перекись водорода, Хлоргексидин, Пронтосан

Установлено, что более половины ранозаживляющих лекарственных препаратов производства РФ (56%), что свидетельствует об отсутствии проблемы импортозамещения. Среди зарубежных стран-производителей на рынке РФ представлены Германия, Сербия, Австрия и Хорватия.

По стоимости почти половина (45%) лекарственных препаратов из группы регенерантов и репаратантов входят в условно средний (100 – 300 руб. за упаковку) ценовой диапазон, что характеризует их доступность для большинства покупателей (рис. 1), что соответствует известным по данным открытых источников ценам на препараты данной группы в РФ [4].

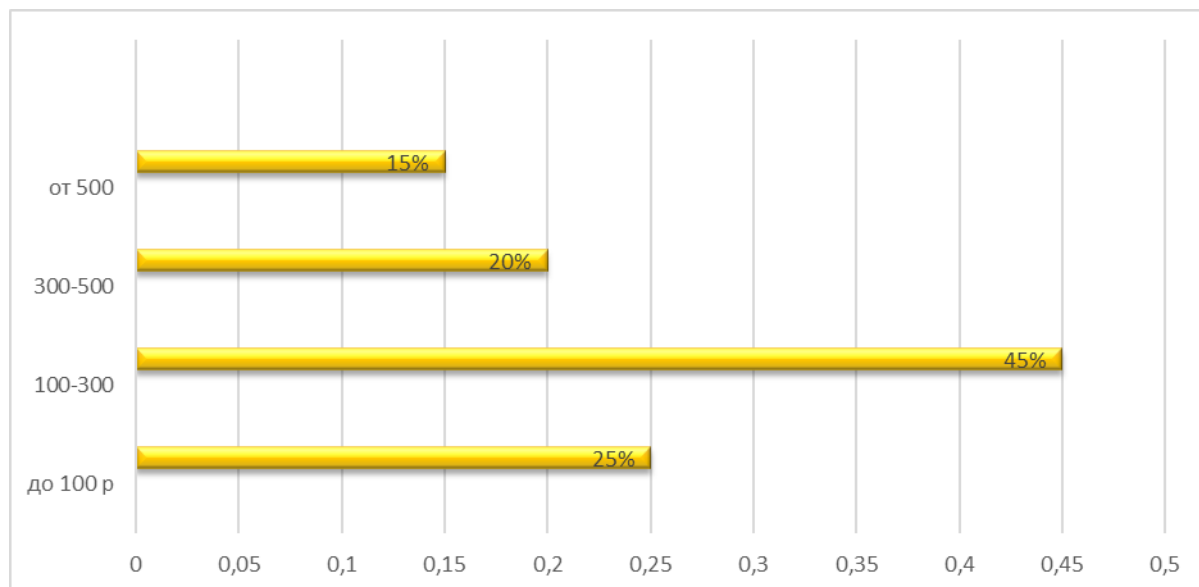


Рисунок 12 - Распределение цен на ЛП из группы ранозаживляющих на условные ценовые сегменты

В исследуемой аптечной организации топические регенеранты и репаратанты преобладают в лекарственных формах «мазь для местного применения» и «крем для наружного применения». Помимо лекарственных препаратов в ассортименте представлены средства косметического ухода, среди которых преобладают содержащие декспантенол.

Наибольшим спросом, согласно исследованию месячного товарооборота, пользуется оригинальный препарат Бепантен в различных ЛФ, Левомеколь в лекарственной форме мазь, Метилурацил в лекарственной форме мазь, небрендированный дженерик Декспантенол в лекарственных формах крем, мазь (таблица 2). Следует отметить, что препараты из группы регенерантов и репаратантов являются ГАА, имеющими сезонный спрос, причем повышенный спрос на препараты наблюдается в летний период.

Таблица 7 - Месячный товарооборот ЛП изучаемой группы

Лекарственный препарат, ЛФ	Месячный товарооборот, шт.
Актовегин таблетки	0
Актовегин р-р д/парентерального применения	4
Аргосульфан крем	3
Баларпан-Н капли глазные	1
Банеоцин порошок	7
Бепантен крем	9

Лекарственный препарат, ЛФ	Месячный товарооборот, шт.
Бепантен мазь	8
Бепантен Derma помада	1
Декспантенол крем	6
Декспантенол мазь	6
Декспантенол аэрозоль	1
Офломелид мазь	3
Левомеколь мазь	9
Метилурацил супп. рект.	4
Метилурацил мазь	5
Метилурацил таблетки	4
Синтомицин линимен	2
Стрептоцид мазь	0
Цинковая паста	1
Цинковая мазь	1

Важно отметить, что ассортимент регенерантов и репаративных препаратов в исследуемой аптечной организации составляет лишь 18% от общего количества препаратов данной группы, зарегистрированных на территории России, что может ограничить возможности выбора для покупателей.

Заключение. Установлено, что более половины ранозаживляющих лекарственных препаратов производства РФ (56%), что свидетельствует об отсутствии проблемы импортозамещения. По стоимости почти половина (45%) лекарственных препаратов из группы регенерантов и репаративных входят в условно средний (100 – 300 руб. за упаковку) ценовой диапазон, что характеризует их доступность для большинства покупателей. Наибольшим спросом, согласно исследованию месячного товарооборота, пользуется оригинальный препарат Бепантен в различных ЛФ, Левомеколь в лекарственной форме мазь, Метилурацил в лекарственной форме мазь, небрендированный дженерик Декспантенол в лекарственных формах крем, мазь. Ассортимент регенерантов и репаративных препаратов в исследуемой аптечной организации составляет лишь 18% от общего количества препаратов данной группы, зарегистрированных на территории России, что может ограничить возможности выбора для покупателей.

Список литературы

1. Привольнев Владислав Владимирович, Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции // КМАХ. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-printsipy-mestnogo-lecheniya-ran-i-ranevooy-infektsii> (дата обращения: 26.04.2023).

2. Джамалутдинова М.М. Направления оптимизации ассортимента аптеки // Экономика и социум. 2019. №1-1 (56). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/napravleniya-optimizatsii-assortimenta-apteki> (дата обращения: 26.04.2023).

3. Регенеранты и репаранты // Регистр Лекарственных Средств России URL: <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/regeneranty-i-reparanty-98> (дата обращения: 12.05.2023).

4. Регенеранты и репаранты // Аптеки в России URL: <https://www.apteki.ru/ftg/regeneranty-i-reparanty/> (дата обращения: 12.05.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-439-443

УДК 615.15

**Исследование отношения потребителей к поштучной продаже
лекарств в Республике Армения**

Анисян Р.М.¹, Григорян А.С.², Айвазян К.Г.²

e-mail: ruzannahanisyan@mail.ru

¹Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци

²Российско-Армянский университет, Институт Биомедицины и
Фармации

Аннотация: Целью исследования являлось определение отношения потребителей к поштучной продаже лекарств в Республике Армения. Исследование на основе метода письменного анкетирования в первом квартале 2023 года, в которой участвовали более 374 респондентов, показало, что поштучная продажа лекарств, осуществляется с нарушением первичной и вторичной упаковки. В данной сфере существует множество проблем, и, следовательно, необходимо пересмотреть и найти определённые пути для совершенствования действующих законов, связанных с поштучной продажей лекарств в РА: отпускать лекарства в специальных тарах, на которых будут обозначены название, доза, срок годности препарата, а также условия хранения согласно инструкции.

Ключевые слова: лекарство, ненадлежащее хранение, поштучная продажа, фармацевтическая отрасль, государственный контроль.

Введение. Актуальной проблемой в фармацевтической сфере является обеспечение населения эффективными, безопасными и качественными лекарствами в процессе их обращения [1]. Безопасность лекарственных средств – характеристика, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью, а эффективность лекарственных средств – характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни [2]. Ненадлежащее хранение и продажа лекарств поштучно может привести к изменению их химического состава или физических свойств [3, 4, 5].

Цель работы – исследовать отношение потребителей к поштучной продаже лекарств в Республике Армения (РА), выявить проблемы с целью введения определенных мер, направленных на устранение нарушений

целостности фармацевтических продуктов на всех этапах процесса хранения.

Методы исследования. Для выявления проблем ненадлежащего хранения и поштучной продажи лекарств в РА, был использован метод письменного анкетирования. Анкеты были составлены на армянском и русском языках. Опрос проводился среди 374 респондентов старше 18 лет разных областей Армении на добровольной основе в первом квартале 2023 года. Опросники среди населения включали основные вопросы: как относятся респонденты к поштучной продаже лекарств в РА; часто ли покупают лекарства поштучно; в чем отпускаются лекарства в аптеках при поштучной продаже; хранят ли лекарства согласно инструкции по хранению на упаковке; осведомлены ли респонденты о том, что неправильное хранение лекарств может привести к снижению эффективности действия.

Математическую обработку данного исследования проводили с использованием методов описательной статистики на основе современных компьютерных технологий.

Результаты и их обсуждение. Из общего числа респондентов (374) на вопрос как относятся к поштучной продаже лекарств в РА, почти 70% дали положительный ответ, 23,8% относятся отрицательно, а 6,2% отметили другие варианты (график 1).



График 1– Отношение потребителей к поштучной продаже лекарств

На вопрос часто ли покупают лекарства поштучно, более 85% респондентов дали положительный ответ, 12,4% ответили, что относятся отрицательно, а 2,3% отметили графу другие варианты (график 2).

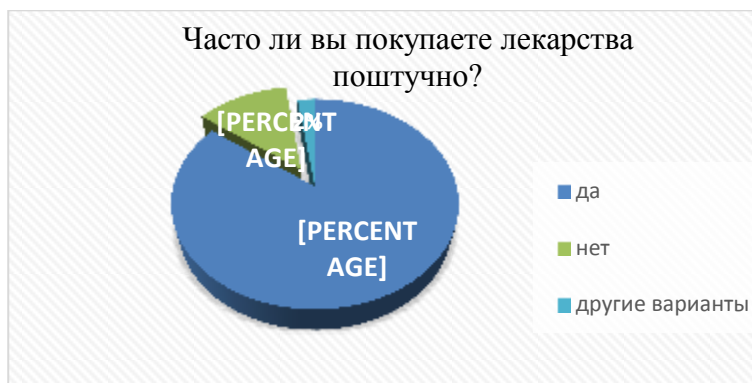


График 2 – Количество покупателей лекарств поштучно в РА

На вопрос в чем отпускаются лекарства при поштучной покупке в аптеках - 91,25% ответили, что отпускаются в зип пакетах; 2,28% - в специальных тарах для лекарств, а 6,46% респондентов отметили графу другие варианты (график 3).

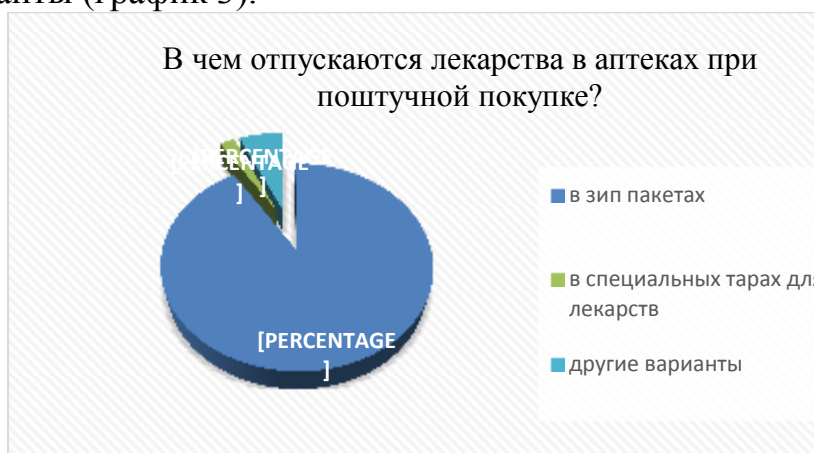


График 3 – Вид упаковки лекарств при поштучной продаже в РА

На вопрос хранят ли потребители лекарства согласно инструкции по хранению на упаковке, 39,2% дали положительный ответ, почти 16,46% дали отрицательный ответ, а 44,25% ответили, что не всегда хранят лекарства согласно данной инструкции (график 4).



График 4 – Хранение лекарств потребителями согласно инструкции

В процессе данного исследования в анкете был также вопрос об осведомленности о том, что неправильное хранение лекарств может привести к снижению эффективности действия. В результате исследования 45,6% респондентов ответили, что осведомлены; 37,56% дали отрицательный ответ, а 16,73% отметили графу другие варианты (график 5).



График 5 – Осведомленность потребителей о последствиях неправильного хранения лекарств

Заключение. В результате исследования было выяснено, что более 85% потребителей покупают лекарства поштучно из аптек в РА, и, соответственно, их продажа и хранение осуществляется с нарушением первичной и вторичной упаковки [6,7].

Поштучная продажа лекарств в РА не осуществляется в тарах, которые могут обеспечивать максимальную защиту от влияния воздействий окружающей среды в процессе их обращения. Проблемой является то, что при поштучной продаже, в частности, на зип пакетах, в основном не пишется название лекарства, срок годности, а также условия хранения.

Исходя из вышеизложенного, существует множество проблем в данной сфере. Следовательно, тема данной исследовательской работы является актуальным в РА.

Поштучная продажа лекарств в РА не запрещается законом «О лекарствах», но пункты, регулирующие порядок отпуска поштучных лекарств не уточнены [8]. Совершенствование действующих законов решит проблемы поштучной продажи лекарств, и, следовательно, вопрос ненадлежащего хранения. Необходимо при поштучной продаже отпускать лекарства в специальных тарах, на которых будут обозначены название, доза, срок годности препарата, условия хранения согласно инструкции, а также повысить осведомленность населения о последствиях неправильного хранения лекарств.

Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61 – ФЗ (ред. от 19.12.2022) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2023)
2. Федеральный закон РФ "О лекарственных средствах", N231-ФЗ, Статья N4, 2008г
3. Хранение лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pharmascopeia.ru/ofs-1-1-0010-15-hranenie-lekarstvennyh-sredstv/> (дата обращения: 25.08. 2020)
4. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Общая Фармакопейная Статья. Хранение лекарственных средств. ОФС 1.1.0010.15
5. Шестаков В.Н., Подпужников Ю.В. Что такое хорошо и что такое плохо в фармацевтическом производстве. М.: , 2017. – 180 с.
6. Դեղերի փոխադրման, պահեստավորման եվ պահպանման կարգը սահմանելու մասին հայաստանի հանրապետության առողջապահության նախարար: Հավելված ՀՀ առողջապահության նախարարի, 2010 թ. սեպտեմբերի 9-ի, N 17-Ն հրաման
7. Министерство Здравоохранения РФ. Приказ от 31 августа 2016 г. N 646-н. Об утверждении правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения.
8. Законодательство стран СНГ. Закон Республики Армения «О лекарственных средствах», 2016г

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-443-446

УДК 615.1

Мониторинг фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых при различных заболеваниях нервной системы

Афанасьева Т.Г., Кушнир А.Ю.

e-mail: blueskyatg15@mail.ru, miss.erenkova@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования является мониторинг зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов, применяемых при лечении заболеваний нервной системы.

Ключевые слова: заболевания нервной системы, лекарственные препараты, фармацевтический рынок.

Введение. По данным ВОЗ, среди всех функциональных расстройств 25% приходится на заболевания нервной системы [1].

В европейских странах среди всех заболеваний 35% составляют болезни нервной системы [2].

В Российской Федерации (РФ) в 2010 году впервые выявлено 2345 тыс. случаев заболеваний нервной системы, в 2015 году – 2257 тыс. случаев, к 2017 году эта цифра составила 2204 тыс. случаев. Показатель заболеваемости на 1 тыс. населения составлял 16,4 – 15,4 – 15,0 соответственно по годам (данные Росстата за 2018 год) [3].

По результатам статистических исследований МЗ РФ в 2021 году болезни нервной системы занимают третье место среди основных причин смертности населения.

В некоторых случаях среди основных предвестников заболеваний нервной системы выделяют стресс-связные состояния и тревожные расстройства [4].

Цель исследования – мониторинг ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) группы «N05C Снотворные и седативные средства», применяемых при лечении заболеваний нервной систем по состоянию на май 2023 года.

Материалы и методы. Для проведения исследования взяты официальные источники информации: Государственный реестр зарегистрированных лекарственных средств (по состоянию на май 2023г) [5], Регистр лекарственных средств России (по состоянию на май 2023г) [6].

Методы, используемые в исследовании: контент-анализ, статистический, структурный.

Результаты и их обсуждение. Анализ АТХ классификации установил, что ЛП, составляющие ассортимент подгруппы «N05C Снотворные и седативные средства» входят в состав группы «N05 Психотропные средства» и занимают большую ее часть - 80%. Подгруппа включает 69 МНН, 91 ТН и 220 ЛП.

Исследуемая подгруппа ЛП «N05C Снотворные и седативные средства» представлена 7 фармако-терапевтическими группами, большую её часть составляют седативные средства растительного происхождения 56% (123ЛП), таблица 1.

Таблица 1 – Анализ ЛП подгруппы «N05C Снотворные и седативные средства» по фармако-терапевтическим группам

№	Наименование фармако-терапевтической группы	ЛП	
		Абс.	Доля,%
1	Адаптогенное средство	17	7,7
2	Психолептики; снотворные и седативные средства; другие снотворные и седативные средства	3	1,4
3	Психолептики; снотворные и седативные средства; снотворные и седативные средства, комбинации без барбитуратов	1	0,4
4	Седативное средство	58	26,4

№	Наименование фармако-терапевтической группы	ЛП	
		Абс.	Доля, %
5	Седативное средство растительного происхождения	123	56
6	Снотворное и седативное средство	1	0,4
6	Снотворное средство	15	6,8
7	Снотворные и седативные (успокаивающие и снижающие нервное напряжение в организме) препараты (исключая барбитураты) в комбинации с другими препаратами	2	0,9

По производственному признаку в ходе сегментационного анализа выявлены ЛП отечественного производства – 85% (186 ЛП), доля зарубежных ЛП составила-15% (34 ЛП).

Исзуемая подгруппа представлена широким разнообразием жидких 61% (134 ЛП), в том числе настойками 35% (78 ЛП) и твердых 39% (86 ЛП), в том числе таблетками 35% (78 ЛП) лекарственных форм, рисунок 1.



Рисунок 1 - Структура ассортимента седативных средств растительного происхождения по виду лекарственной формы

При анализе ЛП по сложности состава выявлено преобладание монокомпонентных препаратов 69% (151ЛП), но многокомпонентные препараты составляют 31% (69 ЛП).

По принадлежности перечню ЖНВЛП установлено, из подгруппы «N05C Снотворные и седативные средства» 96% (212 ЛП) не входят в состав данного списка и 4% (8 ЛП) принадлежат перечню.

Полученные данные позволяют нам составить макроконтур фармацевтического рынка подгруппы «N05C Снотворные и седативные средства», представленный преимущественно седативными средствами растительного происхождения, отечественного производства, среди

которых преобладают жидкие ЛФ, в частности настойки, не принадлежащие перечню ЖНВЛП, рисунок 2.

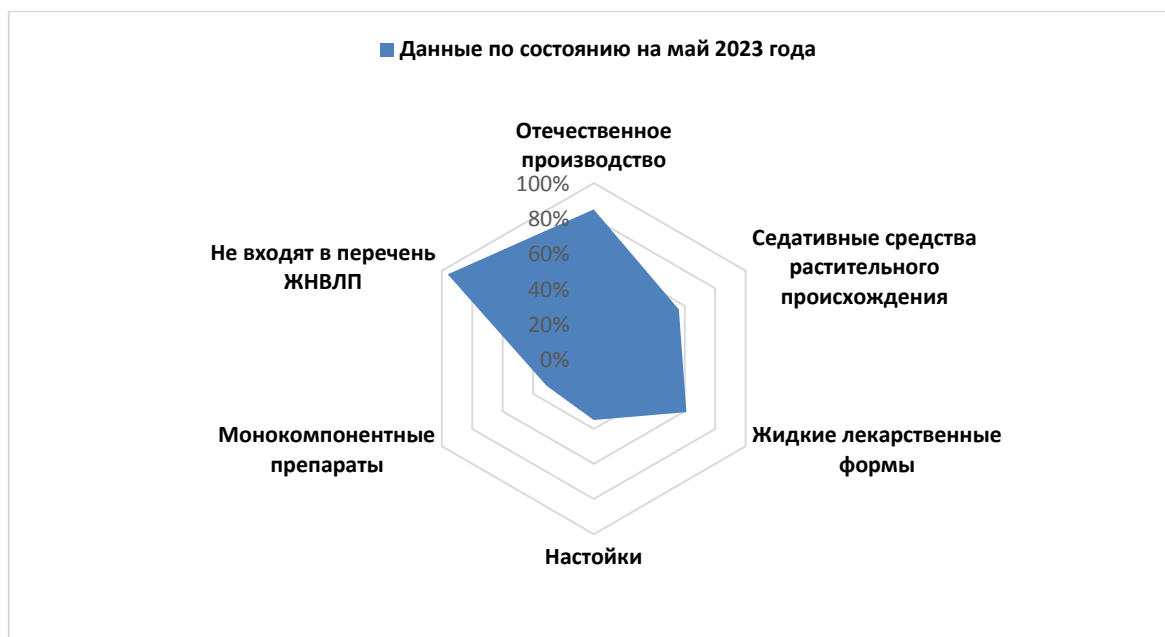


Рисунок 2 – Макроконтур фармацевтического рынка подгруппы «N05C Снотворные и седативные средства»

Заключение. Таким образом, на российском фармацевтическом рынке представлен значительный ассортимент ЛП группы «N05C Снотворные и седативные средства», применяемых для лечения различных заболеваний нервной системы.

Список литературы

1. World Report on Ageing and Health / World Health Organisation. – 2015.
URL:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1 (access date: 07.09.2023). – Text : electronic.
2. Consensus document on European brain research / J. Olesen, M. Baker, T. Freud [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, suppl.1. – P. i1–i49.
3. Российский статистический ежегодник. 2018: стат. сб. Федеральная служба государственной статистики; под ред. А. Е. Суринов. Москва: [б. и.], 2018. 694
4. Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen KS. Anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2018;50(9):769-778. doi.org/10.2340/16501977-2384
5. Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.
6. Регистр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru>.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-447-452

УДК 615.2-08:616.24-08:615.03

Маркетинговый анализ фармацевтического рынка противокашлевых, отхаркивающих и муколитических препаратов

в Кыргызской республике

Барбиева Э.Б., Исмаилов И.З.

e-mail: barbievaelnura@mail.ru

Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук
Кыргызской Республики, Бишкек

Аннотация: В статье представлены результаты маркетингового анализа фармацевтического рынка противокашлевых, отхаркивающих, муколитических препаратов. Установлено, что в Кыргызской Республике зарегистрировано 19 МНН, 50 ТН лекарственных препаратов изучаемой группы, импортируемых из 19 стран мира, среди которых лидируют Турция – 15,52%, Индия – 13,8% и Россия – 10,35%. При сегментации рынка по ценам среди отхаркивающих препаратов лидирующую позицию занимают препараты, стоимость которых не превышает 400 сомов (4,58\$), среди муколитиков – препараты стоимостью не более 100 сомов (1,15\$), среди противокашлевых - препараты стоимостью до 400 сомов (4,58\$). По результатам анализа широты и полноты ассортимента противокашлевые и отхаркивающие препараты демонстрируют максимально высокую насыщенность рынка, что способствует полному удовлетворению спроса потребителей.

Ключевые слова: противокашлевые, отхаркивающие, муколитические препараты, маркетинговые исследования.

Marketing analysis of the pharmaceutical market of antitussive, expectorant and mucolytic drugs in the Kyrgyz republic

Barbieva E.B., Ismailov I.Z.

e-mail: barbievaelnura@mail.ru

Institute of Chemistry and Phytotechnologies of the National Academy of
Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek

Annotation: The article presents the results of a marketing analysis of the pharmaceutical market of antitussive, expectorant, mucolytic drugs. It was established that 19 INNs, 50 TNs of medicines of the study group, imported from 19 countries of the world, are registered in the Kyrgyz Republic, among which Turkey is the leader - 15.52%, India - 13.8% and Russia - 10.35%. When segmenting the market by price, among expectorants, the leading position is occupied by drugs whose cost does not exceed 400 soms (\$ 4.58), among mucolytics - drugs costing no more than 100 soms (\$ 1.15), among antitussives - drugs costing up to 400 soms (\$4.58). According to the results of the analysis of

the breadth and completeness of the assortment, antitussive and expectorant drugs demonstrate the highest saturation of the market, which contributes to the full satisfaction of consumer demand.

Key words: antitussives, expectorants, mucolytic drugs, marketing research.

Введение. Заболевания респираторной системы являются актуальной проблемой здравоохранения в связи с ростом заболеваемости и частой причиной временной нетрудоспособности во всем мире, в том числе в Кыргызской Республике, что приводит к большой финансовой нагрузке как на систему здравоохранения, так и пациентов [1, 2].

Одной из частых жалоб больных при заболеваниях дыхательных путей является продуктивный или непродуктивный кашель, при котором в клинической практике применяются противокашлевые, отхаркивающие и муколитические препараты. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка способствуют оптимизации структуры ассортимента и удовлетворению потребностей покупателей при выборе лекарственных препаратов [3, 4, 5].

Цель исследования - маркетинговой анализ фармацевтического рынка противокашлевых, отхаркивающих и муколитических препаратов в Кыргызской Республике.

Материалы и методы. Для проведения маркетингового исследования в качестве объекта исследования послужил фармацевтический рынок противокашлевых, отхаркивающих и муколитических препаратов в Кыргызской Республике. Методы исследования: контент-анализ, графический и статистические методы.

Результаты и их обсуждение. Противокашлевые, отхаркивающие и муколитические препараты в Кыргызской Республике представлены 19 МНН, 50 ТН и 111 позициями с учетом дозировок и лекарственных форм, импортируемыми из 19 стран мира.

Отхаркивающие препараты представлены 3 МНН, 3 ТН и 5 позициями. Основную группу составляют препараты листьев плюща обыкновенного – 60%, комбинированный препарат гвайфеназина 20% и препараты корня алтея лекарственного - 20%, импортируемые из 3 стран мира и поставляемые на рынок отечественными производителями. Основную долю по ввозу за 2020-2022 гг. занимают препараты листьев плюща обыкновенного.

По результатам анализа ассортимента отхаркивающих лекарственных препаратов установлено, что коэффициент широты составляет 1,0 что свидетельствует о присутствии на рынке максимального количества отхаркивающих лекарственных препаратов. При полном ассортименте отхаркивающих лекарственных препаратов коэффициент полноты и глубины ассортимента показали величину – 1,0, что свидетельствует о максимальной насыщенности рынка отхаркивающими препаратами и

указывает на достаточное количество лекарственных форм различных дозировок и фасовок исследуемой фармакотерапевтической группы. В структуре ассортимента доля отдельных фармакотерапевтических групп в общем количестве наименований отхаркивающих лекарственных препаратов, имеющих в наличии или реализованных равна 1,0. Следовательно структура ассортимента полноценно покрывает потребительский спрос. Индекс обновления ассортимента отхаркивающих лекарственных препаратов составляет 67, что указывает на средний объем наличия на рынке новых препаратов.

Согласно результатам ценовой сегментации рынка наиболее продаваемыми являются препараты стоимостью не более 400 сомов (4,58\$) (Рисунок 1). По ликвидности цен наибольшую доступность цены имеют препараты гвайфенезина и алтея лекарственного корня. По платежеспособности для пациентов со среднестатистическим уровнем доходов наибольший коэффициент имеют препараты алтея лекарственного корня.

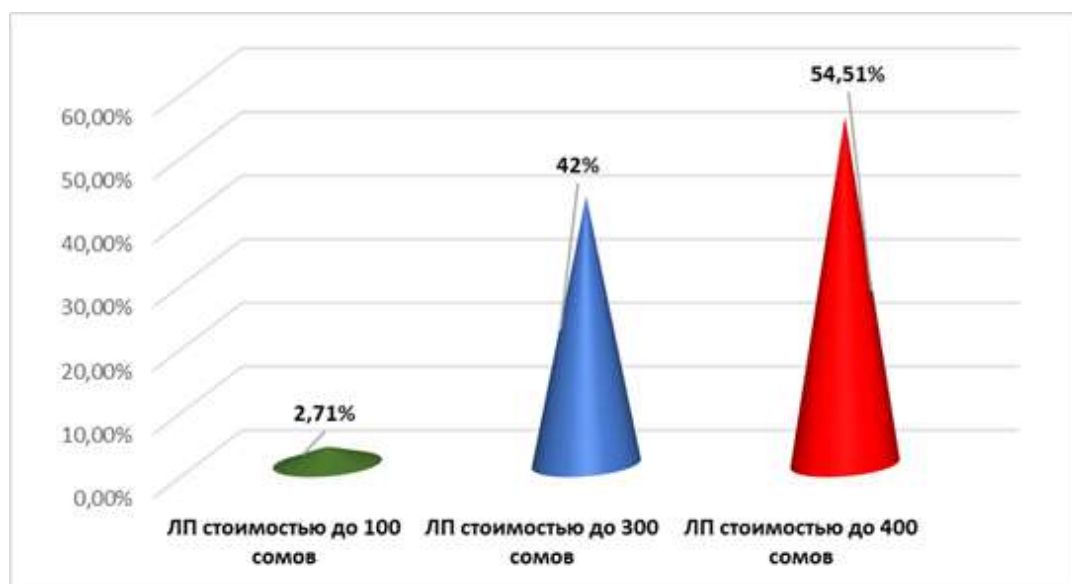


Рисунок 1 - Ценовая сегментация отхаркивающих лекарственных препаратов

Муколитики представлены 12 МНН, 37 ТН и 85 позициями с учетом дозировок и лекарственных форм. Основную группу составляют препараты амброксола - 27,03%, ацетилцистеина - 24,33%, комбинированные препараты амброксола и цетиризина - 6,31%, бромгексина - 8,11%, импортируемые из 17 стран мира.

Основную долю по ввозу за 2020-2022 гг. занимают препараты ацетилцистеина и амброксола.

По результатам анализа ассортимента муколитиков установлено, что коэффициент широты составляет 0,92, что свидетельствует о присутствии

на фармацевтическом рынке достаточно большого количества муколитиков. Установлено, что коэффициент полноты равен 0,84, что также свидетельствует о достаточной насыщенности рынка муколитическими лекарственными средствами. Поскольку ряд муколитических препаратов на рынке отсутствуют, коэффициент глубины ассортимента муколитиков свидетельствует о недостаточном количестве предложений лекарственных препаратов в аптеке для удовлетворения потребностей потребителей, т.к. на рынке присутствует 9% от возможного количества лекарственных форм, дозировок и фасовок исследуемой фармакотерапевтической группы лекарственных препаратов. В структуре ассортимента доля отдельных ЛС в общем количестве наименований муколитиков, имеющих в наличии или реализованных равна 0,84. Следовательно структура ассортимента недостаточно отражает потребительский спрос, образуются запасы неходовых товаров и создается их искусственный дефицит. Индекс обновления ассортимента муколитиков мал и составляет всего 32, что указывает на малый объем на рынке новых препаратов.

Согласно результатам ценовой сегментации рынка экономически доступным является группа препаратов с ценой не более 100 сомов (1,15\$) (Рисунок 2).

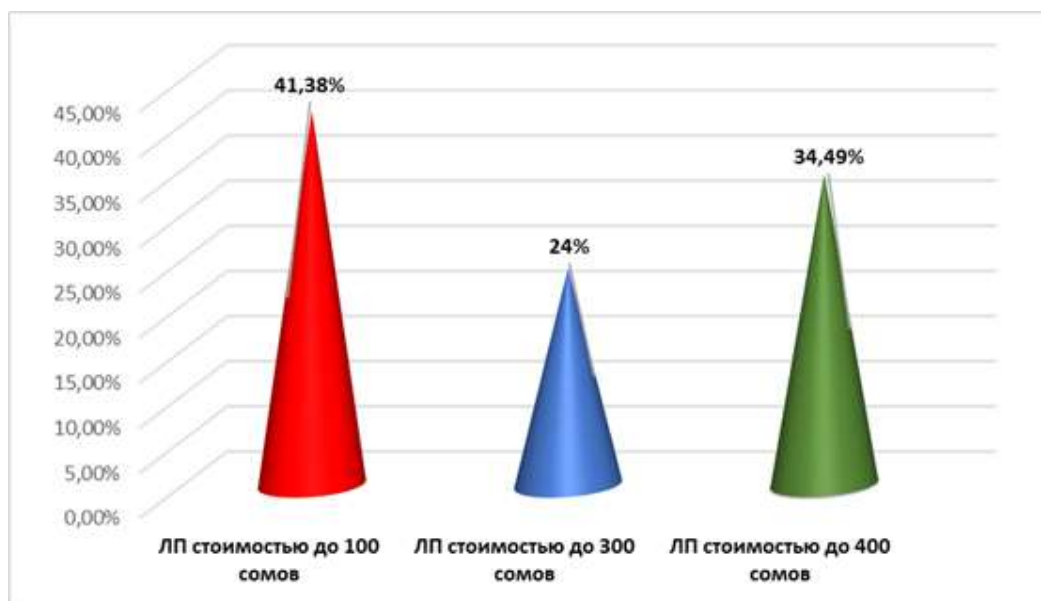


Рисунок 2. - Ценовая сегментация муколитических препаратов

По ликвидности цен наибольшую доступность цены имеют препараты бромгексина, амброксола и ацетилцистеина. По платежеспособности для пациентов со среднестатистическим уровнем доходов наибольший коэффициент имеют препараты левоцетиризина + амброксола, бромгексина, амброксола.

Противокашлевые препараты представлены 4 МНН, 8 ТН и 15 позициями с учетом лекарственных форм и дозировок. Основную группу составляют препараты бутамирата - 10,81%, декстрометорфана, преноксдиазина, клоперастина (по 1% соответственно), импортируемые из 12 стран мира. Основную долю по ввозу за 2020-2022 гг. занимают препараты бутамирата и преноксдиазина.

По результатам анализа ассортимента противокашлевых препаратов выявлено, что коэффициент широты составляет 1,0, коэффициенты полноты и глубины ассортимента противокашлевых препаратов также равны 1. В структуре ассортимента доля отдельных фармакотерапевтических групп в общем количестве наименований противокашлевых препаратов, имеющих в наличии равна 1. Следовательно, структура ассортимента полноценно отражает потребительский спрос. Индекс обновления ассортимента оказался мал и составил всего 5, что указывает на малый объем на рынке новых препаратов.

Результаты ценовой сегментации показали, что наиболее продаваемой является группа противокашлевых препаратов стоимостью не более 400 сомов (4,58\$) (Рисунок 3).

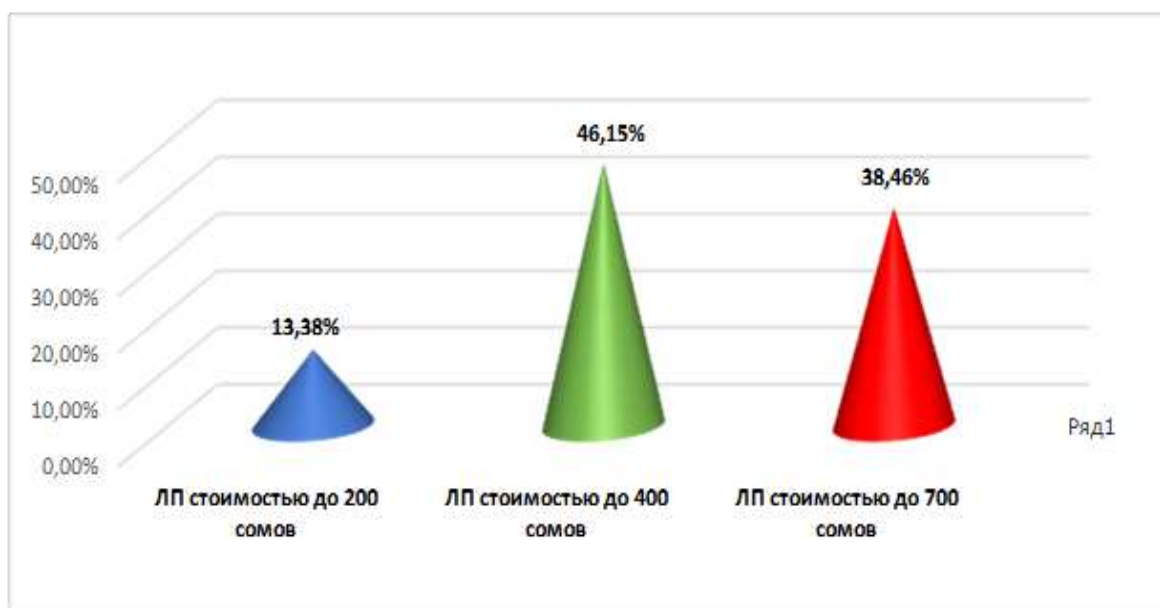


Рисунок 3. Ценовая сегментация противокашлевых лекарственных препаратов

По ликвидности цен наибольшую доступность цены имеют препараты бутамирата и декстрометорфана. По платежеспособности для пациентов со среднестатистическим уровнем доходов наибольший коэффициент имеют препараты декстрометорфана.

Заключение.

На основании проведенных исследований можно утверждать, что на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики противокашлевые, отхаркивающие, муколитические препараты представлены в широком ассортименте: в стране зарегистрировано 19 МНН, 50 ТН лекарственных препаратов изучаемой группы, импортируемых из 19 стран мира, среди которых лидируют Турция – 15,52%, Индия – 13,8% и Россия – 10,35%.

Установлено, что по ценовой доступности для пациентов из противокашлевых, отхаркивающих и муколитических средств наиболее доступны препараты алтея лекарственного корня, наименее доступные препараты бромгексин + тербуталин + гвайфенезина.

Индекс обновления ассортимента противокашлевых и муколитических низкий, что указывает на малый объем на рынке новых препаратов этой фармакотерапевтической группы.

Список литературы

1. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.stat.kg/>. – Загл. с экрана. (обращения 03.08.2023).

2. Зайцев, А.А. Кашель: проблемы и решения / А.А. Зайцев // Практическая пульмонология. -2020. -№2. -С. 78-86.

3. Хронические заболевания органов дыхания: эпидемиология, факторы риска, профилактика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://monographies.ru/ru/book/sectionid=9652> (дата обращения 03.08.2023).

4. Княжеская, Н.П. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей / Н.П. Княжеская, Е.В. Бобков // РМЖ. - 2018. -№3(1). -С. 30-35.

5. Кривопапов А.А., Шампкина П.А. Применение муколитической терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-mukoliticheskoy-terapii-v-lechenii-infektsionno-vospalitelnyh-zabolevaniy-respiratornogo-trakta/viewer>. (обращения 03.08.2023).

**Исследование манипулятивного воздействия между
фармацевтическими работниками в аптечных организациях
г. Воронежа**

Вервикина А.А., Буров С.Н., Болдырева Е.В.

E-mail: alisa.vervikina@yandex.ru, serzh.burov111@mail.ru,
elena_28@rambler.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства
науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В научной статье изучена структура манипулятивных воздействий между руководителями и подчиненными в аптечных организациях г.Воронежа. Выявлены цели использования манипуляций работниками в коллективе. Проанализирован портрет работников с высоким уровнем макиавеллизма. Определена зависимость социально-психологического климата организации от уровня макиавеллизма.

Ключевые слова: макиавеллизм, социально-психологический климат, провизор, фармацевт.

Введение. Понятие «манипуляция» прочно вошло в научный лексикон только в XX веке и последнее столетие является предметом научного интереса разных ученых, которые трактуют данный феномен в зависимости от предмета и целей исследовательской деятельности [1,2].

Социально-психологический климат влияет на уровень личной включенности человека в профессиональную деятельность. Благоприятная атмосфера в коллективе позитивно влияет на результаты трудовой деятельности, а также способствует выявлению возможных психологических проблем внутри группы [3,4]. При оценке социально-психологического климата в коллективе необходимо учитывать возможность присутствия в нем работников-макиавеллистов, имеющих желание и намерение манипулировать другими людьми для достижения карьерного роста и материальных благ, что зачастую приводит к ущербу окружающим [5]. При появлении манипулятивных воздействий в группе включенность каждого его члена в общегрупповую деятельность резко падает, что снижает благоприятный социально-психологический климат в коллективе, а также может привести к повышению текучести кадров и снижению эффективности деятельности организаций [2].

В управленческой практике исследование феномена манипуляции в последние годы становится более популярным [6]. Одно из главных требований к руководству - умение заинтересовать сотрудников в работе для повышения эффективности труда и прибыли. В связи с этим,

руководители должны обладать навыком распознать манипуляцию, противостоять ей, а также использовать ее [7].

Цель исследования – изучение манипулятивного воздействия между руководителями и подчиненными в аптечных организациях г.Воронежа.

Материалы и методы. Информационной базой исследования выступили 210 анкет фармацевтических работников аптечных организаций г. Воронежа различных форм собственности и организационно-правовых форм за январь-март 2023 года. Используются методы социологического исследования и авторские методики по определению социально-психологического климата в коллективе и исследованию макиавеллизма личности (русскоязычный вариант Мак-шкалы В.В.Знакова) [8]. Данные, полученные в ходе исследования, статистически обрабатывали при помощи программы «Microsoft Excel».

Результаты и их обсуждение. На первом этапе нами был определен уровень макиавеллизма каждого фармацевтического работника в соответствии с авторской методикой Знакова по всем исследуемым аптечным организациям. Среди фармацевтических работников преобладают работники с низким уровнем макиавеллизма (58%). Среди подчиненных работников с высоким показателем по Мак-шкале в 2 раза больше, чем среди их руководителей. Данный факт подтверждают многие зарубежные и отечественные исследования: манипулятор, несмотря на то, что склонен быть лидером, редко занимает высокостатусное положение в группе [2]. Полученные результаты позволили составить портрет работников с высоким уровнем макиавеллизма по двум ключевым показателям – стаж работы и должность работника. Как среди подчиненных, так и среди их руководителей преобладает стаж работы до 10 лет. Выявленный стаж для работников с высоким уровнем макиавеллизма объясняется в обширном ряде работ по исследуемой теме тем, что в молодом возрасте заметно актуализируются как макиавеллистская установка, так и манипулятивное поведение в целом [8].

Количественная представленность макиавеллистов носит преобладающий характер среди подчиненных, находящихся в должности «провизоры». Таким образом, большинство фармацевтов являются работниками с низким уровнем макиавеллизма со стажем работы более 10 лет.

Результаты изучения социально-психологического климата коллективов аптечных организаций г. Воронежа позволили определить эмоционально комфортную рабочую среду. Следует отметить, что респонденты с высоким уровнем макиавеллизма оценили социально-психологический климат в коллективе ниже среднего, а работники с низким показателем по Мак-шкале - благоприятным. Можно предположить, что данный факт связан со спецификой манипулятивного воздействия,

сущностью которого является получение односторонних преимуществ зачастую в ущерб окружающим, в результате чего у макиавеллистов могут возникать конфликты с остальными членами коллектива, что оказывает влияние на их собственный уровень комфорта.

В результате исследования определены наиболее часто встречаемые виды манипуляций среди всех респондентов, а также разновидности воздействий, применяемые работниками с высоким уровнем макиавеллизма (таблица 1).

Таблица 1 - Частота использования отдельных видов манипуляций работников с высоким показателем Мак-шкалы.

Вид манипулятивного воздействия	Частота использования, %			
	Среди руководителей		Среди подчиненных	
	Для всех	Для сотрудников с высоким уровнем макиавеллизма	Для всех	Для сотрудников с высоким уровнем макиавеллизма
Использование доверительных отношений	18,59	18,75	10,5	13,79
Дозирование информации	14,74	18,75	7,73	10,34
Предложение решения без вариантов выбора	7,05	12,5	3,86	10,34
Искажение информации от имени высшего руководства	1,92	6,25	3,31	6,89
Качественное и количественное регулирование ресурсов руководителя	-	-	4,42	6,89
Сговор группы влиятельных работников	-	-	3,87	13,79
Превращение себя в незаменимого	-	-	4,97	6,9
Вид манипулятивного воздействия	Частота использования, %	Вид манипулятивного воздействия	Частота использования, %	Вид манипулятивного воздействия
Перекладывание ответственности	-	-	6,07	13,79
Ложная неуверенность в профессионализме на фоне других сотрудников	0	0	-	-
Показная либеральность	9,62	6,25	-	-
Скрытая угроза	0	0	-	-
Стратегия убеждения	24,36	12,5	-	-

Среди подчинённых самыми востребованными способами манипулятивного воздействия являются «Использование доверительных отношений» (10%), «Дозирование информации» (8%) и «Перекалывание ответственности» (6%). Подчинённые с высоким показателем по Мак-шкале помимо всех перечисленных методов часто используют «Сговор группы влиятельных работников» (14%).

Среди руководителей отмечена тенденция использования таких видов манипуляций, как «Стратегия убеждения» (24%) и «Использование доверительных отношений» (19%) и «Дозирование информации» (15%). Руководители с высоким уровнем макиавеллизма часто используют такой вид манипуляции как «Оттягивание решения проблемы для дальнейшего его решения в свою пользу» (19%).

Стоит отметить, что более трети подчиненных с высоким уровнем макиавеллизма утверждают, что не применяют манипулятивные методы воздействия, когда среди руководителей с высоким уровнем 100% респондентов подтвердили использование манипулятивных воздействий.

Чаще всего руководители замечают использование подчинёнными «Перекалывание ответственности» (23%) и «Использование доверительных отношений» (13%). Подчинённые замечают «Перекалывание ответственности» (15%), «Дозирование информации» (9%) и «Использование доверительных отношений» (9%).

Анализ причин манипулятивного поведения показал, что около 55% руководителей используют различные виды манипуляций для повышения эффективности работы сотрудников. Руководители с высоким уровнем макиавеллизма используют манипуляции для повышения статуса в коллективе, так ответили 37,5% респондентов. Для 12,5% опрошенных отмечено использование приемов манипуляций как психологической игры, что также характерно для 15,4% работников, занимающих подчиненные должности.

Среди причин манипулирования у подчиненных с высоким показателем макиавеллизма отмечено: «Повышение статуса в коллективе» (15,4%), «Получение стимулирующих выплат» (15,4%), «Для достижения коллективных целей» (7,7%) и «Карьерный рост» (7,7%).

Заключение.

1. Среди сотрудников аптечных организаций г. Воронежа преобладают работники с низким уровнем макиавеллизма (58%). Среди работников с высоким уровнем макиавеллизма подчиненных в 2 раза больше, чем среди их руководителей.

2. Составлен портрет работников с высоким уровнем макиавеллизма. Как среди подчиненных, так и среди их руководителей преобладает стаж работы до 10 лет. Установлено, что количественная представленность

макиавеллистов носит превалирующий характер среди подчиненных, находящихся в должности «провизоры».

3. Респонденты с высоким уровнем макиавеллизма оценили социально-психологический климат в коллективе ниже среднего, а работники с низким показателем по Мак-шкале считают социально-психологический климат своей организации благоприятным.

Список литературы

1. Сур Е. И. Манипуляция: понятие, основные признаки и структура // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2012. - №3. - С. 143-146. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/manipulyatsiya-ponyatie-osnovnye-priznaki-i-struktura> (дата обращения: 28.07.2023).

2. Пижанков Ю. Н. Специфика манипулятивного воздействия в группе // Психологическая наука и образование. - 2007. - №5. - С. 243–251. URL : https://psyjournals.ru/journals/pse/archive/2007_n5/Pijankov (дата обращения: 28.07.2023).

3. Будаева Э. В. Влияние социально-психологического климата на межличностные отношения в трудовом коллективе // Вестник БГУ. Философия. - 2015. - №6. - С. 92-95. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-sotsialno-psihologicheskogo-klimata-na-mezhlichnostnye-otnosheniya-v-trudovom-kollektive> (дата обращения: 28.07.2023).

4. Слепцова Е. В., Марычева Ю. В. Оптимизация социально-психологического климата в коллективе // Экономика и бизнес: теория и практика. - 2017. - №8. - С. 72-75. URL: <http://economyandbusiness.ru/optimizatsiya-sotsialno-psihologicheskogo-klimata-v-kollektive> (дата обращения: 28.07.2023).

5. Быков С. В. Макиавеллизм как механизм манипуляции и психологической защиты у студентов гуманитарных и технических направлений образования // Вестник Самарской гуманитарной академии. Серия: Психология. - 2015. - №1. - С. 71-82. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/makiavellizm-kak-mehanizm-manipulyatsii-i-psihologicheskoy-zaschity-u-studentov-gumanitarnyh-i-tehnicheskikh-napravleniy-obrazovaniya> (дата обращения: 28.07.2023).

6. Паршуков А. Е. Теоретические аспекты манипуляции в деловом общении // BENEFICIUM. - 2020. - №2. - С. 43-49. URL: <http://beneficium.pro/index.php/beneficium/article/view/BENEFICIUM.2020.2%2835%29.43-49> (дата обращения: 30.07.2023).

7. Арефьева Н. С. Манипулятивные стратегии в профессиональной деятельности менеджеров // Инновации и инвестиции. - 2013. - №8. - С. 99–101. URL:

<http://www.innovazia.ru/upload/iblock/288/%E2%84%968%202013.pdf> (дата обращения: 30.07.2023).

8. Знаков В. В. Методика исследования макиавеллизма личности // СПЖ. - 2001. - №14-15. - С. 122-128. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodaka-issledovaniya-makiavellizma-lichnosti> (дата обращения: 30.07.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-458-462

УДК 615.217

Анализ российского рынка лекарственных препаратов, применяемых при хронической сердечной недостаточности

Владимирова О.С., Ефремова А.О., Бабанина Т.Н., Владимиров Д.Б.

e-mail:kukhtina.olg@yandex.ru

ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет НИУ «БелГУ»

Аннотация: Представлены результаты маркетингового исследования российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности. Изучена структура ассортимента лекарственных препаратов, сформирован ассортиментный макроконтур рынка ЛП, применяемых при лечении хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, сердечно-сосудистая система, хроническая сердечная недостаточность, лекарственные препараты, маркетинговое исследование

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, а именно сердечная недостаточность (СН) являются актуальной проблемой практического здравоохранения и современной кардиологии. Данное заболевание является одной из главных причин потери трудоспособности, инвалидности и смертности [1].

В Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-IV функционального класса по NYHA составляет 12,35 млн человек. Смертность при ХСН составляет 6% в год. Высокие показатели смертности, а также повторных госпитализаций, требуют эффективных подходов к терапии ХСН [2,3].

Основными задачами лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью являются улучшение качества жизни, устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.), снижение количества госпитализаций, улучшение прогноза [4].

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий и достижение всех обозначенных целей лечения, так как уровень смертности населения России является одним из самых высоких показателей среди европейских стран. Поэтому необходимо уделять большое внимание диагностике и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Цель исследования - проведение маркетингового анализа российского рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали официальные источники информации о зарегистрированных и разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации лекарственных препаратах [6].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования составлен информационный массив, включающий по МНН – 83 наименования, по ТН- 119 наименований, общее количество препаратов составило 144.

На втором этапе исследования установлено, что структуру ассортимента формируют 4 классификационные группы ЛП, согласно АТХ-классификации. Среди них лидирующую позицию занимает группа С - «Сердечно-сосудистая система» - 86%. На втором месте – группа В «Кровь и система кроветворения» - 10,3%, на третьем – группа N - «Нервная система» - на которую приходится 1,8%.

В целях более детального исследования проведен внутригрупповой анализа ассортимента ЛП. Так, в частности, в ходе изучения группы С – «Сердечно-сосудистая система» установлено, что ее формируют 17 подгрупп ЛП согласно АТХ-классификации (рисунок 1).

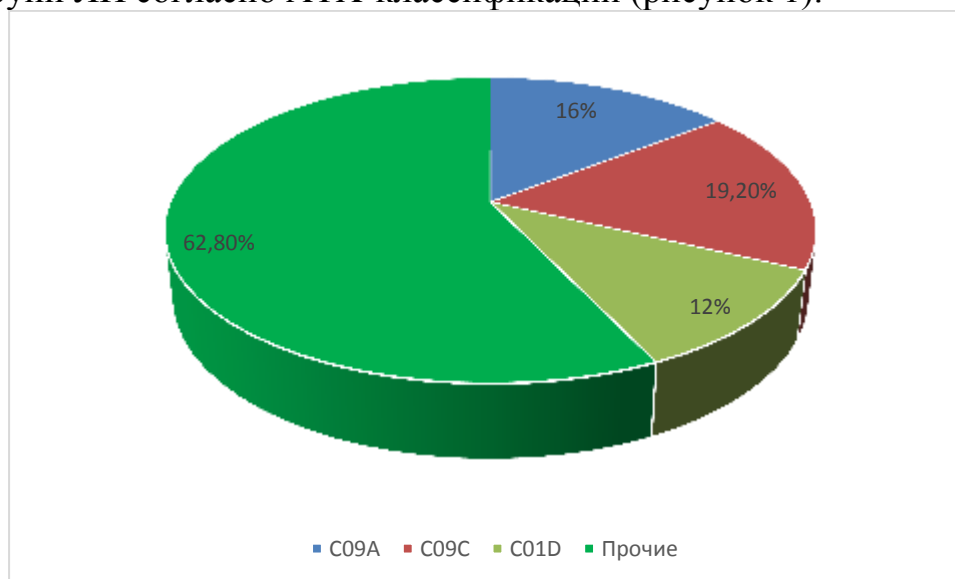


Рисунок 1 - Структура ассортимента препаратов, применяемых для лечения ХСН по подгруппам, %

Лидирующую позицию занимает подгруппа C09C - «Ангиотензина II рецепторов антагонист», которая по количеству лекарственных препаратов составляет – 19,2%, на втором месте подгруппа C09A - «Ингибиторы АПФ», составляющая 16%. Третья позиция приходится на подгруппу C01D -«Антиангинальные средства» (12%), прочие подгруппы составили 62,8%.

Анализ ассортимента по производственному признаку показал, что лидирующую позицию занимают ЛП зарубежного производства- 52,8%, а на долю отечественных приходится 47,2%. По количеству ЛП первое место среди зарубежных производителей принадлежит Индии (8,3%), второе – Словении (6,2%), третье - Польша (4,8%).

Сегментирование ЛП по виду лекарственной формы показало, что препараты для лечения хронической сердечной недостаточности выпускают в твердой форме (86,8%, 125 ЛП), и жидкой форме (13,2%, 19 ЛП).

Твёрдые лекарственные формы представлены в 93,6% случаев таблетками, остальные 6,4% это: капсулы – 4,8%; порошок – 0,8%; плёнки – 0,8%.

Выбор таблетированной формы лекарственных препаратов обусловлен тем, что таблетки остаются одной из самых наиболее применяемых лекарственных форм, благодаря точности дозирования, портативности, удобству применения, пролонгированному действию, маскировке органолептических свойств и другое.

Одним из этапов исследования является анализа рассматриваемой группы препаратов, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). В результате анализа установлено, что в перечень ЖНВЛП для лечения ХСН входит 54,9% наименований (79 наименований).

По результатам исследования сформирован ассортиментный макроконтур Российского рынка лекарственных препаратов, применяемых при хронической сердечной недостаточности (рисунок 2).

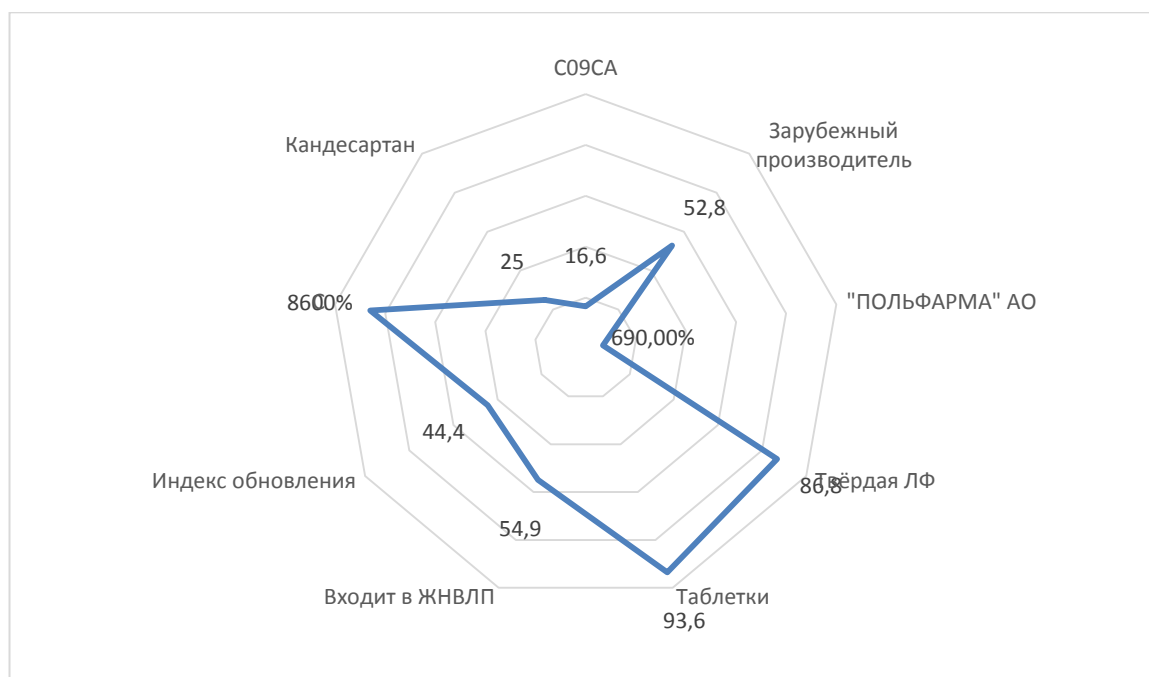


Рисунок 2 - Ассортиментный макроконтур препаратов, применяемых для лечения ХСН, %

Макроконтур, в основном представлен: группой С «Сердечно-сосудистая система» (86%), подгруппой С09С - «Ангиотензина II рецепторов антагонист», препаратами с МНН Канделартан – 25%, зарубежного производства (52,8 %); страной-лидером является Индия (8,3%), фирма-производитель – АО «Польфарма» (6,9%); в твердой лекарственной форме (86,8%), в виде таблеток (93,6%), входящих в перечень ЖНВЛП (54,9%).

Список литературы

1. Бойцов, С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С.А. Бойцов // Терапевтический архив. - 2022. - №94(1). - С. 5-8.
2. Зырянов, С.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации / С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова // Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (1):3690
3. Соболева, Н.И. Хроническая сердечная недостаточность / В.Н. Петров, В.А. Лапотников // Медицинская сестра. – 2014. - №6. – С.8.
4. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. / Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. // Клинические рекомендации 2020. Российский медицинский журнал. – 2020. - №6. – С.15-18.

5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №8. - С.7-13.

6. Регистр лекарственных средств / Электронный ресурс / Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-462-466

УДК 614.27

Исследование способов повышения конкурентоспособности аптечных организаций Сирии

Дагир Сали Руфайль¹, Касем Зайнаб Кусай²

e-mail: srd.537343@gmail.com, sali.daghir@tishreen.edu.sy

¹ Университет Тишрин, Латакия, Сирия

² Университет Аль-Манара, Латакия, Сирия

Аннотация: Целью исследования являлось изучение способов повышения конкурентоспособности на сирийском розничном фармацевтическом рынке и их влияние на ежедневное количество потребителей, посещающих аптечную организацию (АО). На основании полученных данных сформированы рекомендации для увеличения конкурентоспособности АО и повышения лояльности потребителей и их информированности о поиске АО вдали от места своего проживания.

Ключевые слова: конкурентоспособность, аптечные организации, Сирия, продвижение, лекарственные препараты

Введение. Характеристики элементов фармацевтического маркетинга, используемые в разных странах мира, различаются в связи с законодательством каждой страны, наряду с чем в качестве одного из способов повышения конкурентоспособности выступает продвижение лекарственных препаратов (далее - ЛП). в Сирии провизору запрещено договариваться с каким-либо лицом, компанией или органом о поощрении продвижения определенных ЛП и о привлечении потребителя к покупке ЛП в его аптечной организации (АО). Цены на ЛП в Сирии устанавливаются Министерством здравоохранения, и АО запрещено снижать цену на ЛП в целях привлечения покупателей [1]. Расстояние между АО не должно превышать 75 метров в Дамаске и Алеппо и 50 метров в остальных провинциях [2]. В результате этого, конкурентоспособность АО ограничена по сравнению с РФ, где отсутствует определенное расстояние между АО и возможно проведение разных методов продвижения, таких как реклама [3] и стимулирование сбыта [4], что увеличивает уровень конкуренции между АО. Важно отметить, что доля рынка для АО – это, скорее, конечный результат конкурентоспособности [5]. Тем не менее, сирийские провизоры

используют различные методы, чтобы увеличить количество потребителей, посещающих АО, и, как следствие, увеличивают ее прибыль.

Цель исследования - определение способов повышения конкурентоспособности, используемые в АО Сирии, а также исследование взаимосвязи использования этих способов с количеством потребителей, посещающих АО в день.

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали сирийские АО. Через электронное анкетирование был проведен экспертный опрос руководителей АО г. Латакии в Сирии в ноябре 2022 года. Выборка респондентов составила 135 юридических лиц, имеющих лицензию на право осуществления фармацевтической деятельности.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов анкетирования был проведен в 2 этапа. На первом этапе было определено использование разных способов для привлечения потребителей, а на втором этапе изучено статическим методом на базе программы SPSS влияние использования исследуемых способов на ежедневное количество потребителей, посещающих АО.

При анализе результатов первого этапа выявлено, что провизоры используют отдельные способы повышения конкурентоспособности. Установлено, что большинство провизоров уделяют время на фармацевтическое консультирование потребителей. Около 78% АО предоставляют бесплатные услуги, в том числе измерение артериального давления и измерение сахара крови. В качестве элементов мерчандайзинга 64.4% АО используют стенды для безрецептурных ЛП: почти половина из них отметили, что использование стендов увеличивает продажи имеющихся на них ЛП. 62.4% АО обеспечивают население редкими ЛП. 55% провизоров предлагают скидки потребителям. Около 40% АО продают ЛП через медицинскую страховку, что также считается методом привлечения потребителей. Примерно треть АО (33%) изготавливают лекарственные формы. Интересно, что примерно 29% АО имеют аккаунты в социальных сетях и 70% постов носят рекламный характер. Небольшой процент АО проводит акции на ЛП (бесплатный товар при покупке больших объемов) или предоставляет услугу продажи ЛП путем их заказа через Интернет (рисунок 1).

На втором этапе с целью определения взаимосвязи между использованием вышесказанных способов и количеством потребителей, посещающих АО в день, осуществлена группировка АО на 3 группы по ежедневному количеству посетителей:

1. Активные АО: более 40 посетителей в день.
2. АО со средней активностью: 20-40 посетителей в день.
3. АО с низкой активностью: менее 20 посетителей в день.

Затем были изучены и сравнены способы повышения конкурентоспособности, используемые каждой группой АО, и были получены следующие результаты, представленные на рисунке 2.

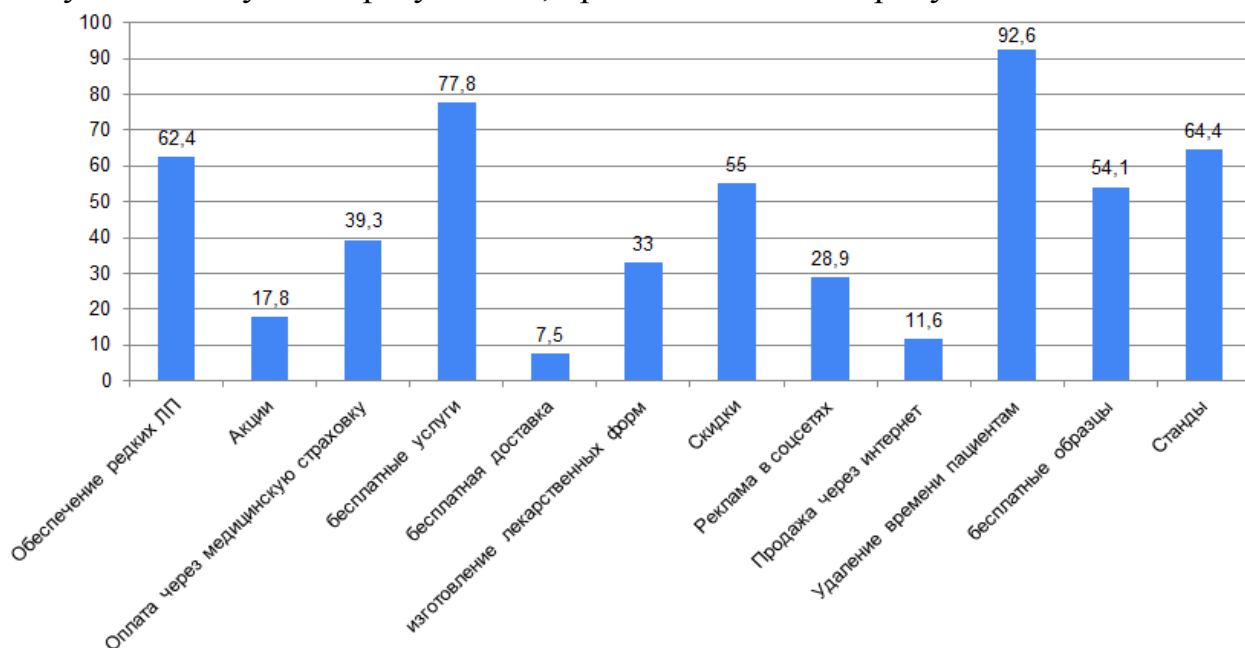


Рисунок 1 – Использование разных способов повышения конкурентоспособности АО, %

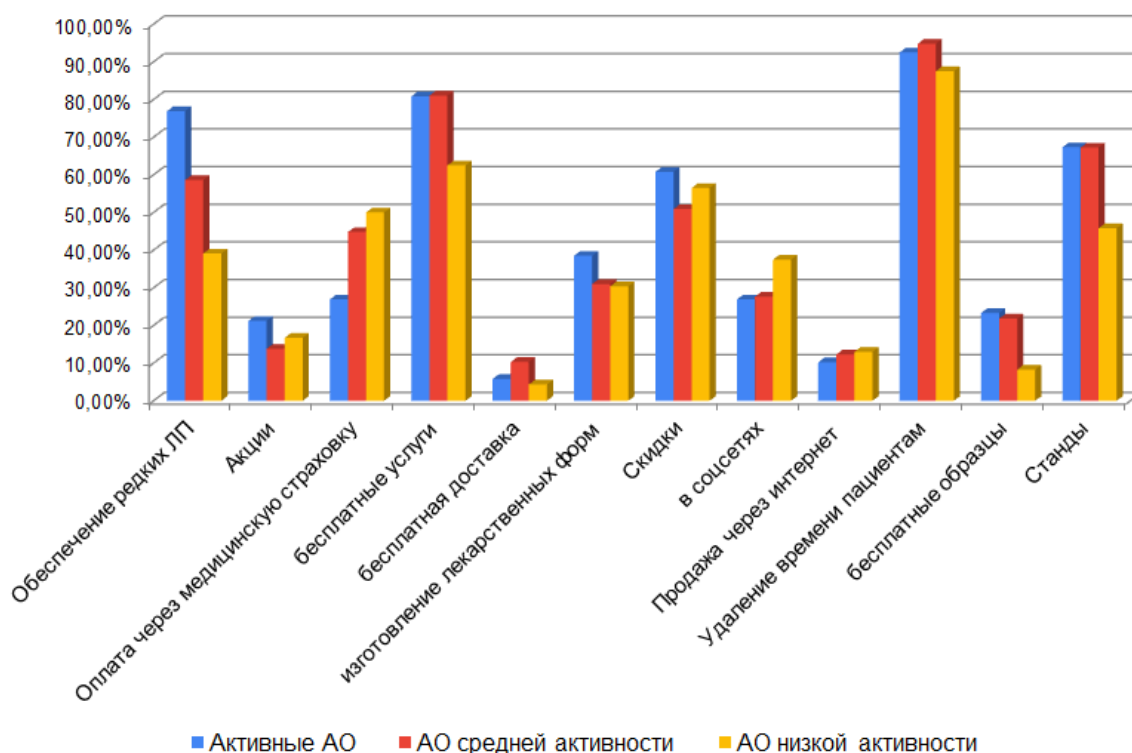


Рисунок 2 - Использование разных способов повышения конкурентоспособности в зависимости от ежедневного количества посетителей АО, %

Проведен расчет уровня значимости (P-value) и коэффициента корреляции Пирсона для изучения взаимосвязи использования каждого способа с количеством потребителей, посещающих АО в день. Установлено, что уровень значимости меньше 0.05 с положительным значением коэффициента корреляции Пирсона, которое находилось между 0.01 и 0.3, только при обеспечении редких ЛП, т.е. существует слабая положительная связь между обеспечением редких ЛП и количеством потребителей, посещающих АО в день. Остальные способы, проведенные АО, не имели никакого статистически значимого влияния. Получен уровень значимости меньше 0.05, но с отрицательным значением коэффициента корреляции Пирсона при продаже ЛП через медицинскую страховку, что можно объяснить тем, что не активные АО пытаются привлечь потребителей с помощью заключения договоров с компаниями медицинского страхования.

Выводы.

1. Сирийские провизоры действительно используют разные способы повышения конкурентоспособности в своих АО.

2. Использование большинства способов повышения конкурентоспособности не влияет на увеличение количества посетителей аптеки в день.

3. Предоставление и обеспечение редких ЛП в условиях нынешнего экономического кризиса в Сирии является единственным фактором, мотивирующим покупателя выбрать конкретную АО.

4. Неосведомленность потребителей на сирийском фармацевтическом рынке о существовании способов повышения конкурентоспособности приводит к обращению к конкретной АО из-за фактора ее близости к месту проживания или к клинике врача.

5. Неэффективность времени, затрачиваемого провизором на фармацевтическое консультирование, в связи с низкой корреляцией с увеличением количества посетителей АО.

Рекомендации.

1. Необходимость изучения влияния использования способов повышения конкурентоспособности на увеличение ежедневной и ежемесячной прибыли АО, что может дать разные результаты.

2. Целесообразность изучения фактора «месторасположение АО», который может оказать наибольшее влияние на количество посетителей аптеки и, следовательно, на ее прибыль.

3. Более активное использование DIGITAL-каналов в системе продвижения лекарственных препаратов.

4. Грамотная организация работы в АО при наличии в ней более одного провизора для повышения эффективности оказания фармацевтической консультации.

Список литературы

1. О практике медицинских профессий в Сирийской Арабской Республике: сирийский закон от 1970, № 12, ст. 47.

2. О технических и санитарных условиях, которые должны соблюдаться в АО: сирийские регуляторное решение от 2011г., № 50/т.

3. О рекламе : федер. закон РФ от 13 мар. 2006 № 38-ФЗ // Собрание законодательства РФ. - 2013. - № 52.

4. Чупандина Е.Е., Дагир С. Обзор основных подходов и особенностей в продвижении лекарственных препаратов на российском рынке /Е.Е. Чупандина, С. Дагир // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - № 5.

5. Зулкарнаев, И.У. Метод расчета интегральной конкурентоспособности промышленных, торговых и финансовых предприятий / И.У. Зулкарнаев, Л.Р. Ильясова // Маркетинг в России и за рубежом. – 2001. – №4.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-466-470

УДК 615.12

Изучение ассортимента безрецептурного отпуска в аптеке

Дереглазова Ю.С., Сангалова Ю.Е.

yuliya.dereglazova@mail.ru@mail.ru

ФГАОУ ВО «НИУ БелГУ»

Аннотация: Целью явилось изучение организации безрецептурного отпуска товаров аптечного ассортимента. При анализе ассортимента вначале определялись его характеристики. Определено, что в аптечной организации имеются следующие ассортиментные группы: лекарственные препараты, ИМН, предметы и средства личной гигиены, предметы и средства, предназначенные для ухода за больными, новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет, минеральные воды, БАДы. Сформированы рекомендации по совершенствованию ассортиментной политики аптеки по безрецептурным препаратам и другим товарам аптечного ассортимента, которые были рекомендованы к внедрению в анализируемой аптеке.

Ключевые слова: ассортимент, безрецептурные препараты, аптека

Введение. Аптека ежедневно решает для себя множество задач, связанных с формированием и управлением своего ассортимента. Сложность процесса управления ассортиментом заключается в большом количестве торговых наименований препаратов, которые реализуются через аптеку. Основная цель аптеки – оказание качественной фармацевтической помощи, подразумевающей отпуск лекарственных препаратов и консультативных услуг по вопросам их правильного применения [1]. Существенное значение в осуществлении фармацевтической деятельности имеет отпуск безрецептурных лекарственных препаратов. Данная группа лекарственных средств применяется в отношении, как правило, симптоматического лечения заболеваний, в связи с чем профессиональные компетенции фармацевтического специалиста позволяют в рамках фармацевтического консультирования и информирования осуществлять рекомендацию безрецептурного препарата посетителю для симптоматического лечения. Фармацевтический работник должен максимально использовать свои профессиональные знания и опыт при выборе безрецептурных лекарственных средств, учитывая их эффективность, безопасность, качество и экономическую целесообразность [2]. На провизора возлагается обязанность обеспечить больного не только качественными лекарствами и изделиями медицинского назначения, но и содействовать их рациональному использованию.

В соответствии с этим, актуальным является изучение аспектов розничной реализации товаров аптечного ассортимента безрецептурного отпуска.

Цель исследования – изучение организации безрецептурного отпуска товаров аптечного ассортимента

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали официальные и справочные источники информации о зарегистрированных в РФ безрецептурных лекарственных препаратах (Государственный реестр лекарственных средств, Регистр лекарственных средств России, Справочник Видаль и тд.); ассортимент препаратов в анализируемой аптеке.

Результаты и их обсуждение. Для реализации цели исследования проанализирован отчет по движению безрецептурных препаратов и товаров парафармацевтики в аптеке ООО «Ригла» за кварталный период январь-апрель 2023 года на сумму 2 022 575 руб. Ассортимент товарных групп аптеки представлен на рисунке 1.

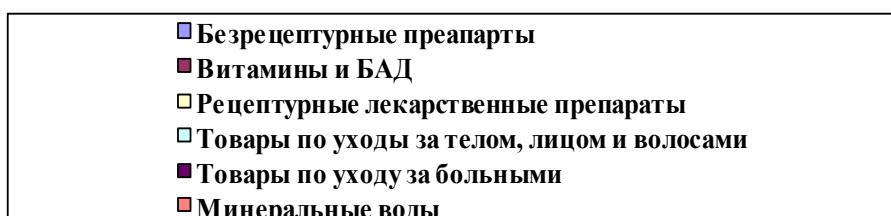
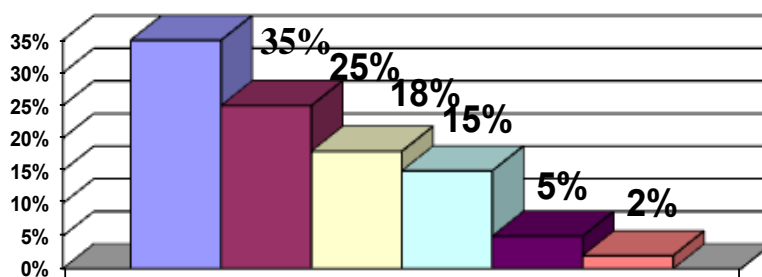


Рисунок 1. Структура ассортимента товаров в аптеке

Наибольшую долю в структуре ассортимента занимают безрецептурные препараты- 35%; на втором месте витамины и БАД- 25%; на третьем месте рецептурные лекарственные препараты – 18%; на четвертом месте товары по уходу за телом, лицом и волосами- 15%; пятое место занимают товары по уходу за больными- 5%; на шестом месте минеральные воды- 2%.

На основании данных уместен вывод о том, что в число приоритетных товарных групп в ассортименте аптеки, помимо собственно лекарственных препаратов, входят такие товарные группы, как парафармацевтика и косметика, а также витамины и БАД.

Также проведен анализ товаров безрецептурного отпуска по количеству отпущенных упаковок, в ходе которого установлено, что наиболее часто приобретался препарат спрей назальный СНУП – за анализируемый период продано 264 упаковки на 35 225 руб.

Анализ лекарственных форм (ЛФ) безрецептурных товаров ТОП-20 ассортимента показал, что доля твердых ЛФ составляет 68%, газообразных 22%, мягких и жидких ЛФ – по 5%. Столь высокая популярность приобретения препаратов в твердой ЛФ форме может объясняться их значительно большим удобством применения для потребителей (на работе, в домашних условиях, в дороге и проч.).

Среди твердых ЛФ доминируют капсулы – 54,0%, далее следуют порошки и таблетки для рассасывания – по 15,0% соответственно; затем и таблетки и таблетки шипучие – по 8% соответственно. Жидкие ЛФ ТОП-20 безрецептурных товаров представлены только каплями (100%); мягкие ЛФ – гелями для наружного применения (100%); газообразные ЛФ – спреи (100%).

После изучения анализа ассортиментной политики аптеки по реализации безрецептурных товаров можно дать следующие рекомендации:

1. Расширение ассортимента аптечной организации за счет расширения товарной номенклатуры новых безрецептурных препаратов и парафармацевтических средств;

2. Аптеке необходимо заниматься инновационной деятельностью, т.е. заказывать новинки фармацевтического рынка;

3. Необходимо также отслеживать конкурентов и давать оценку конкурентоспособности своей ассортиментной политики;

4. Необходимо анализировать предпочтения потребителей покупателей фармацевтических товаров;

5. В каждой МНН выделить отдельные торговые наименования разных ценовых категорий это позволит удовлетворять спрос населения с различными экономическими возможностями;

6. Внимательно пересмотреть ассортимент препаратов по результатам приносящих наименьшую прибыль. Вероятно от определенных позиций можно отказаться и не закупать в будущем;

7. Выявлять спрос потребителей на определенные группы лекарственных препаратов или конкретные препараты с целью формирования стратегического остатка и избежать дефектуры и отказов по ним;

8. Можно создать базу данных по ассортименту реализуемой продукции, конкурентах, потребителях;

9. Применять специальную систему стимулирования продаж ориентированную на потребителей и на фармацевтических специалистов;

10. Проводить маркетинговые мероприятия по грамотному оформлению витрин с целью формирования лояльности клиентов к аптеке, а также увеличению сбыта препаратов (так называемые «спонтанные покупки»).

Заключение.

Таким образом, проведя анализ ассортиментной политики аптечной организации установлено что аптека реализует достаточно обширный по своему качеству и количеству ассортимент безрецептурных лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. Положительным фактом является то, что в ходе анализа ассортиментных позиций нами отмечен факт отсутствия затоваренности аптеки, все реализуемые позиции находятся в количестве 2-5 препаратов на остатках, что объясняется нами наличием грамотного стиля руководства и отрегулированной системой заказов товара. Все это позволяет охарактеризовать данную аптечную организацию с позиции фармацевтического порядка. Вместе с тем ассортимент препаратов, объем реализации которых чрезвычайно мал, нуждаются в тщательном пересмотре позиций т.к. прибыли аптеке они

дают достаточно мало, однако удельный вес в ассортименте этих препаратов достаточен (порядка 40%). Вероятно от большинства позиций возможно избавиться или сократить затраты на их приобретение.

Список литературы

1. Волчанский М.Е. Брель А.К. Болучевская В.В. Ключкова Е.А. Определение социальной эффективности аптечных учреждений как показатель результативности их деятельности // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). - 2015. - № 3 (47). - С. 400-411.

2. Рыжова О. А., Мороз Т. Л. Изучение взаимодействия покупателей и фармацевтических специалистов в процессе отпуска лекарственных средств из аптек // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2011. - Т. 105. - №. 6. - С. 202-204.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-470-474

УДК 615.1

Анализ пробиотиков и пребиотиков, зарегистрированных как БАДы и представленных на российском фармацевтическом рынке

Еригова О.А., Бокарева Ю.А., Чупандина Е.Е.

e-mail: oerigova@mail.ru, anlein-si@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Пробиотики и пребиотики на фармацевтическом рынке представлены не только лекарственными препаратами, но и БАДами. В связи с увеличением доли продаж группы товаров аптечного ассортимента – БАД за первое полугодие 2023 года на 7,2%, является актуальным исследование пробиотиков и пребиотиков, представленных на фармацевтическом рынке как БАДы. Это актуализирует цель исследования – исследование ассортимента пробиотиков и пребиотиков, зарегистрированных как БАДы. Данная группа БАДов включают в себя: пробиотики – 71 наименование, пребиотики – 6 наименований и БАДы, содержащие пробиотический и пребиотические комплексы одновременно, – 9 наименований. Структурный анализ был проведен по критериям – действующее вещество, компонентный состав, лекарственная форма и производитель.

Ключевые слова: маркетинговые исследования, биологически активные добавки, пребиотики, пробиотики.

Введение. Изменение равновесия микрофлоры кишечника приводит к ряду различных нарушений в организме человека. К таким нарушениям относятся не только нарушения пищеварения и всасывания различных веществ в желудочно-кишечном тракте, но и снижение иммунитета,

аллергические реакции, кожные высыпания. Для наиболее быстрого восстановления равновесия микрофлоры кишечника используются пробиотики и пребиотики. Пробиотики и пребиотики представлены не только лекарственными препаратами, но и биологически активными добавками (БАД). Данная группа БАД широко представлена в аптечных организациях и включает в себя различные действующие вещества, которые представлены как монопрепаратами, так и комбинированными. Увеличение доли продаж БАД на фармацевтическом рынке РФ за первое полугодие 2023 года составило 7,2% [1]. Ранее нами был проведен структурный анализ пробиотиков представленных как лекарственные препараты [2]. В связи с увеличением доли продаж группы товаров аптечного ассортимента – БАД, является актуальным исследование пробиотиков и пребиотиков, представленных на фармацевтическом рынке как БАДы.

Цель исследования. Исследование ассортимента пробиотиков и пребиотиков, зарегистрированных как БАДы.

Материалы и методы. При исследовании объектом выступили биологически активные добавки – пробиотики и пребиотики. Информационная база – регистр БАД и информационный справочник РЛС [3, 4]. Метод исследования – контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. Структурный анализ БАДов – пробиотики и пребиотики проводился по следующим критериям – действующее вещество, компонентный состав, лекарственная форма (ЛФ), производитель. На фармацевтическом рынке РФ представлено 86 наименований БАДов – пробиотики и пребиотики.

Данная группа БАДов включает в себя: пробиотики – 71 наименование, пребиотики – 6 наименований и БАДы, содержащие пробиотический и пребиотические комплексы одновременно, – 9 наименований. Долевое распределение представлено на рисунке 1.

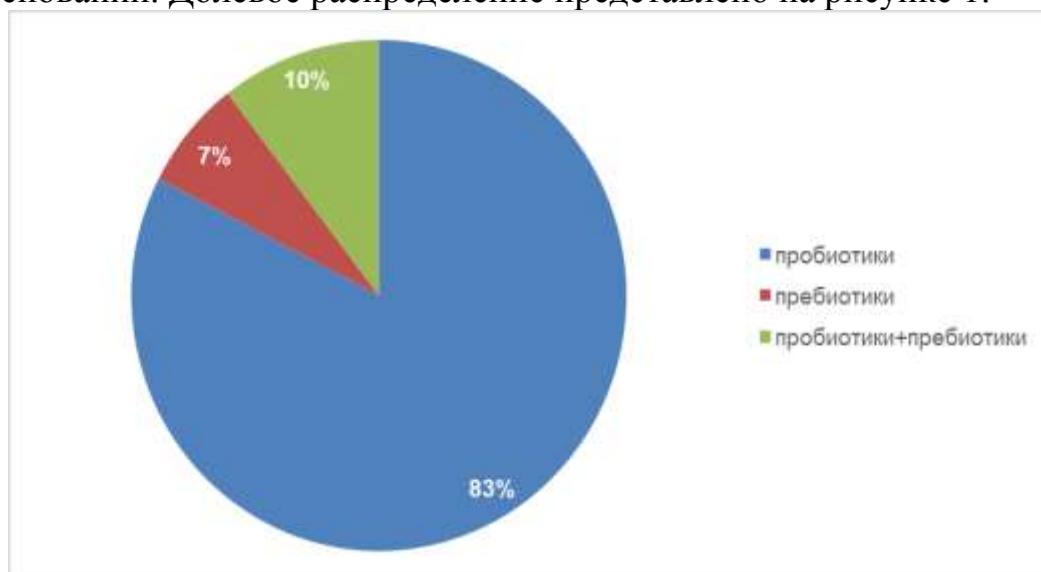


Рисунок 1 – Классификация БАДов – пробиотики и пребиотики

Наиболее широко представлены БАДы с комбинированным составом действующих веществ, включающим в себя бифидобактерии и лактобактерии, и составляют 31 наименование. Данные действующие вещества представлены и монопрепаратами: 15 наименований содержит только лактобактерии и 19 наименований содержат только бифидобактерии. Стоит отметить, что состав лактобактерий и бифидобактерий в исследуемых препаратах представлен различными видами данных бактерий. В 8 наименованиях БАДов действующее вещество – это комплекс с другими бактериями, например такими как *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*. 9 наименований (БактоБЛИС, Бифиформ Бэби, Необиотик Лактобаланс, Максилак, ДентоБЛИС, ЛИВЕО 4, Йогурлакт, Йогурлакт форте, Лактив-ратиофарм) содержат стрептококки. Следующие БАДы имеют в составе только один компонент: Баксин содержит *Halobacterium halobium*, Бактистатин – *Bacillus subtilis*, БактоБЛИС и ДентоБЛИС – *Streptococcus salivarius*. На рисунке 2 представлено распределение БАДов – пробиотиков и пребиотиков по комплексам и действующим веществам.

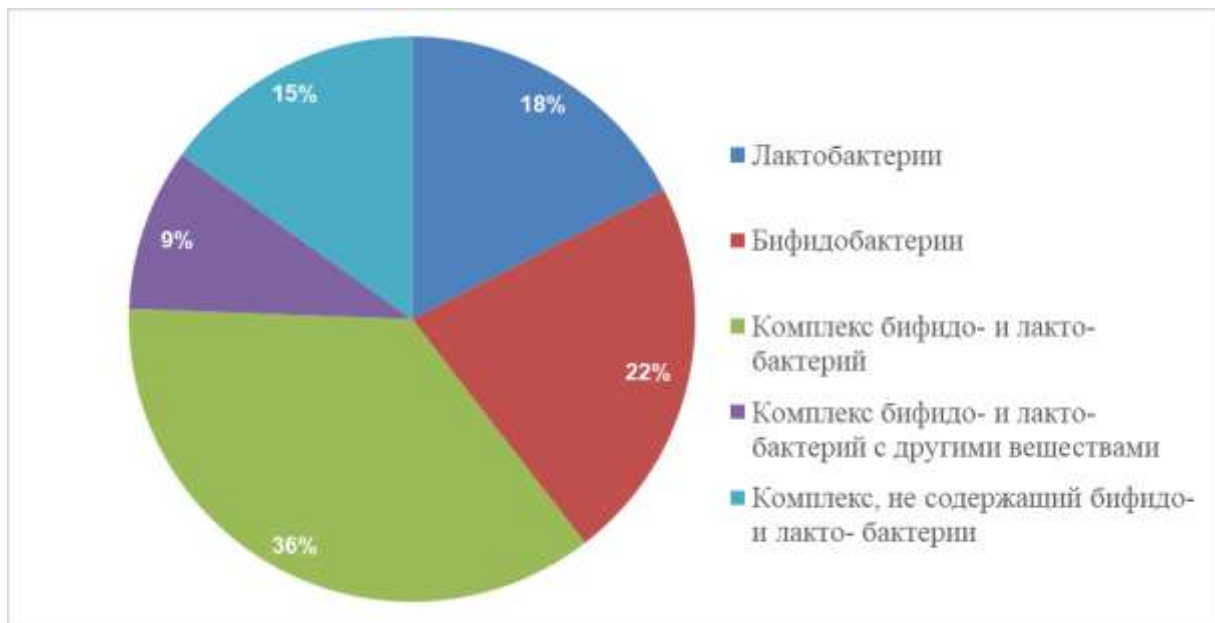


Рисунок 2 – Распределение пробиотиков и пребиотиков, зарегистрированных как БАД, по комплексам и действующим веществам, %

БАДы – пробиотики и пребиотики представлены в 9 лекарственных формах, количественное распределение представлено на рисунке 3. Наиболее часто встречающиеся ЛФ – порошок и капсулы, занимают долю 33,3 % и 35,5% соответственно от общего количества всех ЛФ.

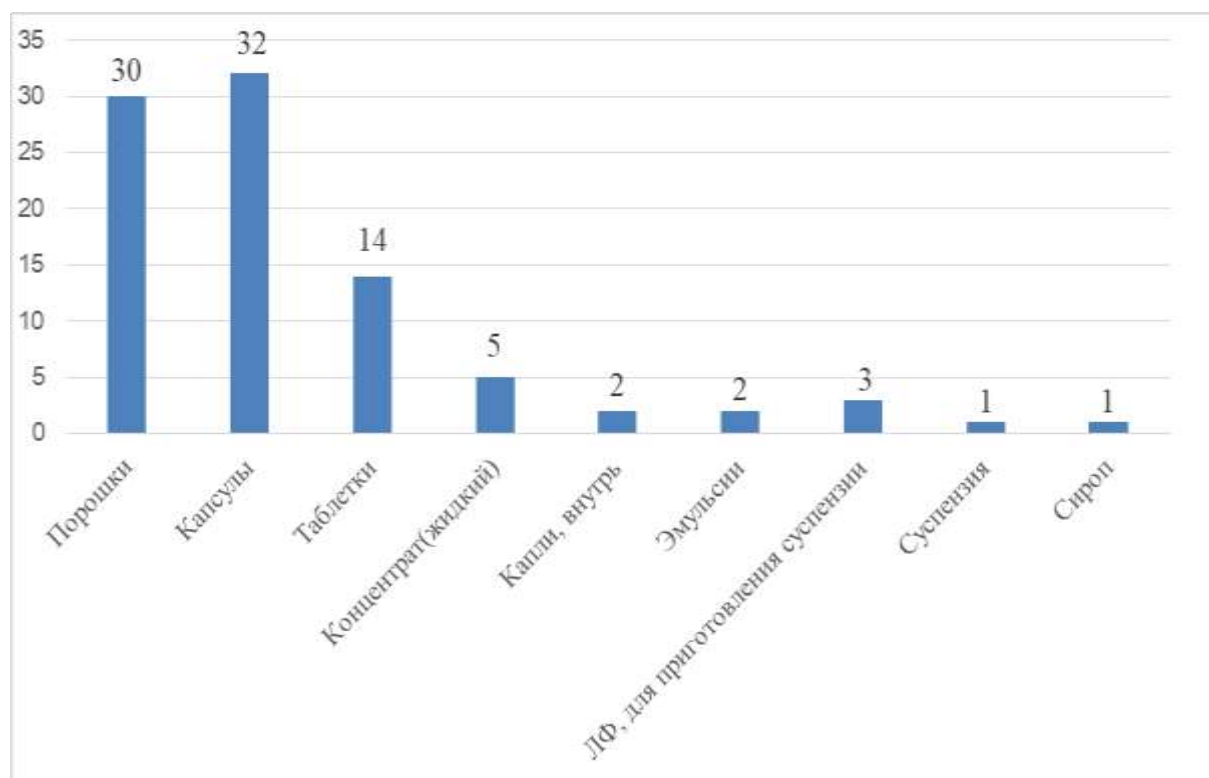


Рисунок 3 – Структура лекарственных форм БАДов – пробиотики и пребиотики, по лекарственным формам

Таблетированные лекарственные формы занимают третье место по количеству, но их доля составляет всего 15,5%. Среди них 3 наименования представлены в виде таблеток для рассасывания и 3 наименования в виде таблеток жевательных. В таких ЛФ, как суспензия и сироп, представлено всего по одному наименованию. ЛФ, для приготовления суспензии включают в себя: набор для приготовления суспензии, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и раствор масляный для приготовления суспензии. В данных ЛФ представлено по одному наименованию БАДов. Четыре наименования представлены в двух лекарственных формах. Бифиформ Бэби имеет лекарственные формы порошок и раствор масляный для приготовления суспензии, Рела Лайф – капли для приема внутрь и таблетки жевательные, Лактив-ратиофарм – капсулы и порошок, Полибактерин – таблетки и капсулы.

Анализ производителей БАДов – пробиотики и пребиотики показал, что отечественные производители представлены 20 компаниями, что меньше, чем зарубежных практически в два раза. На фармацевтическом рынке РФ 32 зарубежных производителя реализуют БАДы – пробиотики и пребиотики, соотношение производителей представлено на рисунке 4.

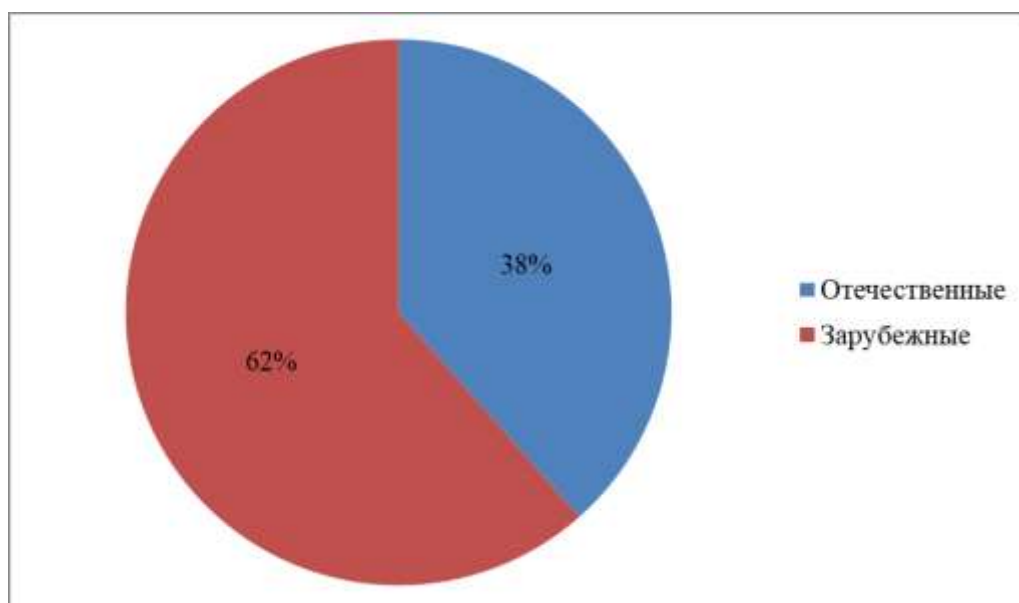


Рисунок 4 – Структура производителей БАДов – пробиотики и пребиотики

Заключение. Установлено, что в регистре БАД в группе «пробиотики и пребиотики» преобладают пробиотики, их доля составляет 83%. Среди действующих веществ данной категории наибольшую долю занимает комплекс бифидобактерий и лактобактерий – 36%, так же присутствуют препараты комплексного состава с прочими действующими веществами, не относящиеся к бифидо- и лактобактериям. Исследуемые препараты в основном представлены капсулами (35,5%) и порошками (33,3%). Зарубежные производители представляют на отечественный фармацевтический рынок 62% БАДов из группы пробиотики и пребиотики. В связи с актуальной стратегией импортозамещения товаров аптечного ассортимента необходим дальнейший детальный анализ данной группы в разрезе отечественных и зарубежных производителей.

Список литературы

1. «Фармацевтический рынок России I полугодие 2023» – отчет маркетингового агентства ДСМ групп – 2023. Данные DSM Group [Электронный ресурс]. - URL: https://dsm.ru/docs/6_month_2023.pdf (дата обращения 18.08.2023 г.).
2. Структурный анализ ассортимента пробиотиков, зарегистрированных в Российской Федерации / Е. Е. Чупандина, О. А. Еригова // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2020. — № 4. - С. 129-134.
3. Регистр БАД – Единый Электронный Справочник Биологически Активных Добавок [Электронный ресурс]. - URL: <http://registrbad.ru/bad/bad.php?class=19> (дата обращения 27.07.2023 г.).
4. Информационный справочник РЛС [Электронный ресурс]. - URL: <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/bady-probiotiki-i-prebiotiki-325> (дата обращения 27.07.2023 г.).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-475-478

УДК 615.1

Эмпирические исследования закупок гормональных лекарственных препаратов в медицинской организации в период пандемии COVID-19

Еригова О.А., Юсупова Ю.В., Чупандина Е.Е.

e-mail: oerigova@mail.ru, juliygreen1@icloud.com

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: для лечения новой короновиральной инфекции COVID-19 в стационарных условиях применяется и гормональная терапия лекарственными препаратами Дексаметазон и Преднизолон. Цель исследования – исследование закупок медицинской организации гормональных лекарственных препаратов для оказания стационарной медицинской помощи пациентам с COVID-19. Объемы закупок Преднизолон имеют тенденцию к снижению за период 2020 – 2022 года. Объем закупок Дексаметазона носит волнообразный характер, с трендом на общее снижение. Анализ изменения цен за исследуемый период показал увеличение цены для данных лекарственных препаратов. Падение показателей объемов закупок гормональных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 нивелируется ростом цен.

Ключевые слова: ценовой анализ, короновиральная инфекция, гормональные лекарственные препараты.

Введение. Актуальность исследования обусловлена сложившейся эпидемиологической ситуацией связанной с заболеваемостью новой короновиральной инфекцией COVID-19. Несмотря на переход данного заболевания в категорию сезонных заболеваний, случаи заболевания и госпитализации сохраняются и в настоящий момент. Это подтверждается данными по заболеваемости и госпитализации пациентов с новой короновиральной инфекцией COVID-19 на территории РФ, представленными на рисунке 1 [2, 3].

За исследуемый период отмечается незначительное увеличение госпитализации данных пациентов, что свидетельствует о необходимости мониторинга и поддержания запасов лекарственных препаратов (ЛП) используемых в стандартах лечения в стационарных условиях и анализа структуры закупок по различным наименованиям лекарственных препаратов.

Цель исследования. Исследование закупок медицинской организации гормональных ЛП для оказания стационарной медицинской помощи пациентам с COVID-19.

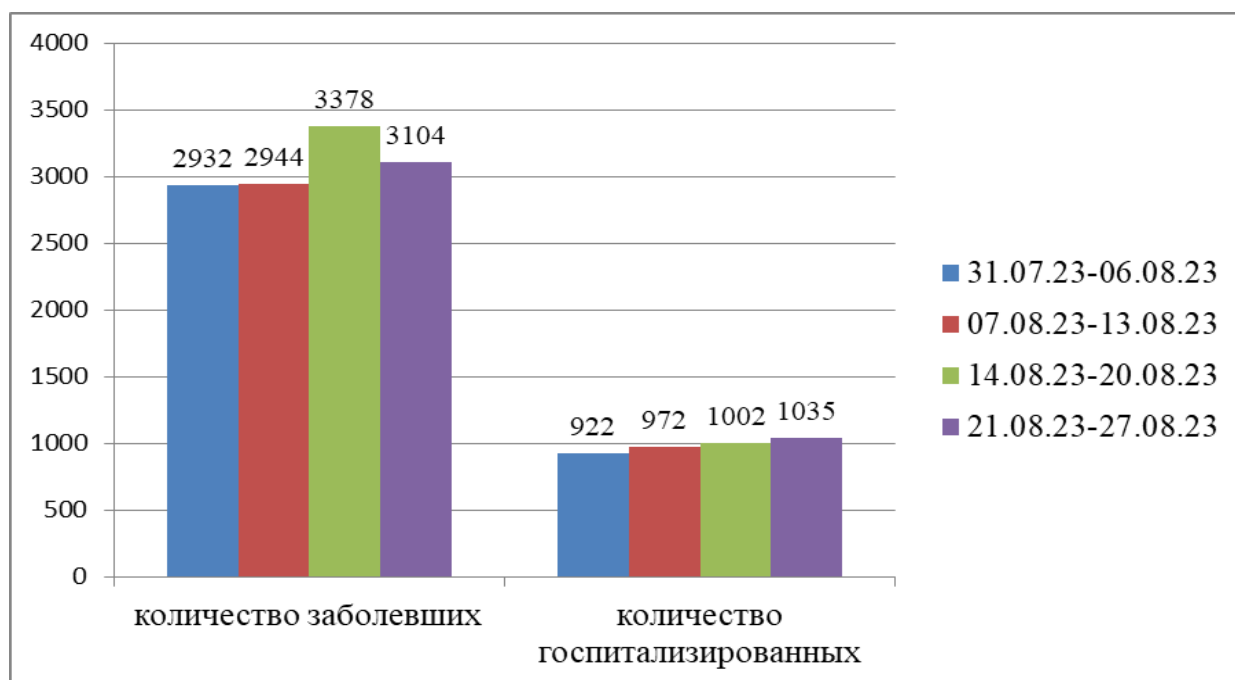


Рисунок 1 – Количество заболевших и госпитализированных пациентов с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» [2, 3]

Материалы и методы. Во время исследования были проанализированы закупочные листы стационарного отделения медицинской организации, Методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и статистические данные по заболеваемости коронавирусной инфекцией [1, 2, 3]. Методы исследования – измерение и сравнение.

Результаты и их обсуждение. Анализ Методических рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 показал, что для лечения данного заболевания применяются не только противовирусные и антибактериальные лекарственные препараты, но и гормональная терапия [1]. К последним ЛП относятся Дексаметазон и Преднизолон. Данные ЛП использовались в равных дозировках, выбор препарата был обусловлен состоянием больного. При более тяжелом состоянии пациента применялся Преднизолон.

На рисунке 2 представлены объемы закупок исследуемых ЛП за период 2020 – 2022 года. Применение Преднизолона в более тяжелых случаях течения заболевания обуславливает и более низкие объемы закупок данного ЛП в период исследования, что и подтверждают результаты исследования. Снижение абсолютных показателей объемов закупок Преднизолона в упаковках за три года (14%) указывают на снижение доли госпитализированных с тяжелым течением заболевания и перспективу перераспределения финансовых средств в рамках выделенных бюджетов на

другие группы ЛП. Объем закупок Дексаметазона носит волнообразный характер, с трендом на общее снижение.

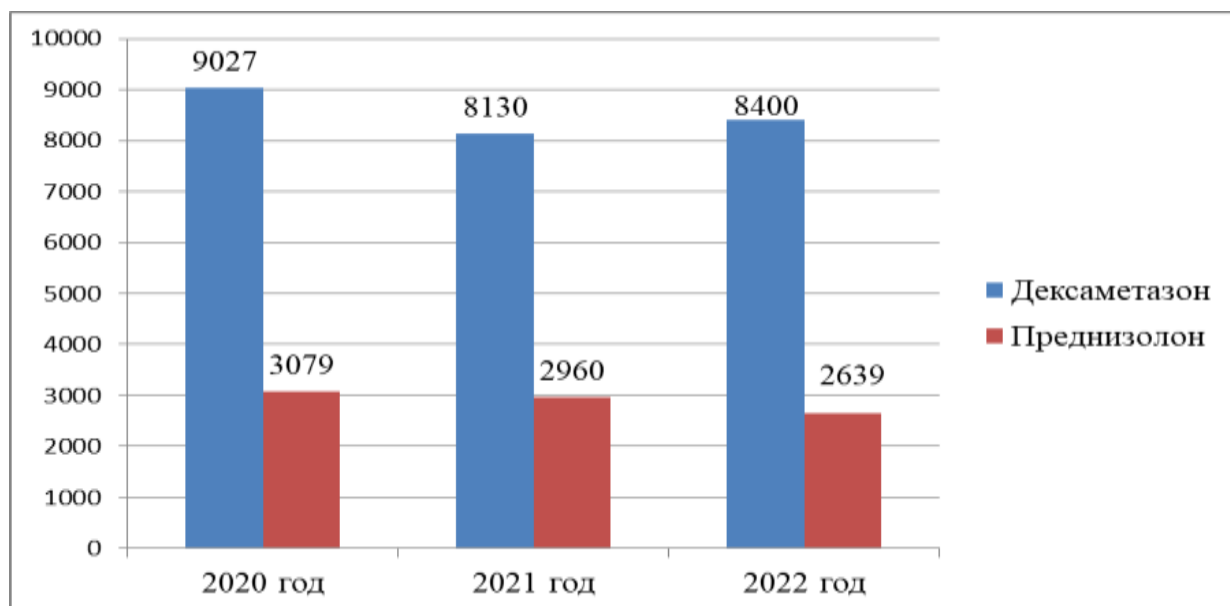


Рисунок 2 – Объем закупок Дексаметазона 4 мг/мл 1,0 №10 и Преднизолонa 30мг/мл 1,0 №10 в медицинской организации, упаковок

Дальнейшее исследование характеристик закупок гормональных ЛП для лечения COVID-19 не подтвердило возможность высвобождения финансовых средств в рамках выделенных бюджетов по причине существенного роста цен (рисунок 3).

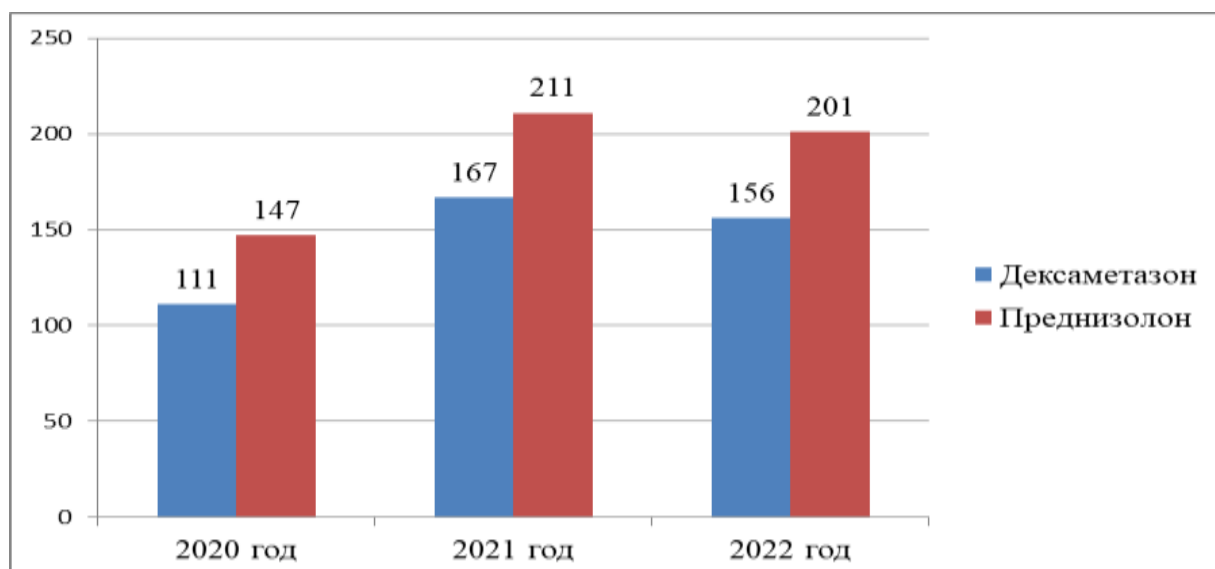


Рисунок 3 – Закупочные цены Дексаметазона и Преднизолонa за период 2020 – 2022 года, рублей

В 2020 году цены на Дексаметазон и Преднизолон составили 111 рубль и 147 рублей соответственно. В 2021 году цены на все исследуемые лекарственные препараты были увеличены. Анализ роста цен по каждой позиции показал наибольшее увеличение стоимости на Дексаметазон в абсолютных показателях – 56 рублей, в относительных показателях это составило 30%. Изменение цены на Преднизолон в абсолютных показателях составило 64 рубля, в относительных – 28%.

Изменение цен на данные лекарственные препараты в 2022 году было противоположным предыдущему году – снижение на все позиции. На Дексаметазон цена составила 156 рублей, что ниже цены на лекарственный препарат в 2021 году на 11 рублей, в относительных показателях это составляет 9 %. Стоимость Преднизолона в 2022 году – 201 рубль. Было отмечено снижение цены на 10 рублей, что составило 5%. Наибольшее изменение цены в 2022 году характерно для Дексаметазона в относительных и абсолютных показателях. Наименьшее изменение цены в абсолютных показателях установлено для преднизолона в 2022 году.

Анализ изменения цен за весь исследуемый период показал увеличение цены для обоих исследуемых лекарственных препаратов. Для Дексаметазона установлено наибольшее увеличение цены за период 2020-2022 года на 45 рублей в абсолютных показателях или на 21% в относительных. Для Преднизолона установлено увеличение цены за период 2020-2022 года на 54 рубля в абсолютных показателях или на 23% в относительных.

Заключение. Падение абсолютных показателей объемов закупок гормональных ЛП для лечения COVID-19 нивелируется ростом цен на последние, что делает прогнозирование потребности медицинской организации в ЛП сложным за счет невозможности экстраполяции показателей потребления ЛП в предыдущих периодах. В этих условиях в медицинских организациях рационально создавать повышенные запасы гормональных ЛП для лечения COVID-19.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Электронный ресурс]. - URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения 12.07.2023 г.).
2. Информационная панель ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения [Электронный ресурс]. - URL: <https://covid19.who.int/table> (дата обращения 29.08.2023 г.).
3. Официальная информация о коронавирусе в России [Электронный ресурс]. - URL: <https://стопкоронавирус.рф/information/> (дата обращения 29.08.2023 г.).

Применение цифровых технологий в аптечной организации в сфере профилактики заболеваний

Желткевич О.В., Скворцова М.В.

e-mail: neshina.yma@list.ru

ФГБОУ ВО Ярославский государственный университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось изучение возможности применения цифровых технологий для повышения осведомлённости населения в вопросах профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Необходимость активного использования сайтов аптечных организаций (АО) для информирования граждан по вопросам сохранения и укрепления здоровья обоснована сложившейся медико-демографической ситуацией.

Эмпирической базой исследования служили результаты анкетных данных потребителей товаров аптечного ассортимента (397 человек), которые подтвердили необходимость разработки профилактического модуля сайта аптечной организации (АО).

Ключевые слова: профилактика, цифровые технологии, профилактический модуль.

Введение. Одним из направлений применения цифровых технологий для обеспечения населения информацией о сохранении и укреплении здоровья является разработка профилактического модуля сайта АО. Это позволит повысить доступность объективной и доказательной информации по профилактике заболеваний для населения.

Цель исследования – изучение возможности применения цифровых технологий в профилактической деятельности аптечной организации.

Материалы и методы. Для проведения исследования использованы результаты социологического опроса потребителей, труды ученых в области профилактики ХНИЗ. В работе использованы методы теоретического исследования (анализ, синтез), социологический метод (анкетирование), статистический метод обработки результатов, а также логический и структурный анализ.

Результаты и их обсуждение. Медико-демографическая обстановка в Российской Федерации свидетельствует о том, что в общей структуре заболеваемости болезни системы кровообращения, органов дыхания, эндокринной системы и новообразования имеют тенденцию к росту. Это подтверждает необходимость поиска дополнительных мер профилактики ХНИЗ.

В результате анкетирования потребителей было выявлено, что для большинства опрошенных основным источником получения информации по вопросам сохранения и укрепления здоровья является интернет (54%). Профилактические сведения из сети Интернет являются наиболее популярными, что может являться препятствием на пути к объективной и доказательной информации.

Значимая роль АО при реализации профилактической деятельности, по мнению населения, заключается в онлайн распространении информации о сохранении и укреплении здоровья (78%). Это важный запрос общества о необходимости получения научных знаний о профилактике от фармацевтических специалистов. При этом больше половины респондентов (57,1%) нуждаются в получении информации о профилактике на регулярной основе. Для этого следует использовать информационные ресурсы всех организаций здравоохранения, включая АО [1].

В результате дальнейшего исследования изучили аспекты профилактической информации, интересующие потребителей. Это сведения о факторах риска заболеваний и их коррекции (92%), общие данные о профилактике заболеваний (82%). Исходя из вышесказанного следует, что необходимая профилактическая информация должна быть определена и представлена на сайте АО.

Важной задачей настоящего исследования стало изучение мнения потребителей о востребованности профилактических услуг в АО. Перечень профилактических услуг был сформирован на основании контент анализа литературных данных и мнения опрашиваемых. Такие услуги, как измерение артериального давления (77%) и консультирование по вопросам профилактики (77%) стали лидерами опроса. Далее следует определение факторов риска заболеваний (72%). Представленная востребованность профилактических услуг свидетельствует о необходимости их реализации в АО.

Исходя из данных опроса следует, что анкетирование об имеющихся факторах риска и составление плана их коррекции, а также другие сведения о профилактике, должны быть представлены на сайте. Для этого следует разработать структуру профилактического модуля сайта АО, включающего:

1. реализуемые в регионе профилактические программы;
2. профилактические услуги, оказываемые в аптечной организации;
3. сведения об основных факторах риска, их показателях и путях коррекции;
4. анкетирование на наличие факторов риска;
5. получение обратной связи для заинтересованных потребителей.

Для быстроты нахождения профилактической информации, по нашему мнению, необходимо расположить профилактический модуль среди основных блоков главной страница сайта АО (Рисунок 1).

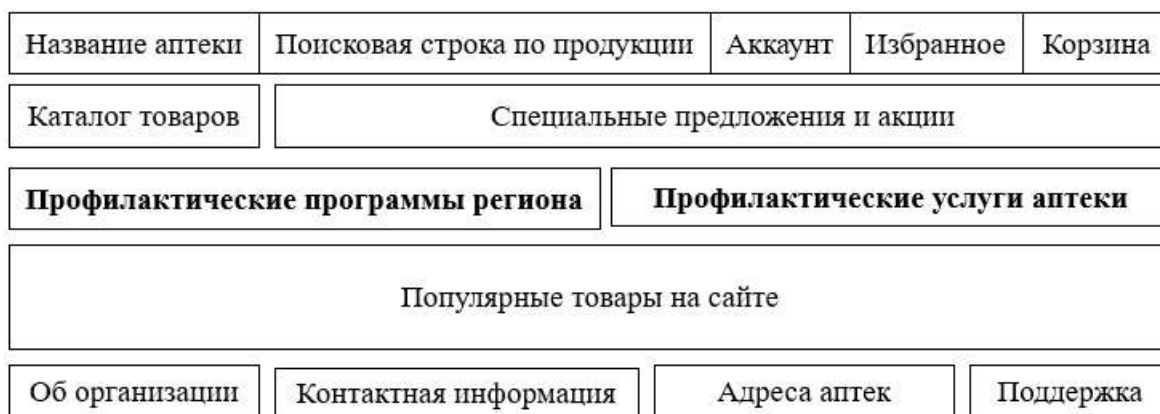


Рисунок 1 - Структура главной страница сайта аптечной организации

Важным разделом профилактического модуля является база данных о профилактических программах региона и нормативное регулирование профилактической деятельности. Далее следует информация о конкретных профилактических услугах, реализуемых в АО: информирование потребителей о факторах риска, анкетирование на их наличие и вытекающее из полученных результатов составление плана достижения показателей здоровья и профилактическое консультирование. Данные о прохождении анкетирования на наличие факторов риска (проводится по ссылке, размещенной в модуле) могут накапливаться и передаваться в Центр общественного здоровья и медицинской профилактики (ЦОЗиМП).

Одной из востребованных профилактических услуг, оказываемых при посещении АО, является измерение артериального давления и антропометрия (рисунок 2).



Рисунок 2 - Структура профилактического модуля сайта аптечной организации

Важной функцией профилактического модуля является возможность обратной связи и дистанционного информирования населения. Это обеспечит новый уровень доступности знаний и возможность обмена информацией. В разделе «Контактная информация» под заголовком «Напишите нам» размещается форма для взаимодействия с населением по вопросам сохранения и укрепления здоровья (рисунок 3).

Введите имя:

Введите email:

Введите сообщение:

Рисунок 3 - Схема обратной связи с потребителями

Профилактический модуль предоставляет возможность дистанционного информирования с использованием широкого спектра инструментария: лекция, вебинар, видеоконференция со специалистами по профилактике ХНИЗ. Кроме того, портал поддерживает стандартные сервисы: различные типы форумов (новостной, стандартный для общих обсуждений, вопрос-ответ); чат; опрос, используемый для голосования или сбора мнений.

Заключение. Таким образом, применения цифровых технологий в виде профилактического модуля сайта аптечной организации позволит повысить осведомлённость населения в вопросах сохранения и укрепления здоровья [2].

Список литературы

1. Скворцова М.В. Формирование профилактического имиджа аптечной организации / М.В. Скворцова, О.В. Желткевич// Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Кромеровские чтения 2023»: Сборник материалов (26 апреля 2023 года). – Пермь, ПГФА, 2023.
2. Желткевич О.В. Роль фармацевтических работников в формировании единой профилактической среды /О.В. Желткевич, М.В. Скворцова, Л.В. Касаткина // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. –№1. –Том 8. – С.91-92.

История развития собственных торговых марок в аптечном ритейле

Журавлева Т.И., Чупандина Е.Е.

e-mail: taniazh48@gmail.com

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Одним из факторов успеха компаний является наличие сильного узнаваемого бренда и впоследствии реализация продукции собственной торговой марки (далее - СТМ). История СТМ в продовольственном ритейле началась в конце XIX в. с реализации бекона под торговым наименованием компании в Великобритании. В России впервые СТМ ввел в свой ассортимент супермаркет «Перекресток» в 2001 г., предлагая своим покупателям воду в объеме 5 л. Впервые товары СТМ в аптечный ритейл были введены компанией «36,6» в 2004 г., на тот момент это были самые распространённые ассортиментные позиции по «сносной цене». В 2012 г. в ассортименте уже 10 компаний имели продукцию СТМ. Сейчас направление СТМ является динамичным и быстроразвивающимся: в ассортиментном портфеле некоторый компаний насчитывается свыше 2000 ассортиментных позиций СТМ, ежегодно организуется Международная премия по контрактному производству. Было установлено, что на региональном рынке (на примере г. Воронежа) из 30 исследуемых аптечных организаций (далее – АО) в своем ассортименте имеют продукцию СТМ – 20 компаний. Введение продукции СТМ в ассортимент является одной из стратегий устойчивости компаний, поскольку позволяет повысить рентабельность бизнеса и выделить свою компанию среди конкурентов.

Ключевые слова: собственная торговая марка, СТМ, история развития СТМ, конкурентоспособность организации.

Введение. Развитие СТМ в структурах розничного ритейла фармацевтического бизнеса становится одним из ключевых факторов конкурентоспособности компании на рынке за счет наиболее точного удовлетворения спроса потребителей и возможности быстрой адаптации к меняющейся рыночной конъюнктуре. Эволюция возникновения СТМ в аптечном ритейле во многом заимствует опыт продуктового ритейла, но имеет свои отраслевые отличия, основанные на особенностях ассортимента.

Цель исследования – краткий обзор развития и становления собственных торговых марок в аптечном бизнесе.

Материалы и методы. Объектом исследования выступила СТМ. Предметом исследования – исторические аспекты и особенности развития

СТМ на региональном рынке. В качестве эмпирической базы были использованы специальная литература и материалы периодической печати по проблемной области исследования, официальные данные, предоставленные АО. Методами исследования выступили: контент-анализ, сравнительный анализ.

Результаты и их обсуждение. СТМ (Private label) - это продукция, предназначенная для идентификации ассортиментной принадлежности товаров, производимая по заказу ритейлера и им же реализуемых [1]. Благодаря этому достигается двойной эффект: создание узнаваемости товаров СТМ и их интенсификация продвижения, а также создание и поддержание потребительских предпочтений фармацевтических организаций [2]. За счет этого СТМ может стать сильным брендом компании, хотя такой статус может приобрести любая товарная марка.

Первые розничные торговые сети возникли в США в 1859-1900 гг., а к концу XIX в. американская розничная сеть Macy`s обзавелась СТМ, запустив на своих производственных линиях пошив одежды, для реализации под собственной маркой. Возникновение СТМ было мотивировано двумя факторами: покупательским спросом на товары низкого ценового сегмента и необходимостью гарантии их качества. Слоган «Гарантируем качество или вернем ваши деньги» выступил в поддержку первых СТМ [3].

Годом возникновения СТМ в продовольственном ритейле следует считать 1869 г., когда британская торговая сеть Sainsbury начала реализацию бекона с марочным наименованием, совпадающим с названием торговой фирмы. Владелец компании хотел наладить бесперебойное снабжение своих четырех магазинов, и потому запустил собственное производство бекона, продаваемое под брендом своей торговой сети [4].

В Западной Европе созданием СТМ занялись спустя 50 лет, но настолько успешно, что заметно опередили США. России потребовалось около 100 лет, чтобы заняться разработкой продукции СТМ. Возникновение СТМ на российском рынке стало возможным после экономической реформы с возникновением супермаркетов и розничных сетей. В 2001 г. супермаркет «Перекресток» начал продажи питьевой воды объемом 5 л под своим именем, что являлось первым запуском СТМ в России [4]. Параллельно под СТМ стала реализовываться продукция и в турецкой сети «Рамстор». Этот опыт очень быстро переняли другие участники розничной торговли. Процесс был запущен, но до кризиса 1998 г. доля продаж товаров СТМ оставалась незначительной, а процесс выведения СТМ был бессистемным. Это подтверждает тот факт, что удельный вес СТМ всегда ниже на развивающихся рынках, чем на развитых, но он увеличивается по мере появления на них глобальных розничных сетей [3].

Доля СТМ в продажах российских ритейлеров в период с мая 2020 г. по апрель 2021 г. по данным исследовательской компании NielsenIQ, достигла 5,3%, что является самым высоким показателем за последние пять лет [5].

Успех внедрения продукции СТМ в продовольственном ритейле послужил одним из триггеров к развитию данного сегмента и в сфере фармацевтической деятельности.

Впервые Компания «36,6» в 2004 году приступила к запуску товаров СТМ в аптечном ритейле [6]. Товарами, реализуемыми в АО под СТМ вначале являлись, как правило, предметы и средства личной гигиены, парфюмерно-косметическая продукция. Вплоть до 2007 года только компания «36,6» имела в своем ассортименте товары private label [7].

Стремительный интерес к СТМ был продемонстрирован в 2011 году, когда уже порядка 10 компаний, в т. ч. аптечная сеть «Ригла», «Доктор Столетов», «Фармакор», «А5», приняли решение о выпуске товаров под СТМ. По данным сайтов ряда компаний доля СТМ в продажах в 2011 году колебалась от 14% (аптечная сеть «Аптеки 36,6») до 1,9% (компания «Ригла»). В 2013 году к стратегии СТМ присоединилась аптечная сеть «Апрель», а с 2017 года СТМ появились в аптечных сетях IRIS (партнерство с ГК «Фармаимпекс», «Здесь аптека и др.).

СТМ, помимо предметов и средств личной гигиены, парфюмерно-косметической продукции, уже включают ассортиментные группы лекарственных препаратов, биологически-активных добавок, медицинских изделий, предметов и средств личной гигиены, парфюмерно-косметической продукции, что приводит к существенному расширению ассортимента АО. Так, по состоянию на апрель 2023 года в ГК «36,6» имеется более 500 позиций СТМ, в ГК «Ригла» - 1200 активных позиций СТМ, в Компании «Апрель» - более 2150. Это отражается на положительной динамике доли продукции СТМ в ассортименте АО (рисунок 1).

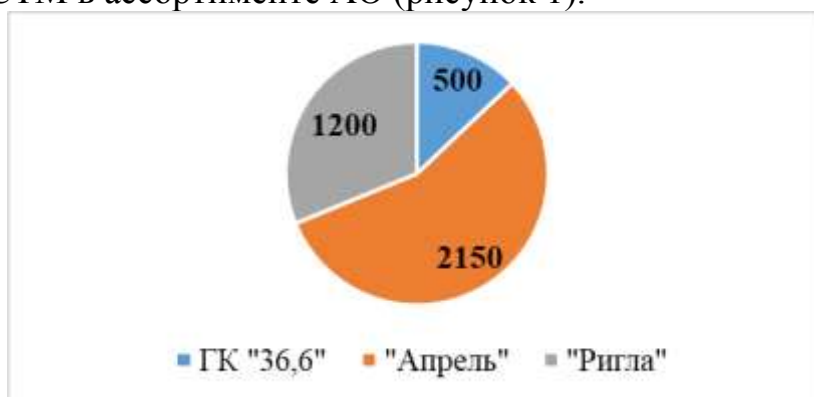


Рисунок 1 - Количество ассортиментных позиций в АО «36,6», «Апрель», «Ригла»

Качество и востребованность СТМ аптечных сетей подтверждается международными премиями - СТМ Mediva аптечной сети «Ригла» победила в номинации «Лучший ассортимент СТМ» VIII Международной премии по

контрактному производству и STM Private Label Awards by SobMaExpo 2023, а в номинации— «Лучшая STM в эконом сегменте» - Партнерство Аптечных сетей Iris, STM «ZE RO WHITE» [8].

Уход в 2022 году с российского рынка ряда фармацевтических производителей дали мощный стимул к дальнейшему развитию STM в розничном сегменте фармацевтического рынка. По данным аналитического маркетингового агентства «DSM Group», сегмент STM в АО вырос с 1,7 млрд руб. в 2018 году до 13 млрд в 2022 г [9].

Развитие STM в федеральных аптечных сетях и их экспансия в регионы оказали влияние и на региональные фармацевтические рынки. В рамках настоящего исследования были проанализированы ассортименты 30 организаций, представленных на розничном фармацевтическом рынке г. Воронежа, включая федеральные и региональные сети, работающие на территории г. Воронежа и Воронежской области, единичные АО, а также ИП, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность. Установлено, что 66,7% организаций имеют в своем ассортименте STM и представлены федеральными аптечными сетями. Полученные результаты указывают на то, что траектория развития STM на фармацевтическом рынке повторяет аналогичную траекторию в торговом ритейле.

Заключение. История развития STM на фармацевтическом рынке еще молода и формируется путем копирования опыта торгового ритейла. За неполную четверть века ассортимент STM охватил более половины ассортиментных групп номенклатуры АО и стал объектом исследования маркетинговых агентств, что указывает на их заметную долю в розничных продажах.

Стратегия STM, которой придерживаются федеральные аптечные сети, обеспечивает им преимущество по сравнению с региональными аптечными сетями и единичными АО за счет более полного удовлетворения потребностей покупателей в части ассортимента, не связанного с лекарственными препаратами. Региональные игроки фармацевтического рынка в этих условиях будут постепенно утрачивать свою привлекательность для потребителей.

Список литературы

1. Богомолова, Л.Н. Проблемы исследования факторов, влияющих на восприятие российскими потребителями собственных торговых марок — имитаторов розничных сетей / Л.Н. Богомолова, С.А. Старов, А.А. Сумбаева // Вестник С.-Петербур. ун-та. Сер. Менеджмент. – 2011. – №3. – С. 96 -124.

2. Аспекты конкурентоспособности и управления собственными торговыми марками на розничных торговых предприятиях // И.Н. Красюк. 2015. URL:

https://studref.com/512005/marketing/razvitie_sobstvennyh_torgovyh_marok_roznicnyh_predpriyatiyah#138 (дата обращения: 19.06.2023).

3. Рыбалова, Т.И. Собственные торговые марки как опора розничной торговли / Т.И. Рыбалова // Молочная промышленность. – 2016. – №1. – С. 15-19.

4. Блохина, О.В. История и эволюция собственных торговых марок розничных сетей / О.В. Блохина // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 46. – С. 1121-1127.

5. Доля продаж марок ритейлеров достигла рекорда за пять лет // Ведомости: ежедневн. интернет-изд. 2021. 1 июня. URL: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2021/05/31/872124-marok-riteilerov> (дата обращения: 19.06.2023).

6. История Компании «36,6» // URL: <https://366blog.wixsite.com/366blog/business> (дата обращения: 19.06.2023).

7. Соколова, В. Частные марки аптечных сетей // В. Соколова, А. Бучина // Ремедиум. – 2007. – С. 26-28.

8. Марка Mediva компании «Ригла» удостоена премии Private Label Awards by SobMaExpo 2023 // Фармацевтический вестник: ежедневн. интернет-изд. 2023. 19 апреля. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Marka-Mediva-kompanii-Rigla-udostoena-premii-Private-Label-Awards-by-SobMaExpo-2023.html> (дата обращения: 19.06.2023).

9. Контрактная площадка компании «Эвалар» показала четырехкратный рост // DSM Group: маркетинговые исследования фармацевтического рынка 2023. 30 марта. URL: <https://dsm.ru/news/2770/> (дата обращения: 19.06.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-487-493

УДК 615.1

Анализ представленного на российском фармацевтическом рынке ассортимента лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения

Занина И.А., Евсиков Ф.Д.

e-mail: irin-zanina@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Представлены результаты исследования рынка лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения. Проведен анализ государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения, который показал, что в гражданском обороте зарегистрировано 2179 препаратов для ветеринарного применения, в том числе 76 препаратов на основе растительного сырья. В структуре предложений доминируют растительные препараты отечественного

производства. Выявлено преобладание гомеопатических растительных препаратов в форме растворов для инъекций. Распределение лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по группам животных установило преимущество препаратов для кошек и собак. Полученные результаты способствуют оптимизации ассортимента ветеринарных препаратов и, как следствие, повышению удовлетворенности их предложением на розничном сегменте рынка.

Ключевые слова: лекарственный растительный препарат, ветеринария, ассортимент

Введение. В настоящее время фармацевтический рынок динамично развивается, в том числе за счет сегмента лекарственных препаратов для ветеринарного применения (ЛПВП). По статистике, каждая третья российская семья заводит домашнего питомца, что, наряду с ростом осведомленности о зоонозах, ответственности за содержание питомца и развитием животноводческой отрасли сельского хозяйства формирует положительный тренд.

По данным аналитической компании RNC Pharma, за 1 полугодие 2022 г. объем национального розничного офлайн-рынка ветеринарных лекарств составил 11,02 млрд. руб., что на 16% меньше показателя аналогичного периода 2021 г. При этом общий ассортимент торговых марок, представленных в розничном канале ветеринарного рынка, насчитывал 1263 наименования, что на 18 позиций больше, чем годом ранее [1].

Исследования показывают, что наряду с ростом числа ветеринарных аптек и регистрируемых ЛПВП отсутствует системный подход к формированию ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) для животных, что приводит к избытку одних ЛП и дефициту других. Учитывая потребности ветеринарной фармации в качественных, эффективных и безопасных препаратах для животных, на ветеринарном фармацевтическом рынке растет интерес к применению растительных ЛПВП [2].

Ветеринарные специалисты в своей практике нередко применяют ЛПВП на основе лекарственного растительного сырья. Так, врачи Калининской ветклиники г. Москвы назначают растительные препараты для лечения различных заболеваний животных – мочекаменной болезни, сердечно-сосудистых нарушений, заболеваний печени и др. [3].

Учитывая вышесказанное, актуальным является анализ ассортимента лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения (ЛРПВП) как перспективной группы товаров на ветеринарном фармацевтическом рынке. Это и составило цель настоящего исследования [4].

Материалы и методы. Объектом исследования выступил ассортимент ЛРПВП, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Источниками информации служили данные государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения по состоянию на 1 декабря 2022 г. [5].

В работе использовались методы контент-анализа, сравнительного анализа с учетом лекарственных форм, состава, производителей и целевых видов животных.

Результаты. Установлено, что по состоянию на 1 декабря 2022 г. в гражданском обороте зарегистрировано 2179 препаратов для ветеринарного применения, в том числе 76 (3,5%) на основе растительного сырья.

Анализ ассортимента ЛРПВП в разрезе стран-производителей выявил, что значительный вклад в структуру предложений вносит Российская Федерация – 96 % выпускаемых ЛРПВП. Среди прочих производителей отмечены Франция, Нидерланды, Индия – по одному зарегистрированному ЛРПВП. Полученные результаты соответствуют общей тенденции доминирования ветеринарных препаратов отечественного производства на фармацевтическом рынке [6].

В структуре организаций-производителей ЛРПВП лидирует ООО «АлексАнн», выпускающая 23 растительных препарата для животных. В ТОП-3 производителей также вошли ООО «ВЕДА» - выпускает 8 ЛРПВП, и АО «Агробиопром» - выпускает 7 ЛРПВП [7]. Остальные 22 организации-производителя выпускают на рынок от 1 до 4 ЛРПВП (рис. 1).

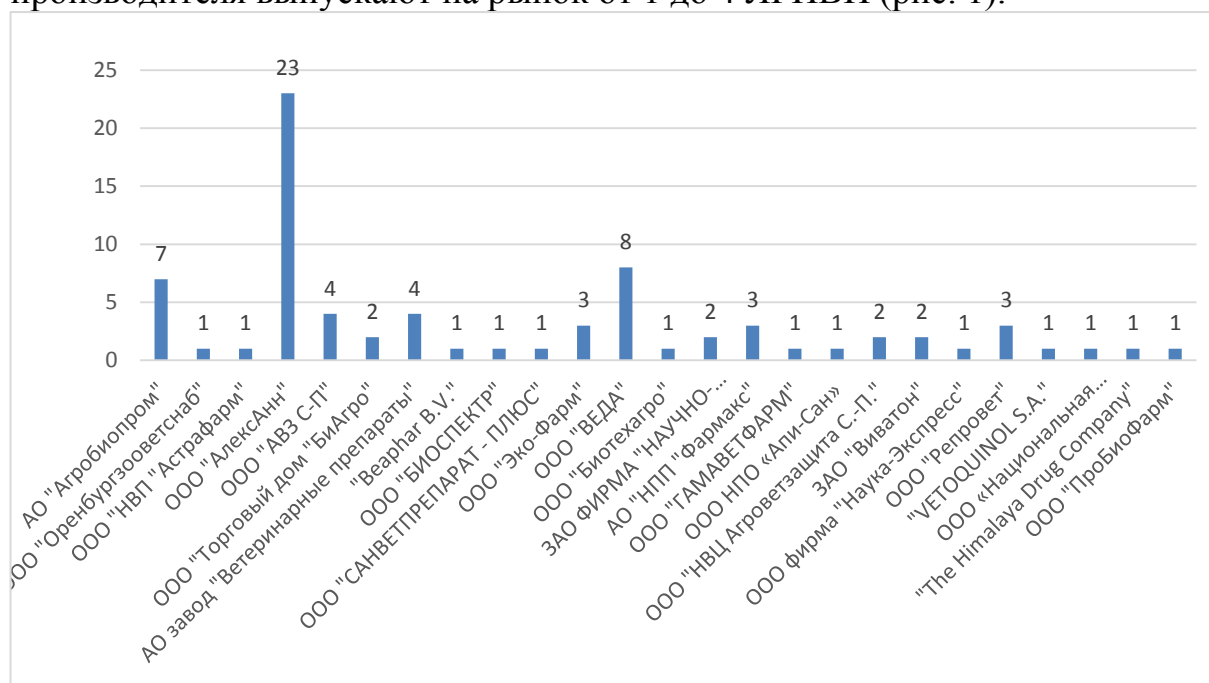


Рис.1. Распределение организаций-производителей лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по количеству зарегистрированных препаратов

Наибольший удельный вес в сегменте ЛРПВП занимают растворы для инъекций (26%), которые представлены гомеопатическими препаратами. Обычно растительные препараты в виде инъекций встречаются редко, из-за наличия помимо действующего вещества ряда сопутствующих веществ, отделить которые невозможно. Однако в гомеопатических препаратах содержание всех веществ минимально, что и обеспечивает их безопасное и эффективное применение.

Следующими по количеству выпускаемых лекарственных форм ЛРПВП выявлены растворы для перорального применения - 11%. Остальные выпускаемые формы встречаются в меньшем количестве и в целом являются общими с ЛП для медицинского применения, за исключением специфической лекарственной формы - пластин для лечения пчел (рис.2).

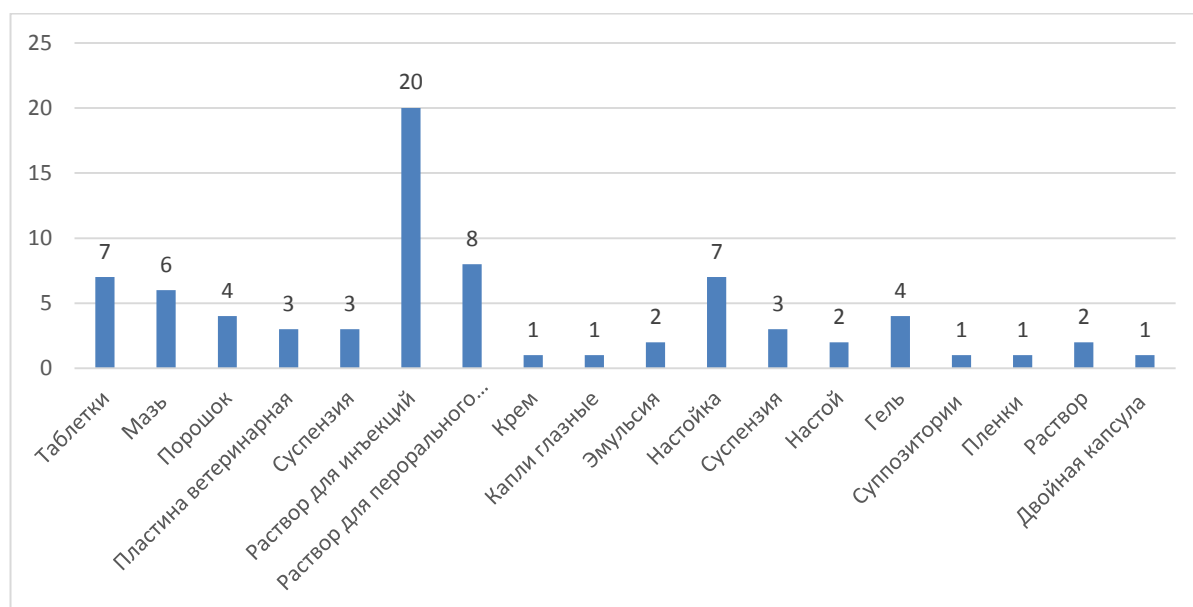


Рис.2. Распределение лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по формам выпуска

Анализ показаний к применению ЛРПВП позволил структурировать зарегистрированные 76 препаратов по фармакотерапевтическим группам. Установлено, что наиболее многочисленными являются группы гомеопатических препаратов – 34% желудочно-кишечных препаратов – 9% и противопаразитарных препаратов - 7% (рис. 3.).

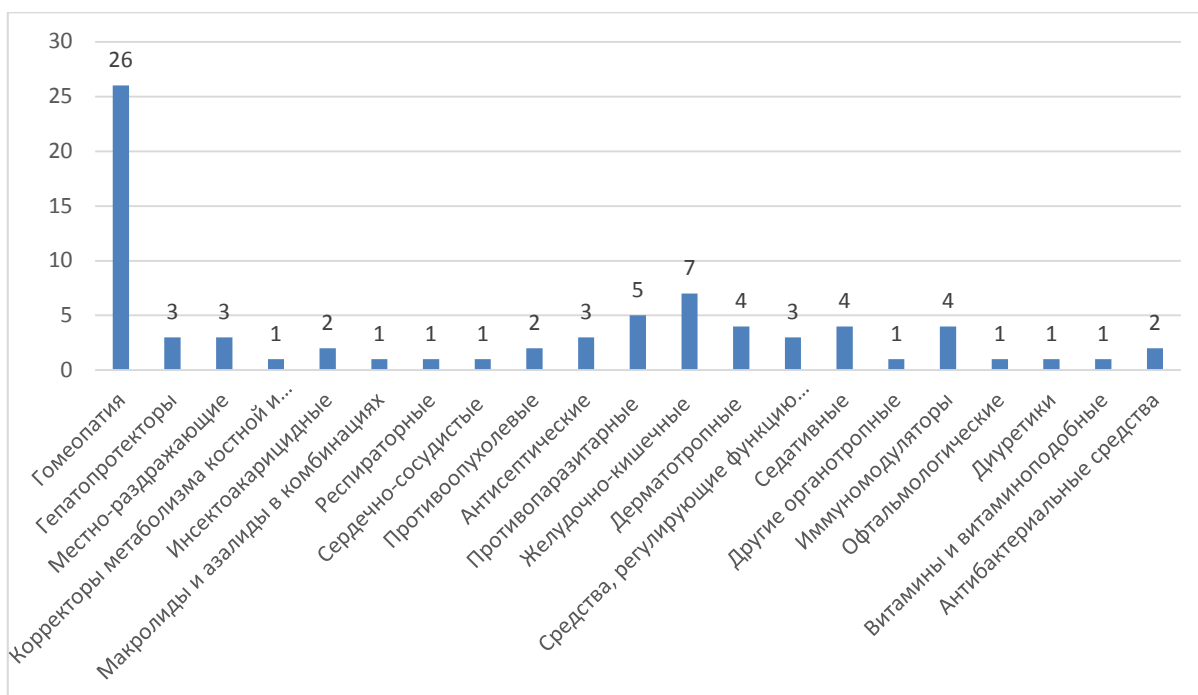


Рис.3. Распределение лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по особенностям применения

Распределение ассортимента ЛРПВП в зависимости от целевой группы животных позволило установить, что большинство растительных препаратов применяется у собак и кошек – 36%. Немного меньше (27%) подходит как для домашних животных, так и для крупного рогатого скота – 29%. Только для крупного рогатого скота зарегистрирован 21% от общего количества ЛРПВП. Следует отметить, что препараты для лечения варроатоза пчел в ветеринарной практике представлены преимущественно растительными препаратами, и их количество составляет 5 позиций - 7% (рис.4).

В структуре предложений ЛРПВП не выявлено препаратов для лечения рыб, что может свидетельствовать о токсическом действии на них некоторых растительных компонентов, например, сапонинов.



Рис. 4. Распределение лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по группам животных

Результаты анализа государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения демонстрируют, что в ассортименте ЛРПВП преобладают комбинированные препараты на основе сырья двух и более лекарственных растений – 63% от общего количества зарегистрированных ЛРПВП (рис. 5). Выявлено 13 растительных препаратов, содержащих эфирные масла, к которым также относятся все ЛП для лечения пчел. Хвойный экстракт с эфирным маслом оказывает стимулирующее действие на развитие пчелиных семей и повышает их резистентность к заболеваниям.

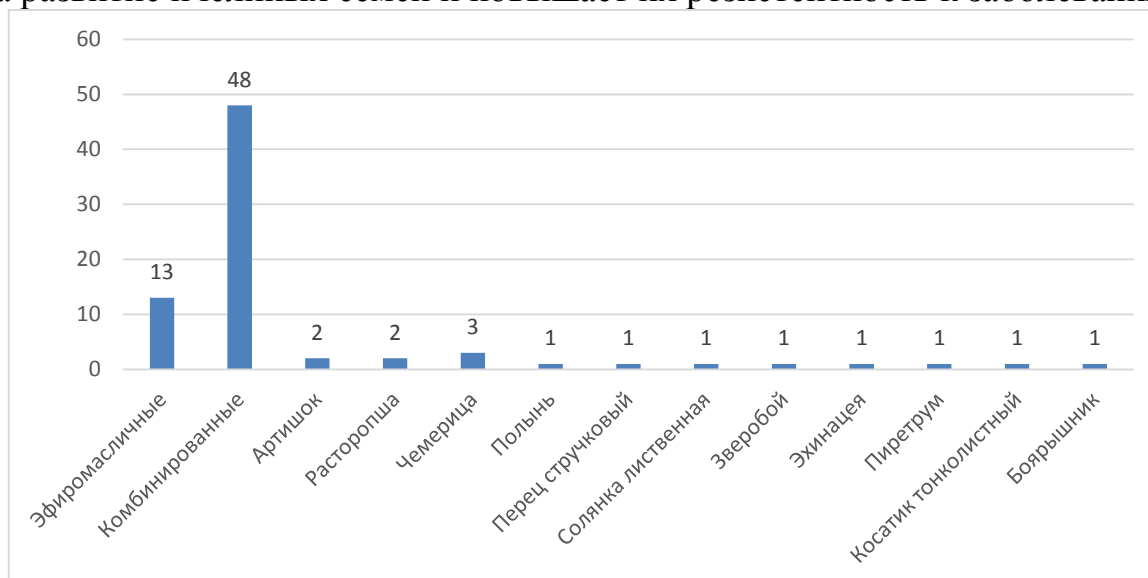


Рис.5. Распределение лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения по составу

Заключение. На основании данных государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения установили, что по состоянию на 1 декабря 2022 г. на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 76 растительных препаратов для животных, что составляет 3,5% от общего количества ветеринарных препаратов. Выявлено преобладание растительных ветеринарных препаратов отечественного производства, что, вероятно, обусловлено реализацией национальной политики импортозамещения.

Результаты анализа ассортимента зарегистрированных ЛРПВП по составу, показаниям к применению и целевым группам животных демонстрируют преимущество в структуре предложений ЛРПВП следующих:

- растительных гомеопатических препаратов;
- ЛРПВП в форме растворов для инъекций;
- ЛРПВП, предназначенных в большей мере для применения у кошек и собак;
- комбинированных ЛРПВП.

Отмечено также присутствие на фармацевтическом рынке специфических для ЛРПВП форм выпуска и возможность применения в определенных сферах ветеринарной практики только растительных препаратов.

Полученные результаты могут определить направления оптимизации ассортимента ветеринарных препаратов, соответствующего реальным потребностям рынка, в том числе перспективы разработки новых лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Список литературы

1. Розничный ветрынок в октябре и ноябре вернулся к прежним тенденциям потребления. Фармацевтический вестник. Available at: <https://pharmvestnik.ru/> (дата обращения: 23.02.2023).

2. Чупандина Е. Е., Занина И.А., Ципина К.Д. Некоторые аспекты фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных препаратов для ветеринарного применения на региональном уровне. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021; 3: 121-125.

3. Фитотерапия животных. Available at: <http://lefortvet.ru/fitoterapiya-zhivotnyh> (дата обращения: 22.11.2022).

4. Пригоровская Т. Н. Анализ рынка ветеринарных препаратов. Аллея науки. 2020; 4(43): 48-51.

5. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения Гален. Available at :// <https://galen.vetrf.ru/> (дата обращения: 01.12.2022).

6. Дельцов А. А., Косова И.В. Анализ производителей лекарственных средств для ветеринарного применения в России. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2014; 16(2): 3-6.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-493-498

УДК 615.1

Особенности применения ветеринарных лекарственных препаратов

Занина И.А., Аксёнова Е.С., Скибина А.А., Юнусова А.О.,
Яричина О.А.

e-mail: irin-zanina@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В работе исследована проблема лекарственной ветеринарной помощи. Проведено анкетирование 103 респондентов, имеющих домашних животных. Результаты опроса позволили установить, что для лечения

животных ветеринарные врачи назначают медицинские препараты ввиду отсутствия аналогичных ветеринарных препаратов или экономической выгоды для потребителя. Авторами предложена гипотеза о возможности расширения ассортимента лекарственных препаратов для ветеринарного применения за счет упрощенной государственной регистрации лекарственных средств, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для медицинского применения, и увеличения физической доступности ветеринарных препаратов посредством предоставления права реализовывать их большему числу розничных организаций на фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: лекарственный препарат, ветеринария, применение

Введение. Российский фармацевтический рынок включает экономические отношения, возникающие при обращении лекарственных средств как для медицинского, так и для ветеринарного применения. Аналитические данные показывают, что в последние годы рынок ветеринарных препаратов динамично развивается - увеличивается число ветеринарных аптек, расширяется ассортимент лекарственных средств для ветеринарного применения. Основными драйверами такого масштабирования являются рост количества домашних животных, распространенность хронических заболеваний среди них и высокая степень ответственности за содержание питомца - сегодня более 50% семей в России имеют домашних питомцев, на содержании у граждан находятся около 65 млн. кошек и собак, которых 83% владельцев считают членом семьи, другом, компаньоном [1,2].

В то же время наблюдаются существенные проблемы в лекарственном обеспечении животных и нормативно-правовом регулировании оборота ветеринарных препаратов.

Одной из таких проблем является несоответствие лекарственного обеспечения потребностям ветеринарной практики, что снижает качество лекарственной помощи в ветеринарии. В настоящее время реестр лекарственных средств для ветеринарного применения содержит 2179 позиций, а реестр лекарственных средств для медицинского применения - более 18 тыс. наименований [3]. В итоге ветеринарные врачи вынуждены использовать для лечения животных лекарственные препараты для медицинского применения.

Важно отметить, что применение в ветеринарии лекарственных препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, в связи с отсутствием экспертной оценки их безопасности и эффективности для животных может повлечь возникновение побочных действий, нежелательных реакций, непереносимость, отсутствие эффективности, а также иные обстоятельства, представляющие угрозу жизни или здоровью животного. В этой связи

применение в ветеринарной практике лекарственных препаратов, не предназначенных для животных, недопустимо.

Таким образом, *ветеринарные* врачи серьезно ограничены в использовании *препаратов* для лечения животных. *Лекарственные препараты* для *ветеринарного применения* для анестезии животных при проведении операций не дают нужного эффекта, поэтому часто врачи в нарушение законодательства используют *медицинские препараты*, иначе животное может погибнуть, не сможет перенести болевой шок. Для реанимации животных используется адреналин, атропин, допамин, норадреналин, но все это *препараты* для *медицинского применения*, для лечения людей. Аналогов им по эффективности в *ветеринарии* нет. *Препараты* для лечения зубов также отсутствуют в *ветеринарном* реестре, потому что это не актуально для сельскохозяйственных животных, но весьма актуально для домашних питомцев [2].

В нашей стране, как и в любом другом цивилизованном обществе, имеет место принцип гуманного отношения к животным, поэтому правовое регулирование применения лекарственных препаратов для медицинского применения в ветеринарии имеет большое значение.

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось изучение особенностей применения ветеринарных лекарственных препаратов.

Методика исследования. В ходе исследования применялись методы анкетирования владельцев животных, графического анализа, сравнительного анализа. Объектом исследования явились 103 заполненные владельцами животных анкеты. Анкетирование проводилось среди различных групп населения.

Результаты и их обсуждение.

В опросе преимущественно участвовали респонденты женского пола (82,5%). Самой многочисленной среди опрошенных оказалась возрастная группа от 17 до 22 лет – 83%, а малочисленной – старше 43 лет, на долю которой пришлось 4,85% анкет.

При анализе анкет выяснилось, что большинство респондентов (81%) - владельцы кошек (81%) и собак (41%). В меньшей степени отмечалось наличие попугаев, кроликов, хорьков, рыбок и других видов домашних животных.

Изучение частоты посещения ветеринарных организаций показало, что 32% опрошенных обращаются в ветклиники реже, чем раз в год, 27% - раз в год, 18% - 2 раза в год. При этом установлено, что у 54% опрошенных животные болеют очень редко (раз в несколько лет), у 30% - редко (раз в 6 месяцев - год).

Большинство участников анкетирования (57%) приобретают ЛП в ветеринарной аптеке, но стоит отметить, что 13% опрошенных приобретают препараты для питомцев в обычной аптеке, что, вероятно, связано с

устоявшейся практикой ветеринарных врачей назначать для лечения животных медицинские препараты, либо отсутствующие в ветеринарных аптеках, либо не имеющие ветеринарных аналогов (рис.1).



Рис. 1. Места покупки лекарственных препаратов для ветеринарного применения респондентами

Анализ возможности покупки ЛП для человека и лечения им своего питомца показал, что 46% опрошенных применяют такие ЛП по назначению ветеринарного врача (рис. 2).



Рис. 2. Причины приобретения ЛП для лечения животного в медицинской аптеке

Согласно полученным данным, 65% респондентов поддерживают удобство приобретения ЛП для ветеринарного применения не только в ветеринарных аптеках, но и в специальных отделах медицинских аптек, а 17,5% высказались против данной возможности.

Интересно, что наиболее популярными среди приобретаемых для животных препаратов являются: Хлоргексидин, Перекись водорода, Левомеколь мазь, Барс, Ромашки цветки фильтр-пакеты, Энтеросгель, Но-шпа, Физраствор и Бриллиантовый зеленый. При этом лишь препарат Барс зарегистрирован в качестве ЛП для ветеринарного применения.

Также было выяснено, что 76% опрошенных хранят ЛП для медицинского и для ветеринарного применения отдельно, и 93,2% всегда соблюдают режим дозирования препаратов для своего животного. Что касается режима дозирования, то 67% респондентов считают его неудобным, так как питомцу часто назначается меньшая доза, и поэтому лекарственную форму приходится нарушать, что приводит к неточному дозированию.

Установлено, что большинство (81,6%) респондентов всегда выполняют назначения ветеринарного врача относительно длительности и кратности применения лекарственных препаратов для животного.

Выводы. Анализ результатов анкетирования владельцев животных установил, что:

- большинство респондентов обращаются за помощью в ветклиники раз в 1-2 года;
- нередки случаи назначения медицинских препаратов для лечения животных;
- основные причины применения медицинских препаратов для лечения животных - отсутствие аналогичных ветеринарных препаратов и экономическая выгода;
- большинство респондентов считают дозирование ветеринарных препаратов неудобным;
- большинство респондентов поддерживают возможность продажи ЛП для ветеринарного применения не только в ветеринарных аптеках, но и в специальных отделах обычных аптек.

Таким образом, можно утверждать, что, какой бы стремительной не казалась динамика рынка ЛП для ветеринарного применения, удовлетворенность его ассортиментом остается достаточно невысокой и пока еще не позволяет ветеринарным врачам осуществлять профессиональную деятельность без использования в своей практике медицинских лекарственных препаратов. Видится, основными способами решения данной проблемы являются – производство ЛП для ветеринарного применения, соответствующих потребностям ветеринарной практики, возможно, на условиях упрощенной государственной регистрации в части

лекарственных средств, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для медицинского применения, и увеличение физической доступности ветеринарных препаратов за счет предоставления права реализовывать их большему числу розничных организаций на фармацевтическом рынке.

Список литературы

1. RNC Pharma представляет обновление БД Аудит розничных продаж ВетЛП в России (sell out) за май 2022 г. - Режим доступа: https://rncph.ru/news/29_06_2022
2. Пояснительная записка к проекту федерального закона N 19688-8 "О внесении изменений в статьи 17 и 26 Федерального закона "Об обращении лекарственных средств"
3. Государственный реестр ЛС для ветеринарного применения. – Режим доступа: <https://galen.vetrif.ru/>
4. Дельцов А.А. Ретроспективный анализ отечественного рынка ветеринарных препаратов / А.А. Дельцов, И.В. Косова // Фармация. - 2019. - Т. 68. - С. 40-43.
5. Чупандина Е. Е. Некоторые аспекты фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных препаратов для ветеринарного применения на региональном уровне / Е. Е. Чупандина, И. А. Занина, К. Д. Ципина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 3. – С. 121-125.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-498-503

УДК 615.1:005.6

Анализ конкурентных преимуществ лекарственных препаратов отечественного и импортного производства

Колесников А.С., Мальцев Е.А., Хуссейн М.А.

e-mail: kol.anton2014@yandex.ru

ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: На основании статистических данных и результатов анкетирования населения проведен анализ конкурентных преимуществ отечественных и импортных лекарственных препаратов. Установлено, что основным конкурентным преимуществом отечественных лекарств является их стоимость.

Ключевые слова: конкурентные преимущества, лекарственные препараты.

Введение: За 2022 год участники фармацевтического рынка России столкнулись с многочисленными трудностями экономического, логистического и политического характера. Несмотря на пройденные потрясения, данный пласт экономики оказался стабилен и отметился некоторым ростом. К концу года статистика показала увеличение продаж отечественных лекарственных средств, как в стоимостном, приблизившись к половине рынка, так и в натуральном выражении, преодолев отметку в 65 процентов [1]. Количество продаж импортных же препаратов сократилось и составило чуть менее 35%, в тоже время в денежном выражении был продемонстрирован рост более чем на 9 процентов [1].

Сложившаяся ситуация потребовала проведения анализа конкурентных преимуществ отечественных и импортных лекарственных препаратов (ЛП) для выявления причинно - следственных связей настоящих тенденций с помощью маркетингового исследования среди потребителей фармацевтической продукции.

Цель исследования – выявление причинно-следственных связей тенденций, сложившихся на российском фармацевтическом рынке в отношении конкурентных преимуществ лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Для проведения исследования анализировались статистические данные по обороту лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке. Для определения потребительских предпочтений проведено анкетирование среди 240 человек различных возрастных категорий и социального положения.

Результаты и обсуждение. В начале исследования на основании данных анкетирования проведено сравнение предпочтений респондентов в отношении отечественных и импортных лекарственных препаратов (рисунок 1).

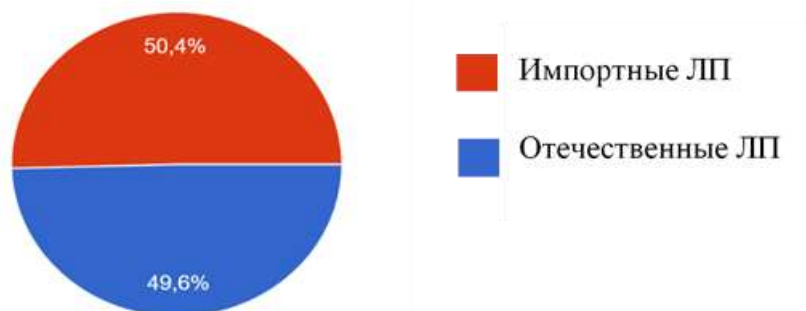


Рисунок 1 – Предпочтения потребителей ЛП в отношении производителей

Как видно из рисунка 1, в результате опроса респондентов получились практически равные результаты с незначительным превосходством иностранных производителей (50,4%).

Важным фактором, оказывающим влияние на объем продаж ЛП являются назначения медицинских специалистов. Потребителям был задан вопрос: «Лекарственные препараты рецептурного отпуска отечественного или иностранного производителя чаще назначают врачи»? В результате

выявлено, что по мнению анкетированных, отечественные ЛП назначаются немного чаще (52,0%), чем импортные (48,0%). Используя полученные данные, мы рассчитали долю рынка рецептурных отечественных ЛП, при этом учитывали, что рецептурный отпуск на конец предыдущего года в натуральном выражении составлял всего чуть более 37% [1].

Исходя из этого, рассчитали процентное содержание объема продаж отечественных рецептурных ЛП по формуле:

$$P = D_r \times D_n \times 100\%, \quad (1)$$

где P – доля рынка в %;

D_r – доля рецептурных препаратов в натуральном выражении;

D_n – доля отечественных/импортных препаратов в общем количестве отпущенных рецептурных препаратов;

Проведем расчеты для отечественных рецептурных ЛП:

$$P = 0,37 \times 0,52 \times 100\% = 19,24\% \quad (2)$$

Таким образом, доля рынка, занимаемая отечественными рецептурными препаратами, меньше одной пятой. Рассчитаем долю импортных рецептурных ЛП:

$$P = 0,37 \times 0,48 \times 100\% = 17,76\% \quad (3)$$

Исходя из полученных данных получается, что в натуральном выражении между отечественными и импортными производителями разница по отпуску рецептурных препаратов относительно всего рынка невелика и составляет около 1,48%, что не объясняет преобладание почти на 30% продаж лекарств, которые произведены в России

Одним из определяющих показателей в продаже товаров является его цена [2]. Так отечественные препараты хоть и составляют 65,5% продаж, однако в стоимостном выражении занимают 47,6% рынка [1].

Для оценки разницы цен введем коэффициент стоимости:

$$K_c = D_c / D_n, \quad (4)$$

где K_c = коэффициент стоимости;

D_c – доля в процентах в стоимостном выражении;

D_n – доля в процентах в натуральном выражении;

Рассчитаем данный показатель для отечественных препаратов:

$$K_c = 47,6 / 65,5 = 0,73 \quad (5)$$

Для иностранных же ЛС этот показатель равен:

$$K_c = 52,4 / 34,5 = 1,52 \quad (6)$$

Таким образом рассчитаем, во сколько раз в среднем импортные препараты дороже отечественных:

$$X = K_{с.имп} / K_{с.отеч} = 1,52 / 0,73 = 2,08 \quad (7)$$

Исходя из вышеприведенных расчетов получаем, что импортные препараты в среднем дороже отечественных более чем в 2 раза.

Так же нам необходимо рассчитать средневзвешенную стоимость ЛП используя данные о средневзвешенных стоимостях препаратов разных ценовых сегментов, полученных из открытых источников (таблица 1) [1].

Таблица 1 – Соотношение продаж и средневзвешенной стоимости различных ценовых сегментов ЛП

Ценовой сегмент	Процент продаж	Средневзвешенная стоимость упаковки
до 50 руб.	1,8	32,1
от 50 до 150 руб.	9,4	96,7
от 150 до 500 руб.	33,5	288,5
свыше 500 руб.	55,5	935,7

На основании данных из таблицы 1 рассчитаем общую средневзвешенную стоимость ЛП по всем категориям по формуле:

$$Ц = \frac{\sum(\Pi \times С)}{100}, \quad (8)$$

где Ц – общая средневзвешенная стоимость;

Π – процент продаж определенного ценового сегмента;

С - средневзвешенная стоимость упаковки определенного ценового сегмента.

Рассчитаем:

$$Ц = \frac{((935,7 \times 55,5) + (288,5 \times 33,5) + (96,7 \times 9,4) + (32,1 \times 1,8))}{100} = 625,63 \text{ руб} \quad (9)$$

Т.о. общая средняя средневзвешенная цена составила 625,63 руб. Используя данное значение, составим уравнение для расчета средневзвешенных стоимостей отечественного и импортного препаратов, исходя из того, что, по выше приведенным расчетам, импортный препарат в 2,08 раза дороже отечественного:

$$((X \times 65,5) + (2,08X \times 34,5)) / 100 = 625,63 \quad (10)$$

где, X – цена отечественного ЛП;

2,08X – цена импортного ЛП;

65,5 и 34,5 – доля продаж в натуральном выражении в процентах отечественного и импортного препаратов соответственно.

Решим данное уравнение:

$$(65,5X + 71,76X) / 100 = 625,63 \quad (11)$$

$$137,26X = 62563 \quad (12)$$

$$X = 455,80 \quad (13)$$

$$2,08X = 948,06 \quad (14)$$

Получаем, что средневзвешенная цена отечественного ЛП – 455,80, импортного ЛП – 948,06. На основании результатов анкетирования были получены данные ценовых предпочтением потребителей, которые приведены ниже (рисунок 2).

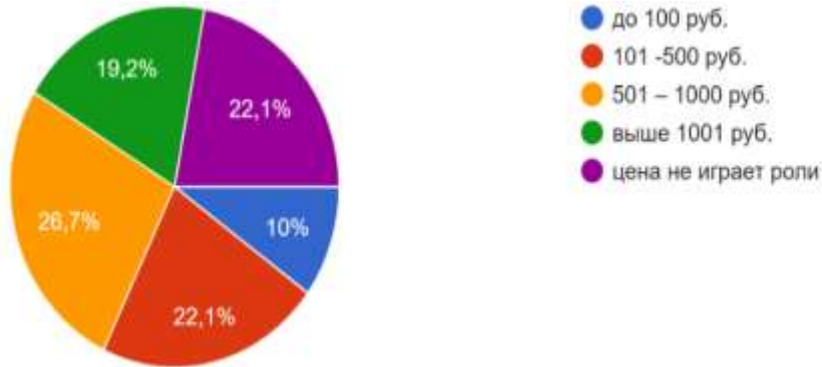


Рисунок 2 – Ценовые предпочтения потребителей

На основании средневзвешенных цен, высчитаем между ними примерную ценовую границу:

$$(455,80 + 948,06) / 2 = 701,93 \quad (15)$$

Так как одна ценовая категория (501-1000 руб.) делится границей, то рассчитаем приблизительную долю, приходящуюся на отечественные ЛП:

$$((701,93 - 501) \times 26,7\%) / (1000 - 501) = 10,75\% \quad (16)$$

Определив разницу между общей долей ценового сегмента и полученным значением, получили, что в данном ценовом сегменте импортные ЛП составляют 15,95% от общей статистики предпочтений. Исходя из этого представлено соотношение выбора отечественных или импортных ЛП в соответствии с их ценовым сегментом (рисунок 3). Как

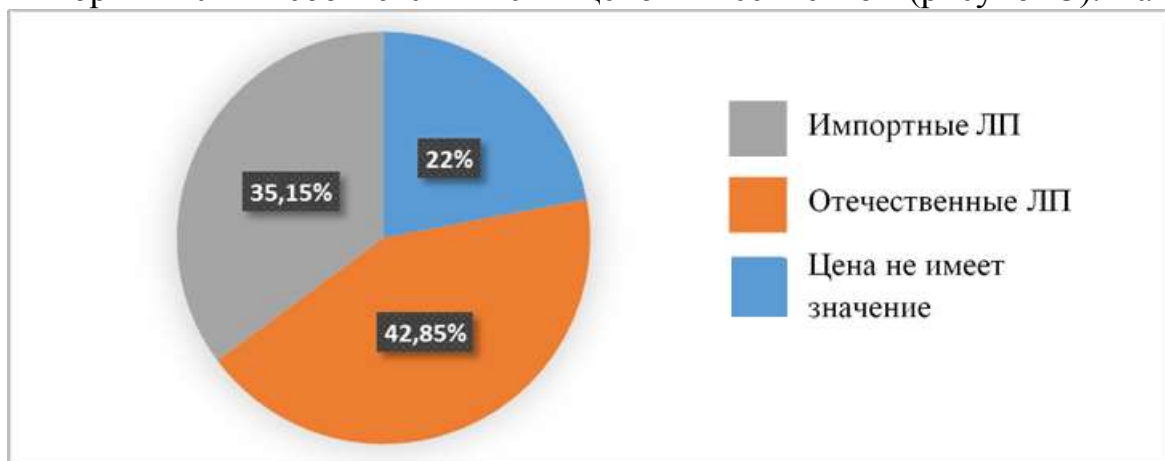


Рисунок 3 - Выбор отечественных или импортных ЛП в соответствии с их ценовым сегментом

видно на рисунке 3, по ценовому показателю на 7,7% чаще потребитель выбирает отечественные ЛП. Можно сделать вывод что именно цена является определяющим конкурентным преимуществом отечественных ЛП.

Заключение. На основании статистических данных и результатов анкетирования населения проведен анализ конкурентных преимуществ отечественных и импортных лекарственных препаратов. Установлено, что основным конкурентным преимуществом отечественных лекарств является их стоимость.

Список литературы

1. Фармацевтический рынок. Итоги 2022 / Под ред. Шараповой И.// DSM Group. – 2023. – С. 2-29.

2. Li C., Pricing, coalition stability, and profit allocation in the pull assembly supply chains under competition / C. Li, B. Cao, Y. Zhou, T. C. Edwin Cheng // OR Spectrum .- 2023. - № 45.-P. 977–1011.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-503-507

УДК 311.313 (616-006)

Исследование показателей заболеваемости населения Воронежской области новообразованиями

Куролап М.С., Малева А.Б., Чупандина Е.Е.

e-mail: mkurolap@mail.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования выступил анализ показателей заболеваемости новообразованиями населения Воронежской области за 20-ти летний период (2001 – 2020 гг.). Информационная база исследования: статистические данные Департамента здравоохранения Воронежской области. Методы исследования: картографический, расчетно-аналитический. Анализ динамики общей заболеваемости населения новообразованиями выявил ежегодный рост и общий прирост за 20 лет по взрослому населению составил 14,4%, по подросткам 109%, по детям 92,4%. Группировка районов Воронежской области по уровню заболеваемости новообразованиями и картографический анализ полученных результатов среди взрослого и детского населения выявил наиболее проблемные районы - Аннинский, Репьевский, Эртильский (взрослые) и Семилукский, Новоусманский (дети).

Ключевые слова: заболеваемость населения, злокачественные новообразования, картографический анализ, доступность контролируемых групп лекарственных препаратов.

Введение

В течение последних десятилетий сохраняются тенденции к росту числа случаев злокачественных новообразований, регистрируемых во всем мире и в России в частности. При этом эффективное обезболивание страдающих от хронического болевого синдрома (ХБС) пациентов до настоящего времени остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во многих странах. Исследование показателей онкологической заболеваемости имеют значение для планирования специализированной помощи населения. Показатели заболевания онкологическими новообразованиями существенно варьируют в различных регионах РФ и являются основой для формирования объемов лекарственного обеспечения, как части региональных специализированных программ по борьбе с раком [1-6].

Цель исследования: изучить показатели заболеваемости новообразованиями населения Воронежской области за период 2001 – 2020 гг.

Информационная база: статистические данные Департамента здравоохранения Воронежской области за период 2001-2020 гг.

Методы исследования: картографический, расчетно-аналитический.

Результаты и их обсуждение

За исследуемый период (2001-2020гг.) в Воронежской области просматривается устойчивая тенденция к росту заболеваемости новообразованиями (рис.1). Отмечается общий прирост заболеваемости по взрослому населению на 14,4%, по подросткам – на 109%, по детям – на 92,4%.

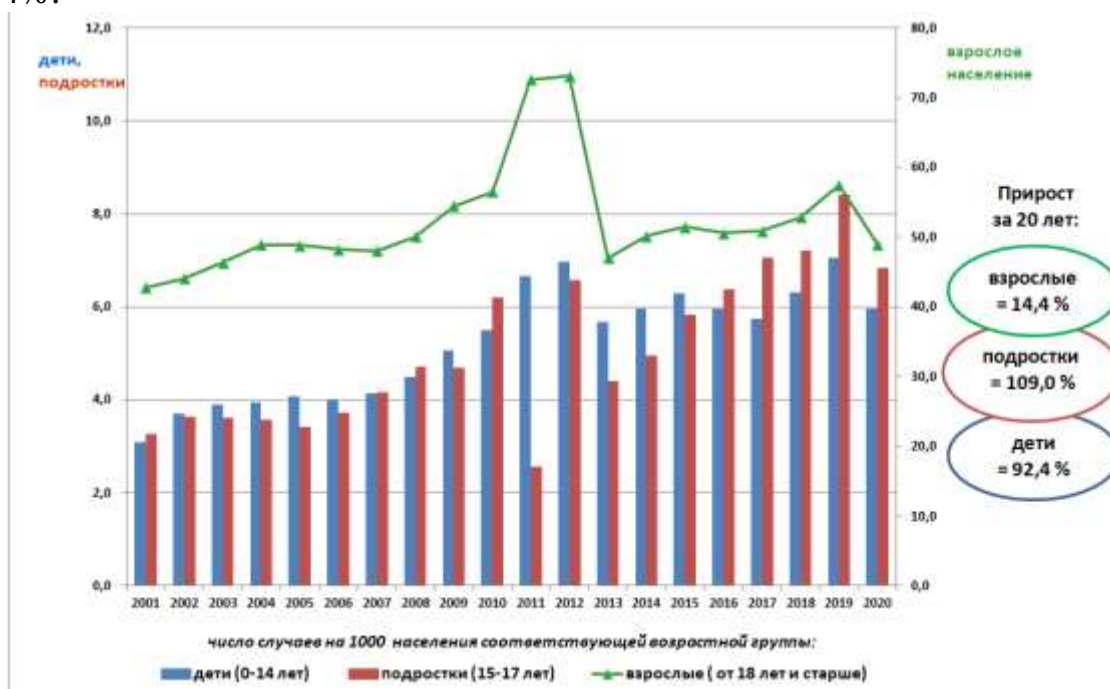


Рисунок 1 - Динамика новообразований у населения Воронежской области за 2001-2020 гг. – число случаев на 1000 населения

Группировка районов Воронежской области по уровню заболеваемости новообразованиями и картографический анализ полученных результатов позволил выделить районы Воронежской области с высокой и повышенной заболеваемостью среди двух целевых групп – взрослого и детского населения (рис.2). В группу с высокой заболеваемостью попали 3 района– Аннинский, Репьевский, Эртильский; в группу с повышенной заболеваемостью вошли – г. Воронеж, Борисоглебский, Новохоперский, Калачеевский, Петропавловский, Павловский, Каменский районы.

На рис.3 представлена группировка районов по уровню детской заболеваемости (возраст детей – от 0 до 14 лет), из которого следует, что в группу с высокой заболеваемостью попали следующие районы - Семилукский и Новоусманский; в группу с повышенной заболеваемостью – Борисоглебский, Калачеевский, Каменский, а также Бобровский и Россошанский районы.

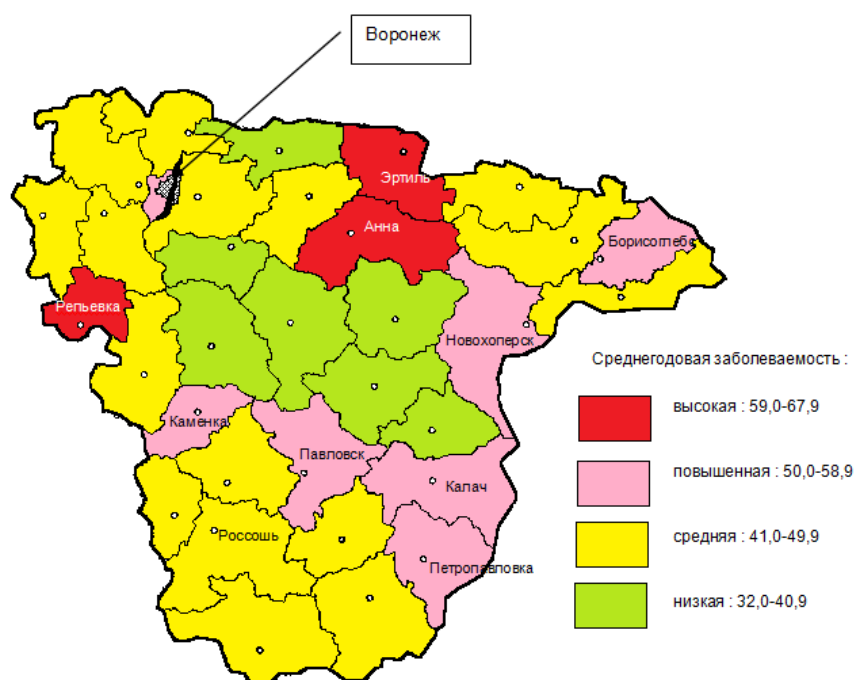


Рисунок 2 - Группировка районов Воронежской области по уровню заболеваемости новообразованиями взрослого населения – число случаев на 1000 населения – средние значения за 2018-2020 гг

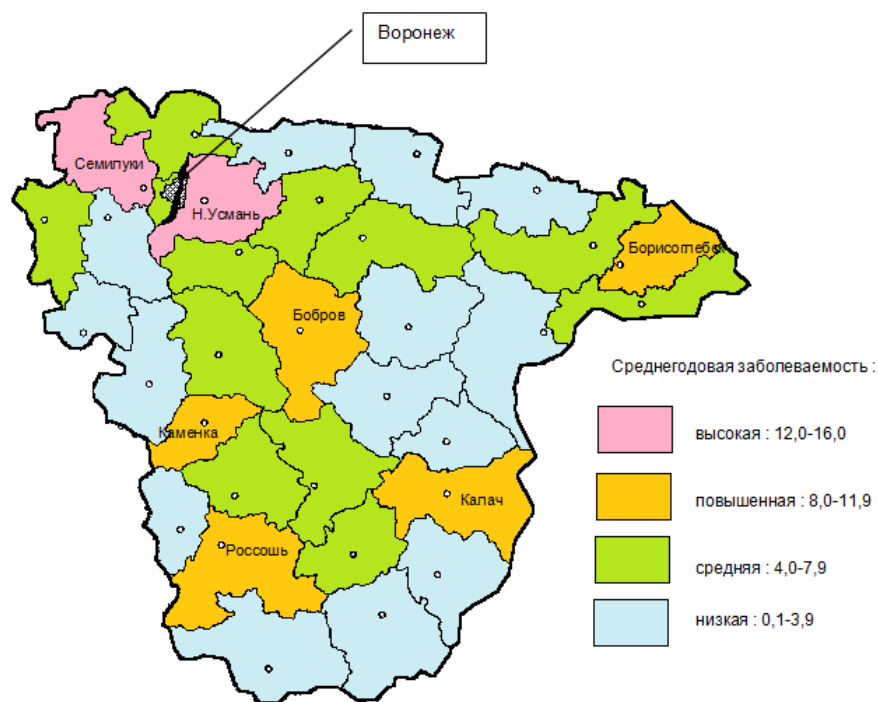


Рисунок 3 - Группировка районов Воронежской области по уровню заболеваемости новообразованиями детского населения – число случаев на 1000 населения – средние значения за 2018-2020 гг

В разрезе районов области выделяются три района с повышенным уровнем заболеваемости новообразованиями во всех возрастных группах - это Борисоглебский, Калачеевский и Каменский районы.

Заключение

Результаты анализа заболеваемости населения Воронежской области онкологическими заболеваниями указывают на их неуклонный рост за последние 20 лет. На фоне сформировавшейся тенденции определенную обеспокоенность вызывает возможное снижение показателей доступности контролируемых групп лекарственных препаратов (КГЛП) как на амбулаторном, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи. Так, по-прежнему, остается нерешенным вопрос по обеспечению городского населения достаточным числом аптечных организаций, обеспечивающих отпуск КГЛП, а также вопрос физического доступа сельского населения к получению наркотических средств и психотропных веществ.

Список литературы

1. Абрамов А.Ю. Совершенствование механизма регулирования оборота наркотических средств и психотропных веществ в Российской Федерации: дис. канд. мед. наук. – М., 2015. 316 с.

2. Медведева Д.М. Анализ доступности лекарственных препаратов для детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т. 14. № 2. С. 167-179.

3. Микаэлян М.Ф. Проблемы анальгетической терапии при сильном болевом синдроме // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-2. С. 500.

4. Щепин В.О. О проблемах паллиативной помощи // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. № 27. С. 36-40.

5. Каминская И.А., Тюренков И.Н. Административно-организационные аспекты функционирования системы доступности наркотических и психотропных лекарственных препаратов для нуждающихся в них больных // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 6. С. 72-83.

6. Jayawardana S., Forman R., Johnston-Webber Ch., etc. Global consumption of prescription opioid analgetics between 2009-2019: a country-level observational study // EClinicalMedicine. 2021. № 42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8599097/> (дата обращения 20.07.2023).

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-507-512

УДК 615.1:005.6

Маркетинговые исследования среди аптечных работников в отношении продукции фармацевтического производства

Мальцев Е.А., Колесников А.С., Ершова С.И.

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: maltsev.evgeniy.work.study@gmail.com

Аннотация: Большинство фармацевтических специалистов считают, что на качество фармацевтической продукции оказывают наибольшее влияние субстанции, квалифицированный персонал, современное оборудование, технология производства. Однако, по мнению респондентов, необходимо ужесточение законодательства РФ в области обеспечения качества ЛС при производстве и правил надлежащей производственной практики. Основная часть респондентов уверена, что за последние пять лет качество отечественных лекарственных препаратов повысилось, однако, предпочтение отдают чаще оригинальным импортным препаратам, при этом считая, что они, наряду с дорогостоящими, имеют меньше дефектов.

Ключевые слова: аптечные работники, продукция фармацевтического производства

Введение. Современный фармацевтический рынок динамично развивается, что приводит к повышению конкуренции и новым требованиям к качеству продукции. Качество лекарств подвержено значительному регулированию на международном уровне, и российские стандарты идут по пути гармонизации с общемировыми [1,2]. В то же время, маркетинговые исследования среди аптечных работников являются важным инструментом для понимания и анализа отношения к продукции фармацевтического производства, способствуют выявлению основных трендов и предпочтений потребителей в отношении фармацевтической продукции, причин удовлетворенности или неудовлетворенности продукцией фармацевтического производства, что позволяет компаниям разрабатывать более эффективные маркетинговые стратегии.

Цель исследования - изучение отношения аптечных работников к товарам фармацевтического производства с целью выявления основных трендов, предпочтений и причин удовлетворенности или неудовлетворенности продукцией.

Материалы и методы. В работе использован маркетинговый метод анкетирования. В исследование включены 126 работников аптечных организаций Орловской, Белгородской и Брянской областей. Большинство респондентов работают в аптеках частной формы собственности (51,6%), также в государственных (34,1%) и муниципальных (14,3%) аптеках.

Результаты и их обсуждение. По результатам исследования получен социально-демографический портрет фармацевтического специалиста, принимавшего участие в анкетировании. Установлено, что большинство опрошенных (90,5%) составляют женщины с высшим профессиональным образованием (80,9%). Стаж работы в основном от 6 до 15 лет (39,7%) или менее пяти лет (38,9%). Большинство респондентов работает в аптеках частной формы собственности (51,6%).

В ходе исследования респондентам были заданы вопросы по поводу законодательного регулирования качества отечественной продукции фармацевтического производства. Выявлено, что 54,0% участников анкетирования уверены, что законодательство РФ в области обеспечения качества ЛС при производстве требуется ужесточить, 8,7% считают, что его надо упростить, а 37,3% ответили, что законодательство не требует изменений (рис.1).

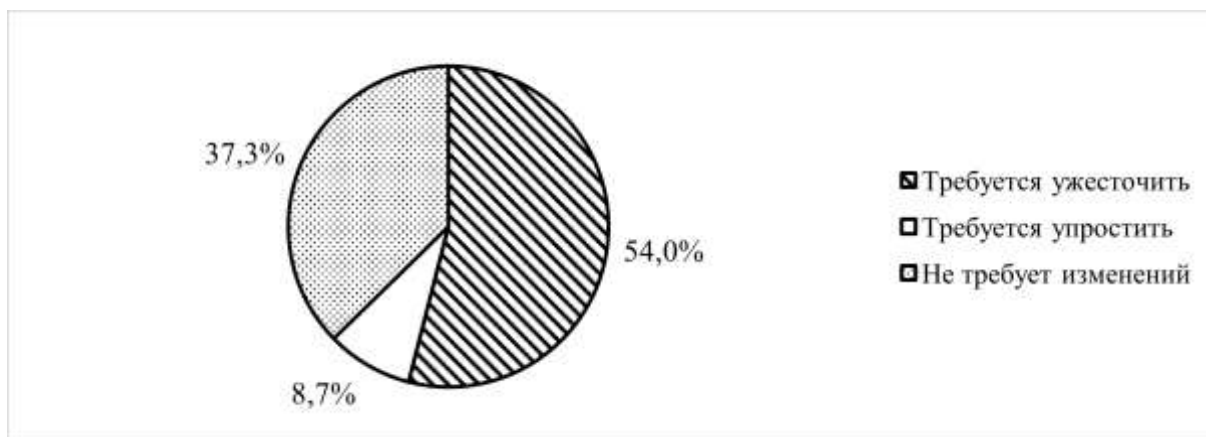


Рисунок 1- Отношение фармацевтических специалистов к законодательству РФ в области обеспечения качества ЛС при производстве

В процессе анкетирования установлено, что 55,6 % фармацевтических специалистов хотели бы, чтобы в правилах надлежащей производственной практики было бы ужесточение требований к производству лекарственных средств (ЛС), либо большая формализация, 9,5% опрошенных ответили, что вообще незнакомы с правилами надлежащей производственной практики.

Большинство респондентов (51,6 %) признаёт, что за последние пять лет качество отечественных лекарственных препаратов повысилось (рис. 2), однако, участники анкетирования уверены, что меньше видимых дефектов имеют всё же импортные ЛП (57,1%), хотя, 36,5% респондентов считают, что страна производства в данном отношении не имеет значения.

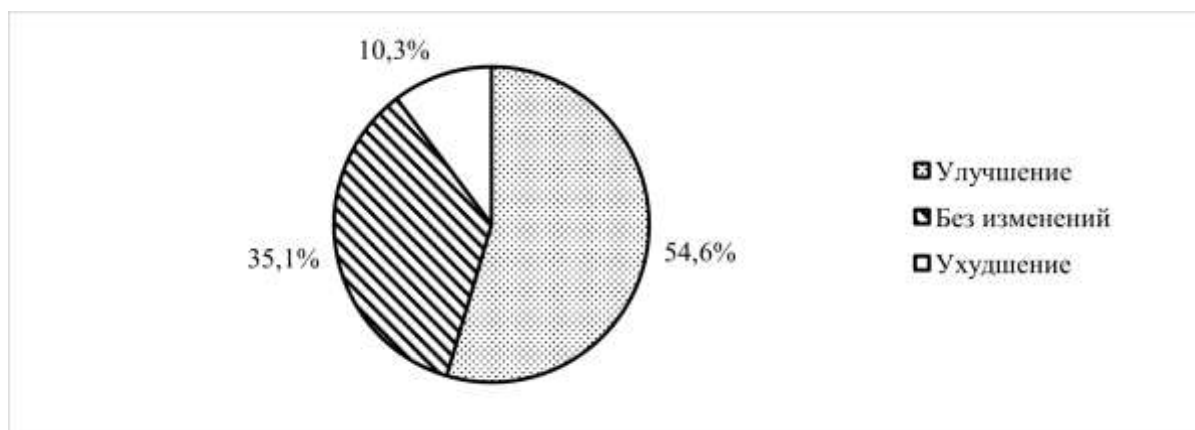


Рисунок 2 - Оценка динамики качества отечественных ЛП за последние 5 лет

Согласно мнению фармацевтических специалистов, меньше всего подвержены дефектам дорогостоящие ЛП, с ценой от 501 до 1000 рублей (29,4%) или выше тысячи рублей (21,4%), однако 34,9 % опрошенных считают, что цена не имеет значения (рис.3).

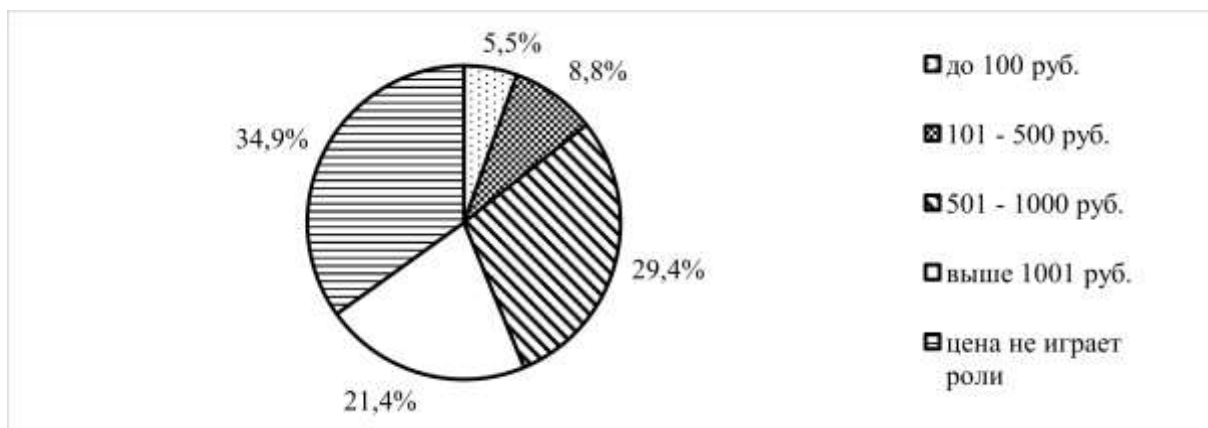


Рисунок 3 – Ценовой диапазон ЛП в отношении количества видимых дефектов

Установлено, что фармацевтические специалисты отдают предпочтение зарубежным производителям (71,4%), также большинство респондентов считает, что врачи чаще назначают импортные ЛП (33,3%) и оригинальные (57,1%) по сравнению с отечественными и дженериками.

В ходе исследования были выявлены предпочтения респондентов относительно лекарственной формы (ЛФ) для внутреннего и наружного применения. Согласно мнению аптечных работников, наиболее популярной лекарственной формой для внутреннего применения среди населения являются таблетки (87,3%), а для наружного применения мази (95,2%)-рисунки 4,5

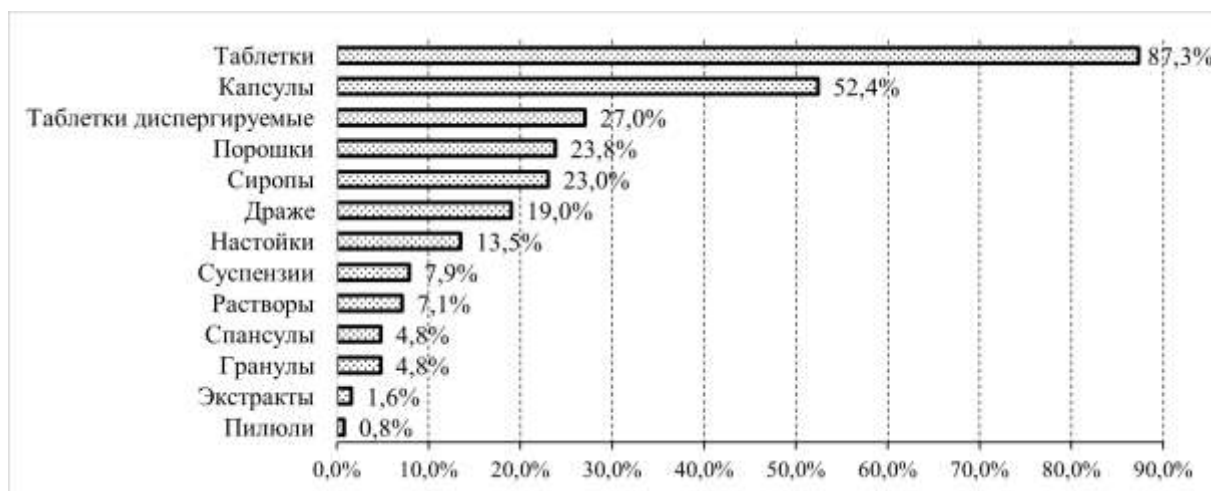


Рисунок 4 - Наиболее востребованная лекарственная форма для внутреннего применения

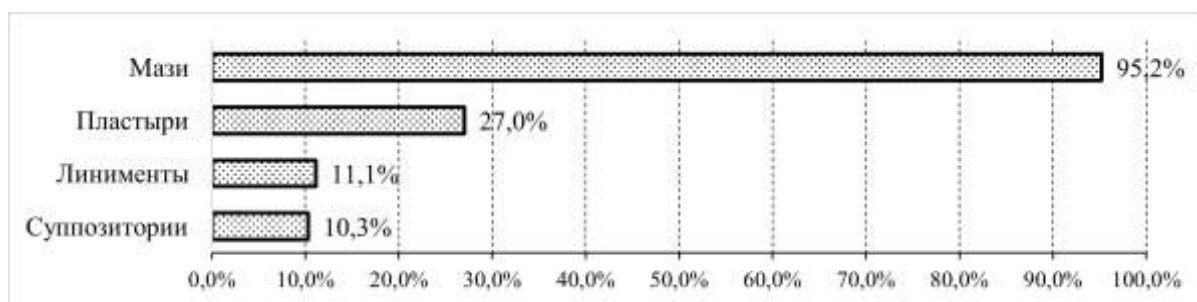


Рисунок 5 - Наиболее востребованная мягкая лекарственная форма

В ходе анкетирования аптечным работникам был задан вопрос о характеристиках ЛП, влияющих на их выбор при рекомендации населению. Установлено, что фармацевтические специалисты предпочитают пролонгированные лекарственные формы (85,7%); лекарственные препараты, которые не зависят от приёма пищи (60,3%); комби препараты, когда в одной таблетке содержится 2-3 лекарственных средства (46,0%); таблетки с разделительной риской (33,3%); таблетки, покрытые оболочкой (29,4%); лекарственные препараты с наличием вторичной упаковки, в которую помещена инструкция (27,9%).

При определении наиболее важных аспектов производства лекарственных средств аптечные работники чаще всего отмечают влияние качества субстанций (95,2%), обученный и ответственный персонал (77,8%), качественное оборудование (69,0%), технологию производства (64,3%), экологию производства (54,8%).

Заключение. В результате проведённого исследования установлено, что большинство фармацевтических специалистов считают, что на качество фармацевтической продукции оказывают наибольшее влияние субстанции, квалифицированный персонал, современное оборудование, технология производства. Однако, по мнению респондентов, необходимо ужесточение законодательства РФ в области обеспечения качества ЛС при производстве и правил надлежащей производственной практики. Основная часть респондентов уверена, что за последние пять лет качество отечественных лекарственных препаратов повысилось, однако, предпочтение отдают чаще оригинальным импортным препаратам, при этом считая, что они, наряду с дорогостоящими, имеют меньше дефектов. Установлено, что фармацевтических специалистов привлекают пролонгированные формы ЛП, независимость употребления лекарства от приёма пищи, наличие разделительной риски на таблетках, комби препараты. Аптечные работники считают, что наиболее востребованы из внутренних лекарственных форм таблетки и капсулы, из наружных мази.

Список литературы

1. Волин А.Ю. Особенности продукта фармацевтической отрасли как инновационного товара/ А.Ю.Волин, М.И.Беркович, З.В.Брагина//Теоретическая экономика.-2020.-№3.-С.85-97.

2. Евстратов А.В. Основные тенденции и перспективы развития фармацевтического рынка в Российской Федерации: монография / А.В. Евстратов. – Волгоград: ВолгГТУ, 2018. – 192 с.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-512-516

УДК 615:37

Внутренний аудит в аптечной организации как средство повышения качества фармацевтической помощи

Михина Л.П., Болдырева Е.В.

E-mail: mihina@zdravgorod.ru

Аптечная сеть ООО «Здоровый Город», ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: В научной статье изучены основные несоответствия в процессах системы качества аптечной организации, влияющих на качество оказания фармацевтической помощи. С целью выявления слабых сторон в деятельности аптечной организации, оценки результативности системы качества был использован внутренний аудит. Внутренний аудит в исследуемой аптечной сети проводится в соответствии с СОП «Инструкция по проведению внутреннего аудита» в соответствии с планом-графиком не реже 1 раза в квартал. С помощью внутреннего аудита можно постоянно улучшать результативность и эффективность процессов СМК и в целом повысить уровень качества фармацевтической помощи пациентам аптечной сети.

Ключевые слова: внутренний аудит, система менеджмента качества, аптечные организации, результативность системы качества.

Введение. Внутренний аудит считается одним из наиболее действенных инструментов, позволяющих выявить возможности повышения результативности системы качества аптечной организации и, тем самым способствующий совершенствованию качеству фармацевтической помощи.

С целью выявления слабых сторон в деятельности аптечной организации, оценки результативности системы качества целесообразно использовать внутренний аудит. Внутренний аудит представляет собой инструмент самоконтроля, направленный на предоставление объективной информации о деятельности аптечной организации, эффективности и результативности функционирования системы качества, и соответственно, качества оказания фармацевтической помощи.

Практическая значимость данного исследования заключается в том, что на основании его результатов возможно улучшение качества оказываемой фармацевтической помощи покупателям аптечной организации.

Цель исследования:

1. Выявить основные несоответствия в процессах системы качества аптечной организации, влияющих на качество оказания фармацевтической помощи.

2. Оценить эффективность проведенных корректирующих мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести анализ несоответствий, выявленных в ходе внутреннего аудита аптечных организаций;

2. Систематизировать полученные результаты;

3. Оценить эффективность корректирующих и предупреждающих мероприятий

Материалы и методы. Материалом исследования послужили результаты внутренних аудитов, проведенных в 2020-2022 гг. в аптечной сети г. Воронежа. Количество аптечных организаций представлено на рисунке 1.

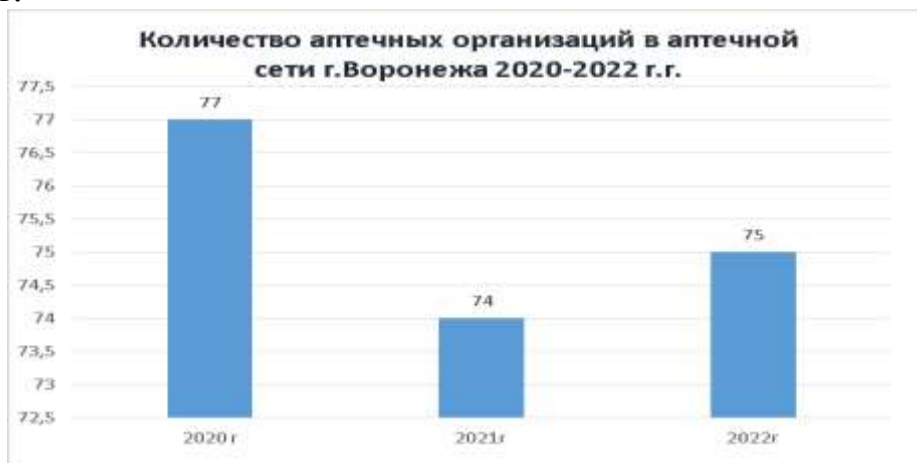


Рисунок 1 - Количество аптечных организаций в аптечной сети за 2020-2022 гг.

Необходимость проведение внутреннего аудита в аптечных организациях определяет приказ МЗ РФ от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», п.61: «Руководитель субъекта розничной торговли должен постоянно повышать результативность системы качества, используя, в том числе результаты внутреннего аудита, анализ данных, корректирующие и предупреждающие действия».

Главный результат, к которому должен приводить внутренний аудит аптечной организации - это устранение несоответствий и определение возможностей для оказания эффективной и качественной фармацевтической помощи.

Результаты и их обсуждение. Внутренний аудит в исследуемой аптечной сети проводится в соответствии с СОП «Инструкция по

проведению внутреннего аудита» в соответствии с планом-графиком не реже 1 раза в квартал (рисунок 2). Проверка проводится по утвержденному чек-листу. Результаты внутреннего аудита оформляются документально заполненным Чек-листом. Меры, предпринимаемые по результатам проведенного внутреннего аудита, также оформляются документально Актом о несоответствиях/замечаниях, выявленных в ходе внутреннего аудита. И далее разрабатывается план корректирующих и предупреждающих мероприятий. Затем проводится внеплановый аудит, с целью установления подтверждения устранения несоответствий.

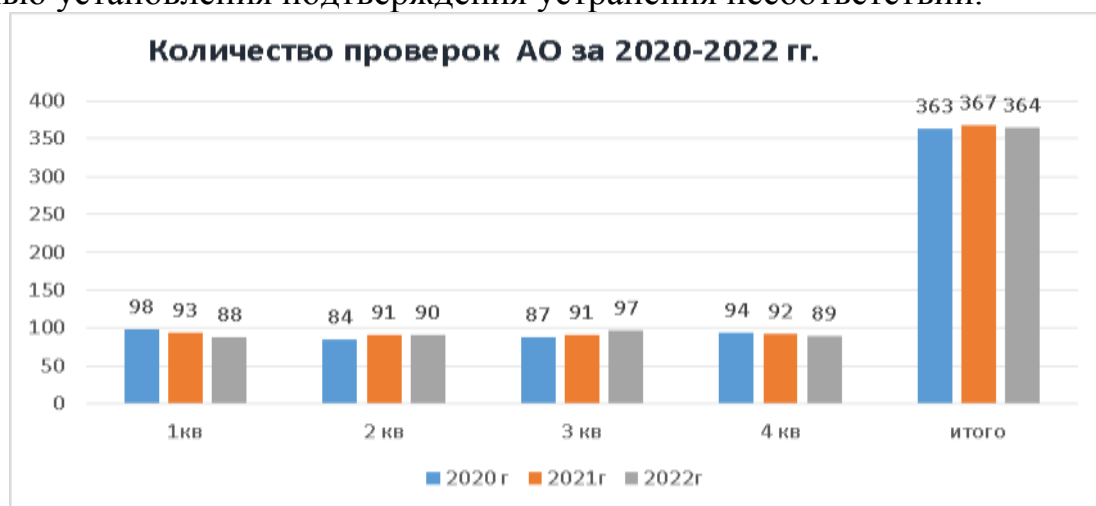


Рисунок 2 – Количество проверок в аптечных организациях за 2020-2022 гг.

Далее оценка результатов внутреннего аудита осуществляется с помощью снижающих и повышающих коэффициентов.

Коэффициент качества фармацевтической помощи определяется в соответствии с методикой: $K_{фп} = 1 - K_{сн} + K_{пов} \cdot 100\%$.

$K_{сн} = n \cdot B$, где n-количество замечаний, B-вес замечания.

$K_{пов} = n \cdot B$, где n-количество поощрений, B-вес поощрения.

Таким образом, если по результатам внутреннего аудита $K_{фп}$ составляет менее 70%, то фармацевтическая помощь оценивается как неудовлетворительная, при $K_{фп}$ равном 70-79% - фармацевтическая помощь удовлетворительная, при $K_{фп}$ составляющем 80-89% фармацевтическая помощь хорошая и при коэффициенте $K_{фп}$ равном 90-100% фармацевтическая помощь высокая (рисунок 3).

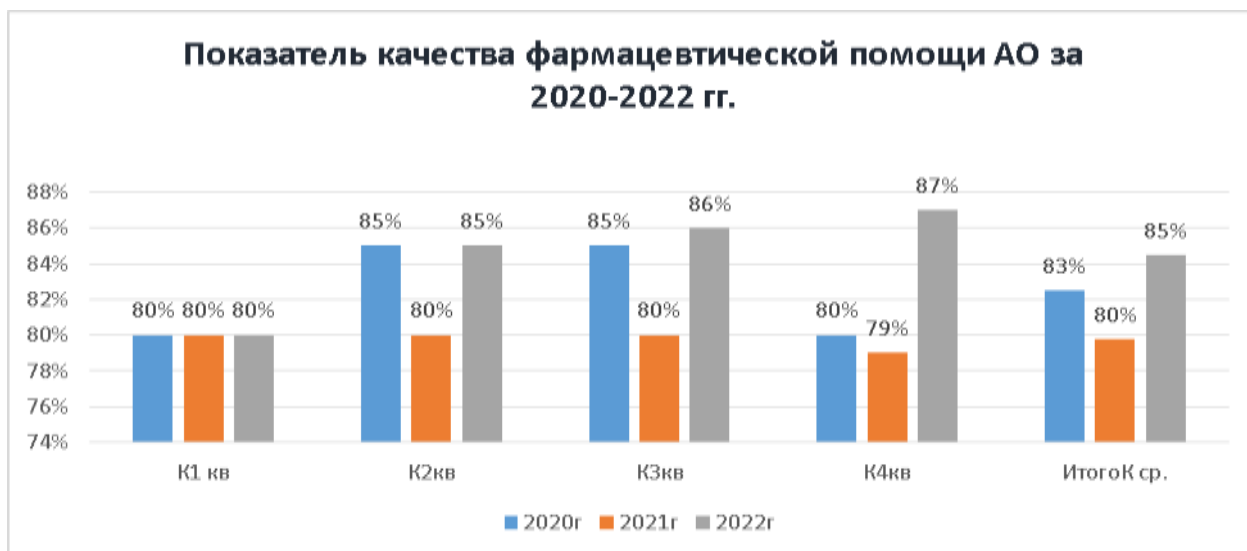


Рисунок 3 – Показатель качества фармацевтической помощи

Установлено, что в 2020г. коэффициент качества фармацевтической помощи Кфп составил 83%, в 2021 году коэффициент качества фармацевтической помощи Кфп равен 80%, в 2022 году он равен 85%.

Заключение.

1. Фармацевтическая помощь, оказываемая покупателям аптечной сети за анализируемый период, хорошая.

2. В 2021 году произошло снижение показателя качества фармацевтической помощи до 80%, но в 2022 году данный коэффициент увеличился до 85%.

3. Внутренний аудит - один из элементов системы контроля в аптечной сети.

4. Руководством аптечной сети и сотрудниками предпринимаются необходимые корректирующие и предупреждающие действия для устранения отклонений и предупреждения их появления.

Таким образом, внутренний аудит важный инструмент для своевременного обнаружения слабых сторон и рисков в Системе менеджмента качества. С помощью внутреннего аудита можно постоянно улучшать результативность и эффективность процессов СМК и в целом повысить уровень качества фармацевтической помощи пациентам аптечной сети. Аптечная сеть повышает результативность Системы менеджмента качества и тем самым, качество оказания фармацевтической помощи.

Список литературы.

1. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н "Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения"

2. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 646н "Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения"

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-516-520

УДК 615.252:614.27

Российский фармацевтический рынок гипогликемических препаратов: состояние, особенности и тенденции развития

Никитин Р.О.¹, Филина И.А.^{1,2}, Вареных Г.В.¹

e-mail: Nikitin_R@bsu.edu.ru, iafilina@yandex.ru, varenykh@bsu.edu.ru

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: целью исследования явилось проведение маркетингового анализа лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа, представленных на российском фармацевтическом рынке. Определены основные особенности и тенденции формирования рынка гипогликемических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, маркетинговый анализ, контент-анализ

Введение. Сахарный диабет является серьезной мировой проблемой XXI века. По данным Международной федерации диабета (IDF) по состоянию на 2021 год свыше 537 млн. человек страдали сахарным диабетом. Это означает, что каждый десятый человек в мире в возрасте 20-79 лет имеет данное заболевание. Цифры распространенности и заболеваемости в мире, в том числе и в России, продолжают стремительно расти.

Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом в России на 1 января 2023 года число диабетических больных превысило 4,96 млн. человек (что составляет более 3,31% населения России), из них: СД 1 типа страдают — 277,1 тыс. человек (5,58%), а СД 2 типа — 4,58 млн. человек (92,33%) [1].

Специфика сахарного диабета заключается в постоянном применении больным назначенных препаратов, особенно это касается больных, находящихся на инсулинотерапии. Ввиду геополитических изменений, экономического давления на Россию в последние годы наблюдается изменение национального ассортимента антидиабетических препаратов. Стремительное обновление ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) для лечения сахарного диабета, подбор индивидуальной лекарственной терапии подталкивает исследователей к проведению маркетингового

анализа с целью обновления и систематизации данных о состоянии российского фармацевтического рынка (РФР) антидиабетических препаратов.

Цель исследования – проведение маркетингового анализа российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета 2-го типа, определение основных тенденций формирования рынка.

Материалы и методы. В ходе проведения исследования в качестве источников выступили Государственный реестр лекарственных средств (2023), Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России (2023), Справочник Машковского. Лекарственные средства. 16-е издание (2021). Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2023 год. В рамках работы применены контент-анализ, структурно-логический и графический анализы, метод группировки. Обработка полученных данных и результатов исследования осуществлена с помощью программ Microsoft Word, Excel.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией гипогликемические препараты относят к двум группам: А10 «Препараты для лечения сахарного диабета», в которую входят две основные подгруппы А10А «Инсулины и их аналоги» и А10В «Гипогликемические препараты, кроме инсулинов», а также Н 04 «Гормоны поджелудочной железы» подгруппы Н04А «Гормоны, расщепляющие гликоген» с единственным препаратом по МНН Глюкагоном.

На основании полученных данных на август 2023 года российский фармацевтический рынок гипогликемических препаратов представлен 37 основными международными непатентованными наименованиями (МНН) 584 лекарственных препаратов (ЛП) 209 торговых наименований (ТН) в рамках 248 регистрационных удостоверений (РУ) (табл.1.). Лидирующее положение на рынке занимают препараты подгруппы А10ВВ «Производные сульфонилмочевины» (35 ТН, 50 РУ) и А10ВА «Бигуаниды» (30 ТН, 48 РУ). По МНН абсолютным лидером является «Метформин» 165 ЛП (28,25%) в 30 ТН.

За последние 5 лет получено 124 регистрационных удостоверения на 106 торговых наименований (303 ЛП). Индекс обновления российского ассортимента гипогликемических ЛП, зарегистрированных за пятилетний период, составил 0,52. Это указывает на высокие темпы регистрации новых препаратов, преимущественно отечественного производства.

Препараты для лечения сахарного диабета 2-го типа на РФР представлены 14 лекарственными формами (ЛФ). Наиболее распространенными являются таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 66 ТН (251 ЛП), таблетки – 42 ТН (117 ЛП). Из инъекционных ЛФ

лидируют суспензии для подкожного введения – 30 ТН (42 ЛП), растворы для подкожного введения – 22 ТН (41 ЛП). Доля таблетированных форм составляет 78,94%.

Таблица 1 – Номенклатура противодиабетических лекарственных препаратов в соответствии с АТХ-классификацией с указанием количества препаратов, представленных на РФР

Группа по АТХ	Наименование группы	МНН	Кол-во ЛП	Кол-во ТН
A10AB	Инсулины и их аналоги короткого действия	инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	20	13
		инсулин глужизин	2	1
		инсулин лизпро	8	5
		инсулин аспарт	12	5
A10AC	Инсулины и их аналоги средней продолжительности действия	инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	21	14
A10AD	Инсулины для инъекций и их аналоги средней продолжительности или длительного действия в комбинации с инсулинами короткого действия	инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	9	8
		инсулин аспарт двухфазный	9	5
		инсулин деглудек + инсулин аспарт	2	1
		инсулин лизпро двухфазный	3	3
A10AE	Инсулины для инъекций и их аналоги длительного действия	инсулин гларгин	14	8
		инсулин детемир	8	2
		инсулин деглюдек	4	1
		инсулин гларгин + ликсисенатид	2	1
		инсулин деглудек + лираглутид	1	1
A10BA	Бигуаниды	метформин	165	30
A10BB	Производные сульфонилмочевины	глибенкламид	22	7
		гликвидон	4	2
		гликлазид	32	16
		глимепирид	46	10
A10BD	Комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины	вилдаглиптин + метформин	20	4
		глимепирид + метформин	3	2
		метформин + ситаглиптин	19	6
		алоглиптин + метформин	9	2
		глибенкламид + метформин	18	9
		линаглиптин + эмпаглифлозин	2	1
		гликлазид + метформин	1	1
		алоглиптин + пиоглитазон	2	1
	дапаглифлозин + метформин	2	1	

Группа по АТХ	Наименование группы	МНН	Кол-во ЛП	Кол-во ТН
		метформин + эмпаглифлозин	12	1
		метформин + саксаглиптин	3	1
		дапаглифлозин + саксаглиптин	1	1
		гозоглиптин + метформин	4	1
A10BG	Тиазолидинедионы	пиоглитазон	5	3
A10BH	Ингибиторы дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4)	вилдаглиптин	12	8
		ситаглиптин	30	8
		алоглиптин	2	1
		гемиглиптин	1	1
		саксаглиптин	2	1
		гозоглиптин	4	1
		линаглиптин	2	1
		эвоглиптин	2	1
A10BJ	Аналоги рецепторов глюкоганоподобного пептида-1 (ГПП-1)	эксенатид	1	1
		семаглутид	4	2
		лираглутид	2	2
		дулаглютид	2	1
A10BK	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2)	дапаглифлозин	15	5
		эмпаглифлозин	4	1
		эртуглифлозин	2	1
		ипраглифлозин	1	1
A10BX	Прочие гипогликемические препараты	репаглинид	8	3
		канаглифлозин	2	1
		антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина аффино очищенные	1	1
H04AA	Гормоны, расщепляющие гликоген	Глюкагон	2	1
		Итого	584	209

Доля препаратов для инъекционного введения составила 21,06%. Из 123 лекарственных препаратов для парентерального введения лишь 44 ЛП (35,77%) производятся на территории России. Основными экспортёрами препаратов инсулина являются Франция 20 ЛП (16,26%) и Дания – 18 ЛП (14,63 %).

В общем объеме таблетированных и инъекционных лекарственных форм преобладают монокомпонентные лекарственные препараты. Доля монокомпонентных ЛП – 83,22% (486 ЛП), комбинированных – 26,78% (98 ЛП).

В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) включены 30 МНН антидиабетических препаратов (66 %) 150 торговых наименований (71,7%). Стоит отметить, что в России производится 258 ЛП (44,18%) 151 торгового наименования (72,25%). При

этом в Перечень ЖНВЛП не включен ни один комбинированный препарат.

Анализ ассортимента гипогликемических ЛП по географическому признаку показал, что российские фармацевтические предприятия являются держателями 148 регистрационных удостоверений (59,68%) для 327 лекарственных препаратов (55,99%). При этом по 32 регистрационным удостоверениям (12,9 %), держателями которых являются зарубежные страны, такие как Венгрия, Германия, Франция, Дания, Словения и др., производятся 52 ЛП (8,9%) на предприятиях, локализованных на территории России.

Заключение. Проведенный маркетинговый анализ ассортимента гипогликемических средств показал, что рынок данных ЛП активно обновляется. На РФР представлены преимущественно монокомпонентные препараты отечественного производства в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. На национальном фармацевтическом рынке наиболее распространены препараты производных бигуанидов с МНН Метформин. Установлено, что большинство (348 ЛП, 59,6 %) ассортимента гипогликемических препаратов на российском фармацевтическом рынке представлены отечественными производителями, а основными экспортёрами являются Германия, Дания, Франция, в последние годы активно внедряются ЛП индийских производителей. В ходе проведённого исследования была отмечена тенденция к увеличению числа препаратов, произведенных в России, однако установлено, что наша страна не в полной мере обеспечивает себя средствами из Перечня ЖНВЛП. Необходимо принимать действенные меры по стимулированию производства ЖНВЛП отечественными производителями для достижения лекарственной независимости.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123.

2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи" (в ред. от 23.12.2021 N 3781-р, от 24.12.2022 N 4173-р).

Оценка социально – экономической доступности вакцинации для населения Курской области

Ноздрачева Т.Е., Овод А.И.

e-mail: udakova.99@mail.ru

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось определение социально-экономической доступности вакцинации для населения Курской области на основании показателей адекватности платежеспособности населения и доступности, что позволит определить возможность финансовой разгрузки бюджета Курской области.

Ключевые слова: вакцинация, платежеспособность, экономическая доступность, вакцины, медицина.

Введение. На данный момент вакцинопрофилактика – это приоритетное направление деятельности системы здравоохранения. Иммунизация населения финансируется средствами федерального бюджета, бюджета региона и фонда обязательного медицинского страхования, следовательно, финансовая нагрузка на бюджет государства значительная [1]. Многие иммунобиологические препараты имеют невысокую стоимость и могут быть куплены непосредственно иммунизируемыми лицами или их представителями.

Цель исследования – определение возможности финансовой разгрузки бюджета региона в области вакцинопрофилактики населения.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были использованы цены на вакцины в регионе, а также заработная плата населения за исследуемый период. С использованием экономико-статистического метода были рассчитаны показатели адекватности платежеспособности населения, а также социально-экономической доступности.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе был рассчитан коэффициент адекватности платежеспособности населения (Ca.s). Он характеризует в динамике соотношение между ценой ЛП и платежеспособностью населения и позволяет оценить финансовую доступность препаратов для пациентов [2]. Чем ниже данный показатель, тем выше доступность препарата. Если показатель Ca.s менее 5%, то препарата высокодоступный, если Ca.s от 5 до 15%, то среднедоступный, если же данный показатель более 15%, то препарат малодоступный [3].

В результате расчетов определено, что к высокодоступным вакцинам (76,2%) относятся 10 моновакцин: вакцины против гепатита В – вакцина

гепатита В РД, Регевак; против туберкулеза – БЦЖ, БЦЖ-М; против дифтерии – АД-М-анатоксин; столбняка – АС-анатоксин; полиомиелита – БиВак-полио; кори – вакцина коревая КЖ; краснухи – вакцина против краснухи КЖА; гриппа – СОВИГРИПП. Среди комбинированных медицинских иммунобиологических препаратов высокодоступными считаются 6 вакцин: вакцина против дифтерии, гепатита В, столбняка – Бубо-М; столбняка, дифтерии – АДС- и АДС-М-анатоксины; против дифтерии, столбняка и коклюша – АКДС-вакцина; комбинация АКДС-вакцины и антигена гепатита В – АКДС-Геп В; паротита, кори – вакцина паротитно – коревая КЖ.

К среднедоступным (14,3%) можно отнести 3 вакцины: вакцину против пневмококка Превенар; полиомиелита – Полимикс; против дифтерии, Haemophilus Influenzae B, коклюша, полиомиелита и столбняка Пентаксим.

К малодоступным (9,5%) относится вакцина против гриппа Ультрикс и комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка и коклюша – Адасель (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 – Группировка препаратов на основе коэффициента адекватности платежеспособности населения

Границы по показателю Ca.s	Количество вакцин	Доля, %
I группа (высокий уровень доступности) Ca.s <5%	16	76,2
II группа (средний уровень доступности) 6 < Ca.s <15%	3	14,3
III группа (низкий уровень доступности) Ca.s >15%	2	9,5
Итого	21	100

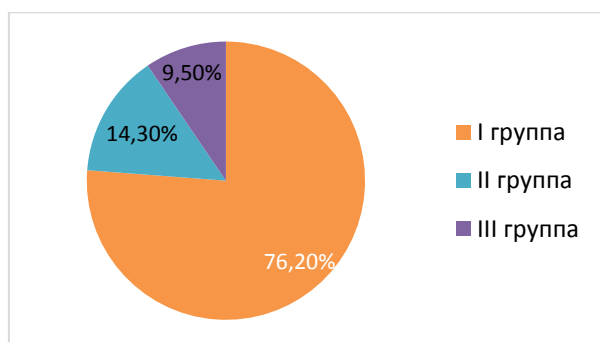


Рисунок 1 – Группировка препаратов на основе коэффициента адекватности платежеспособности населения, %

Данную информацию подтверждают расчеты показателя социально-экономической доступности ЛП, который дает нам возможность охарактеризовать социально – экономическую доступность исследуемых вакцин [4]. Для достижения гарантированной государством доступности

препаратов, показатель должен быть больше или равен единице [5]. Для его расчета учитывалась средняя заработная плата по региону за исследуемый период (по данным Росстата за 2022 г.), которая составила 40251 руб., предыдущий период (по данным Росстата за 2021 г.) – 35805 руб., а также минимальная заработная плата по состоянию на декабрь 2022 г. – 23980 руб. Результаты расчета доступности показали, что абсолютно все вакцины на фармацевтическом рынке Курской области могут быть доступны населению, что является результатом увеличения размера минимальной заработной платы и приближением ее к прожиточному минимуму.

Заключение. Полученные результаты анализа показывают нам положительную тенденцию в увеличении доступности вакцин для пациентов в Курской области, что связано с улучшением качества жизни, увеличением минимального размера оплаты и прожиточного минимума. Данный факт нам свидетельствует о том, что в настоящее время существует возможность разгрузки государственного бюджета и приобретения некоторых вакцин пациентами самостоятельно, что также даст возможность вакцинируемым самостоятельно выбирать иммунобиологический препарат.

Список литературы

1. Общественное здоровье и здравоохранение: учеб. для студентов / под ред. В. А. Миняева, Н. И. Вишнякова. – 6-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 656 с.
2. Об использовании комбинированных вакцин Бубо-М и Бубо-Кок в Национальном календаре профилактических прививок / И.В. Фельдблюм, К.А. Субботина, Н.И. Маркович и др. // Медицинский совет. –2017. –№4. – С.94-98.
3. Мкртычева, К.Б Социально-медицинский аспект проблемы вакцинопрофилактики населения / К.Б. Мкртычева, В.В Фриева // Экономические и гуманитарные исследования регионов. - 2019 - С. 97-100.
4. Загней, Е. В. Итоги реализации приоритетного национального проекта "Здоровье" по направлению: "иммунизация населения в рамках национального календаря профилактических прививок" / Е. В. Загней, В. М. Воронок // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – № 1-2(41-42). – С. 130-131.
5. Учайкин, В. Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2018. – 400 с.

**Анализ ассортимента мочегонных фитопрепаратов в аптеках города
Орла**

Позднякова Т.А., Цыганов В.С.

e-mail: pozdnyakova.tatyana.72@mail.ru

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С.
Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской
Федерации

Аннотация: Целью исследования явилось изучение ассортимента мочегонных фитопрепаратов, представленных в аптеках г. Орла, для установления степени удовлетворенности спроса и рекомендаций по совершенствованию товарных запасов аптек с целью улучшения качества лекарственного обеспечения населения.

Ключевые слова: мочегонные препараты, синтетические средства, фитопрепараты, анализ ассортимента.

Введение. В наш век высоких технологий, скоростного ритма жизни и желания людей успеть как можно больше всего сделать, нагрузка на организм все возрастает и возрастает. Добавим к этому практически постоянный эмоциональный стресс из-за нестабильности и неуверенности в завтрашнем дне и мы получим очень грустную картину при оценке перспектив сохранить здоровье и продлить активный период жизни. Большинство населения земного шара имеют хронические заболевания и вынуждены постоянно или периодически принимать лекарственные препараты, многие из которых являются чужеродными для организма и, следовательно, имеют побочное действие. Синтетические лекарственные вещества обычно действуют быстрее и при краткосрочном использовании дают более выраженный эффект, чем их природные аналоги. Однако у них больше противопоказаний, чаще и сильнее выражено нежелательное побочное действие, поэтому при хроническом течении заболевания более рациональным является использование фитопрепаратов. Природные лекарства, как правило, хорошо переносятся пациентами, не оказывают нежелательного побочного действия, их можно применять длительное время и это не приведет к развитию гиповитаминоза и дисбактериоза. Они хорошо сочетаются как между собой, так и в комбинации с другими методами лечения, могут комплексно воздействовать на различные органы и системы, что позволяет одновременно лечить сопутствующие заболевания [1, 2, 3].

Перспективным является использование фитосредств при разнообразных урологических заболеваниях. Ценность фитотерапии в урологии и нефрологии заключается в широте терапевтического действия

фитопрепаратов, поскольку их богатый химический состав определяет воздействие на различные патогенетические механизмы: часто можно обойтись одним растительным лекарственным средством вместо нескольких химиотерапевтических. Ассортимент препаратов на основе лекарственных растений в аптечных учреждениях, как правило, достаточно разнообразный, однако не всегда представлен в полном объеме, хотя все большее число урологических больных, особенно с хроническим течением заболевания, предпочитают фитотерапию [4, 5].

Поэтому основной целью нашего исследования было проанализировать ассортимент мочегонных фитопрепаратов, представленных в аптеках г. Орла, для установления степени удовлетворенности спроса и дать рекомендации по совершенствованию товарных запасов аптеки с целью улучшения качества лекарственного обеспечения населения.

Материалы и методы. При проведении анализа нами была использована методика совмещенного двухфакторного ABC- и XYZ-анализов. Был изучен ассортимент мочегонных препаратов в десяти аптеках города Орла за период с 2020 по 2022 годы по различным показателям, анализ проводился параллельно для препаратов растительного и синтетического происхождения [6, 7].

Результаты и их обсуждение. Проведенный мониторинг ассортимента мочегонных препаратов позволил установить, что в анализируемых аптечных учреждениях изучаемая фармакологическая группа представлена в целом достаточно широко, при этом препаратов природного происхождения немного больше, чем синтетических препаратов. Их доля составляет 52% от всего аптечного ассортимента мочегонных препаратов, при этом анализ количества форм выпуска, с учетом различных дозировок и производителей показал, что по этому показателю лидируют средства синтетического происхождения (рисунок 1, таблица 1).

Следующим показателем для маркетингового исследования стала структура товарных запасов фитопрепаратов в ассортименте аптеки. Было установлено, что наибольший процент в нем составляют такие препараты, как Фитолизин, Уролесан, Канефрон Н и Леспефлан (по 8%), остальные фитопрепараты занимают по 4 % (рисунок 2).

При анализе ассортимента фитопрепаратов в зависимости от страны-производителя было установлено, что за исследуемый период в ассортименте аптек преобладают препараты отечественных производителей, их доля составляет 50% (рисунок 4).

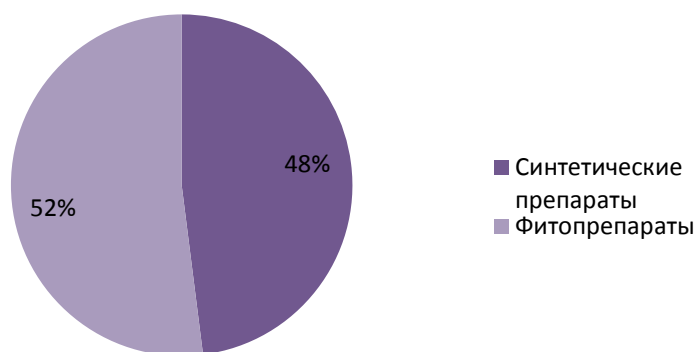


Рис. 1. Структура аптечного ассортимента диуретиков по источнику происхождения, %

Таблица 1. Анализ ассортимента форм выпуска мочегонных препаратов.

Синтетические препараты		Форма выпуска		Фитопрепараты		Форма выпуска	
1.	Гидрохлортиазид	1	4%	1.	Цистон	1	4%
2.	Индапамид	3	12%	2.	Нефростен	1	4%
3.	Клопамид	1	4%	3.	Марены красильной экстракт	1	4%
4.	Торасемид	2	8%	4.	Элекасол	1	4%
5.	Спиронолактон	3	12%	5.	Канефрон Н	2	8%
6.	Фуросемид	2	8%	6.	Фитолизин	2	8%
	Всего	12	48%	7.	Уролесан	2	8%
				8.	Бруснивер	1	4%
				9.	Леспефлан	2	8%
					Всего	13	52%

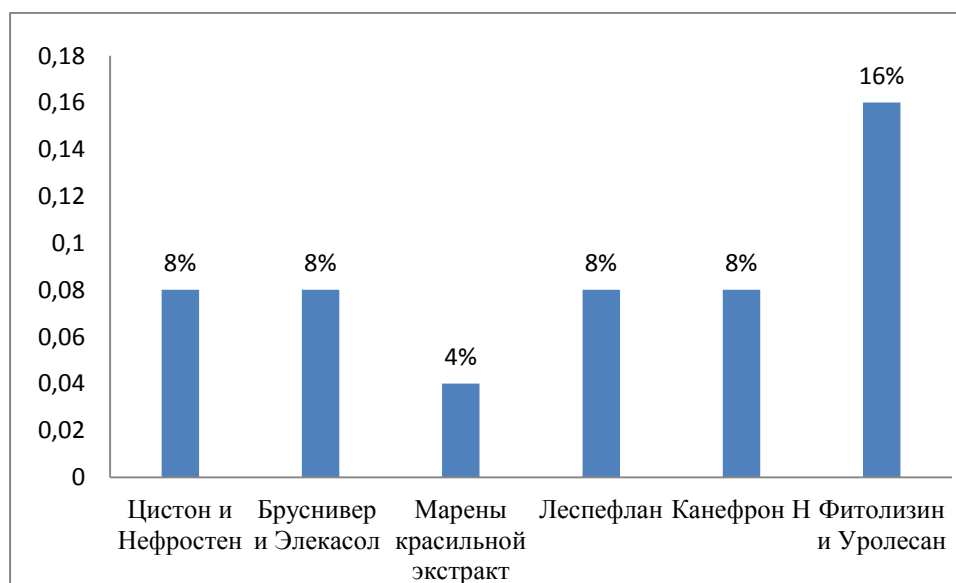


Рис. 2. Анализ товарных запасов фитопрепаратов в ассортименте аптеки

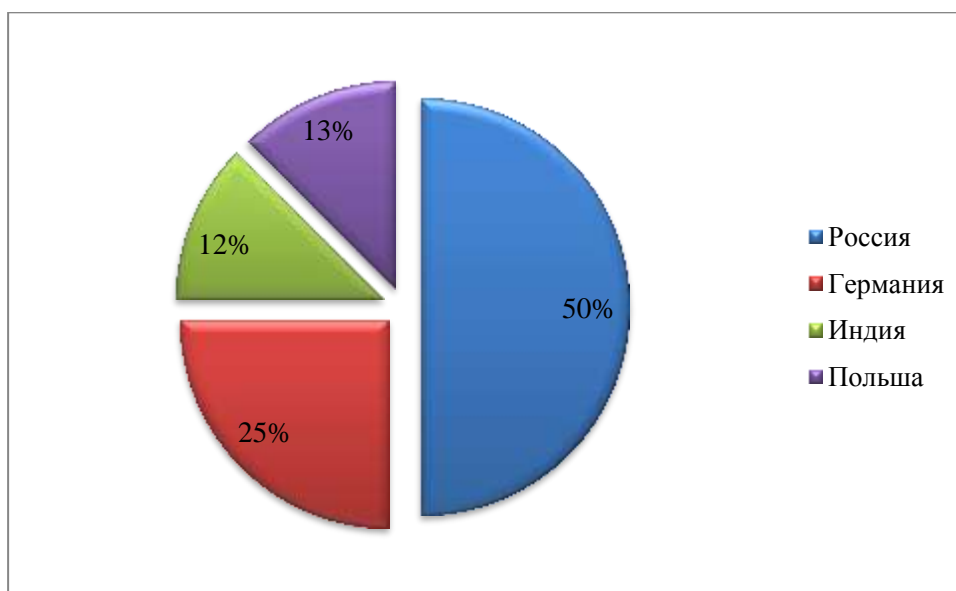


Рис. 3. Анализ ассортимента мочегонных фитопрепаратов в зависимости от страны-производителя

Также для полноты эксперимента нами был проведен опрос среди посетителей аптеки, с целью выяснить, какую группу лекарственных препаратов они предпочитают в качестве диуретиков: фитопрепараты или синтетические. В результате опроса стало понятно, что у каждого посетителя есть определенные причины для покупки «своего» средства, в целом же в качестве лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний мочеполовой системы предпочтение отдается растительным лекарственным препаратам (36%), но с целью диуретического эффекта в комплексе с антигипертензивными средствами более часто используют препараты синтетического происхождения (64%).

Заключение. Проведенные исследования показали, что мочегонные фитопрепараты пользуются широким спросом среди посетителей аптек, их ассортимент представлен достаточно широко, поэтому для поддержания стабильного положения рекомендуется сохранить и немного расширить ассортимент товарных запасов диуретиков на основе лекарственных растительных препаратов, как группу с наименьшим числом побочных эффектов, а также постоянно иметь неснижаемый запас популярных фитопрепаратов.

Список литературы

1. Демидова, О.А. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клиничко - фармакологические аспекты / Демидова О.А., Архипов В.В., Журавлева М.В., Александрова Т.В., Александров А.А. // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2020. - № 8. - С. 165-177.

2. Самбукова, Т.В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Шабанов

П.Д. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2017. - № 2. - С. 56-63.

3. Попов, И.В. Маркетинговые и экологические исследования важные направления в развитии отечественного производства фитопрепаратов / Попов И.В., Попова О.И. // Известия Самарского научного центра. - 2010. - № 1-8. - С. 2091-2093.

4. Вошула, В.И. Фитотерапия в лечении и профилактике заболеваний органов мочевой системы / Вошула В.И., Гапоненко А.Д. // Медицинские новости. - 2013. - № 8. - С.43-45.

5. Долженко, Е.С. Фитотерапия в лечении инфекции мочевыводящих путей / Долженко Е.С., Косицина Е.К. // International scientific review. - 2019. - № LX. - С. 77-79.

6. Афанасьева, Т.Г. Основные маркетинговые тенденции формирования ассортимента лекарственных средств растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке / Афанасьева Т.Г., Дремова Н.Б. // Актуальные проблемы медицины. - 2012. - № 10. - С.88-91.

7. Иванов, В.В. Фармакоэкономическая эффективность фитотерапии в комплексном лечении пиелонефрита / Иванов В.В., Саганов В.П. // Acta Biomedica Scientifica. - 2015. - № 2. - С.12-14.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-528-533

УДК 615.1:614.27

Фармацевтическая отрасль: анализ потребления и оптимизация обеспечения населения лекарственными средствами на региональном уровне

Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Кондратова Д.В., Цыганов В.С.
e-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

ФГБОУ ВО Орловский государственный
университет имени И. С. ТУРГЕНЕВА

Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова г. Москва

Аннотация: В июле 2023 года распоряжением Правительства РФ №1495-р была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности «Фарма-2030» — карта стратегического развития фармацевтической отрасли, а система здравоохранения – главный адресат всей деятельности этой отрасли. Целью исследования являлось изучение потребления и оптимизации механизмов обеспечения населения лекарственными средствами на региональном уровне, на примере Орловской области.

Ключевые слова: фармацевтическая отрасль, анализ потребления, лекарственное средство, товарооборот, интерактивная карта

Введение. Анализ потребления и обеспечения населения лекарственными средствами требует более глубоких исследований и изучения деталей отдельных округов и регионов нашей страны. Каждый субъект Российской Федерации обладает уникальными количественными и качественными характеристиками. Изучение каждого отдельного региона обеспечивает формирование полной экономической картины оптимизации обеспечения населения лекарственными средствами.

Наращивая производство лекарственных препаратов в стране для внутреннего потребления, необходимо четко понимать какие лекарства нужны, в каком объеме и прогнозировать срок их надобности. Конкретный расчет потребности – залог правильной стратегии для каждого производителя и гарантии для максимального удовлетворения аптечных заявок в адрес дистрибуторов, бездефектурного обеспечения дистрибуторских заказов фармацевтическими производителями.

Локализация производства лекарственных средств на местной территории является одним из важных моментов в развитии российской фармацевтической промышленности, поскольку напрямую влияет на безопасность и доступность лекарственных средств в стране, а также способствует более полному обеспечению населения качественными медикаментами [1].

Цель исследования – анализ потребления и оптимизация обеспечения населения лекарственными средствами Орловской области.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выступали информационные материалы Федеральной службы государственной статистики, а также расчетные данные компании Dsm Group. Сбор информации проводился посредством контент-анализа. В процессе систематизации полученной информации применялись как теоретические (анализ, синтез, аналогия, обобщение), так и математические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Нами было проведено региональное исследование рынка, главного показателя обращения ЛП – товарооборота ЛП. Товарооборот напрямую зависит от региональной наценки, количества аптечной организации и численности определенной территории населения. Согласно данным Росстата численность Орловской области на момент 2022 года составила 714094 человек, около 2/3 – это городское население (таблица 1).

Таблица 1 – Численность населения Центрального Федерального округа на 2022 г.

Субъекты РФ	Численность (чел)
Белгородская область	1531917
Брянская область	1168771

Субъекты РФ	Численность (чел)
Владимирская область	1323659
Воронежская область	2287678
Ивановская область	976918
Калужская область	1012844
Костромская область	620776
Курская область	1083584
Липецкая область	1113680
Московская область	7768878
Орловская область	714094
Рязанская область	1085152
Смоленская область	909856
Тамбовская область	980984
Тверская область	1230190
Тульская область	1432570
Ярославская область	1227383
г. Москва	12635466

По данным маркетинговой компании Dsm Group в среднем потребление ЛП на одного человека в месяц в Орловской области в государственном и коммерческом секторах соответственно равны 4529,9 руб. и 902,7 руб.

Объём реализации ЛП государственного сектора аптечных организаций в месяц на территории Орловской области составляет 3 млрд 234 млн 817 тыс. руб., тогда как в коммерческом секторе объём реализации составляет более 644 млн руб. (644 612 654 руб.)

Согласно данным Росстата население Орловской области за 2022 год можно представить в виде таблицы (таблица 2).

Таблица 2 – Соответствие численности и объемов потребления ЛП в Орловской области за 2022 год

№ п/п	Названия городов	Численность	Объемы товарооборота	№ п/п	Названия ПГТ	Численность	Объемы товарооборота
1.	г Орёл	29817	276 488	1	пгт Знаменка	1087	10 086 95,8
	Орловский	67908	62 969 73		Знаменский р-н	9738	9 029 852,6
2.	г Ливны	46779	43 377 23	2	пгт Нарышкино	1046	9 707 694,3
	Ливенский	28750	26 659		Урицкий р-н	9088	8 427 120,6
3.	г Мценск	35534	32 949 96	3	пгт Верховье	6767	6 274 903,7
	Мценский р-	16627	15 417 88		Верховский р-н	7705	7 144 692
4.	г Болхов	10435	9 676 166,	4	пгт Кромы	6722	6 233 176,1
	Болховский р-н	5512	5 111 167		Кромской р-он	1336 6	12394024
5.	г Дмитровск	4880	4 525 126,	5	пгт Змиёвка	5479	5 080
	Дмитровски	4663	4 323 906		Свердловский р-н	8788	8 148 936,6

6.	г Мало-архангельск	3066	2 843 040,48	6	пгт Колпна	5432	5 036 984,96
	Малоархангельский р-н	6149	5 701 844,72		Колпнянский р-он	6548	6 071 829,44
7.	г Новосиль	3062	2 839 331,	7	пгт Глазуновка	5118	4 745 819,0
8.	Новосильски	4047	3 752 702,		Глазуновский р-н	6278	5 821 463,8
				8	пгт Залегощь	4782	4 434 252,9
					Залегощенский р-н	8590	7 965 335,2
				9	пгт Покровское	4068	3 772 175,0
					Покровский р-н	8629	8 001 499,1
				10	пгт Хомутово	3961	3 672 956,0
					Новодеревеньковс	4978	4 615 999,8
				11	пгт Долгое	3853	3 572 809,8
					Должанский р-н	5803	5 381 005,8
				12	пгт Хотынец	3820	3 542 209,6
					Хотынецкий р-н	5418	5 024 003,0
				13	пгт Шаблыкино	2754	2 553 729,1
					Шаблыкинский р-н	3722	3 451 336,1
				14	Краснозоренский	5051	4 683 691,2
				15	Корсаковский р-н	3812	3 534 791,3
				16	Сосковский р-н	4898	4 541 817,4
				17	Троснянский р-н	8251	7 650 987,2
				18	Знаменский р-н	4283	3 971 540,2

Так как наибольшая доля аптечных организаций Орловской области приходится на коммерческий сектор, мы проанализировали объемы потребления ЛП населением Орловской области в этом секторе.

В среднем каждый житель Орловской области в месяц тратит на покупку лекарственных препаратов 927,28 руб. Наибольший товароборот наблюдается в г. Орёл – более 276 млн руб. в месяц, в следствие его численности и максимального сосредоточения аптек. Численность аптечных организаций на территории города Орла насчитывает 304 из 379 по Орловской области. Далее расположились г. Ливны и г. Мценск, 43 377 231,1 руб. и 32 949 967,5 руб. соответственно. Наименьший товароборот наблюдается в г. Новосиль - 2 839 331,36 руб., пгт. Шаблыкино 2 553 729,12 руб. и г. Малоархангельск - 2 843 040,48 руб..

На основании данных исследования мы составили интерактивную карту потребления ЛП Орловской области (рисунок 1).

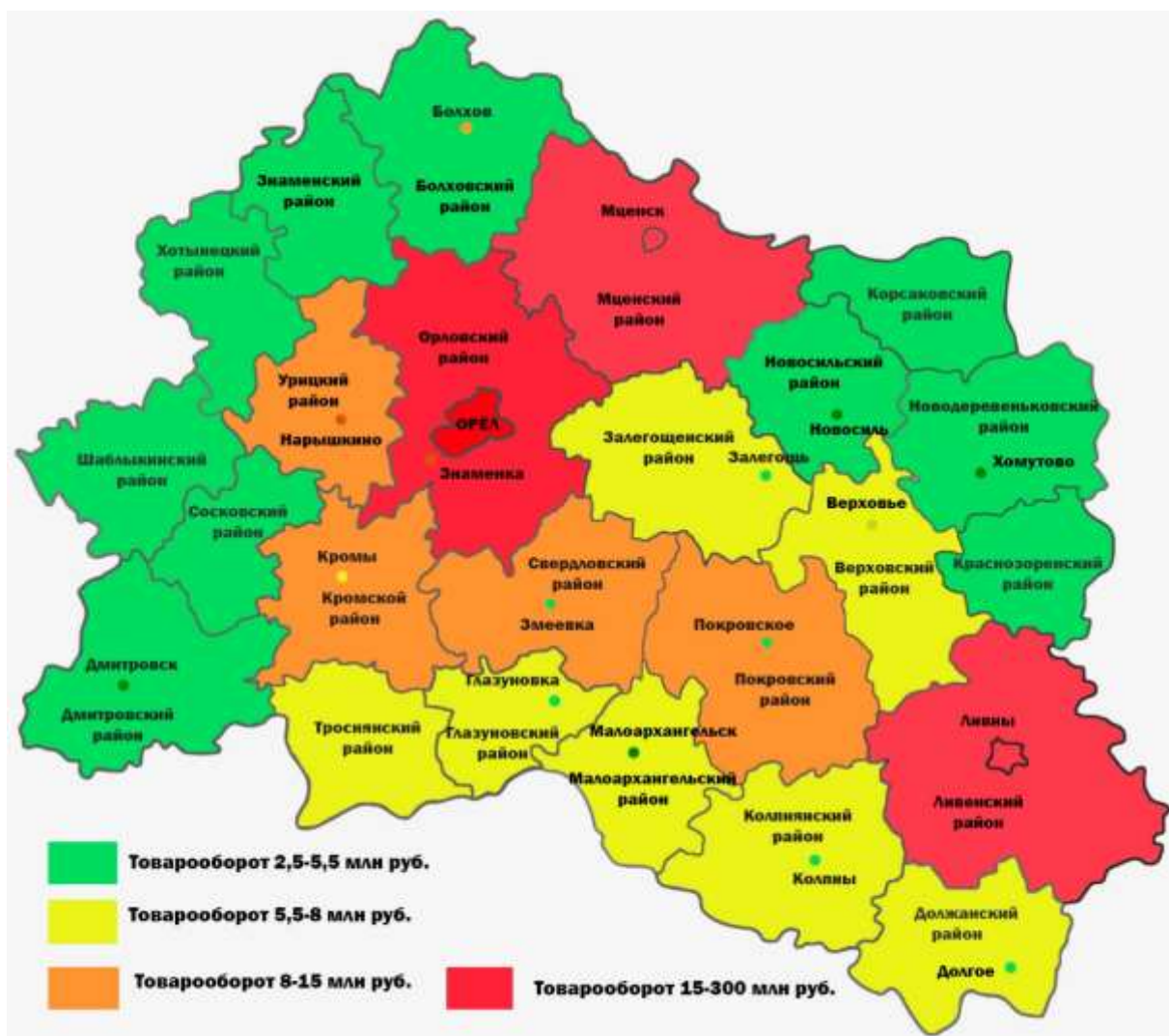


Рисунок 1 - Интерактивная карта уровня потребления ЛП по совокупному товарообороту в коммерческом секторе аптечных организаций

Структура товарооборота, прежде всего, обусловлена сосредоточением населения в населенных пунктах. В удаленных районных центрах товарооборот обусловлен, прежде всего, за счет сельского населения, районные центры отличаются более низким товарооборотом. Самый низкий районный товарооборот наблюдается в Дмитровском, Сосковском, Шаблыкинском, Хотынецком, Знаменском, Болховском, Новосильском, Корсаковском, Новодеревеньковском, Краснозоренском районах, во всех в них как и в их районных центрах товарооборот составил менее 5,5 млн. руб. в месяц, исключением из правил является районный центр Болховского района – г. Болхов где выручка в месяц составляет порядка 9,6 млн. руб.

Заключение. Интерактивная карта уровня потребления лекарственных препаратов на региональном уровне может быть использована для методик прогнозирования востребованности лекарств и предупреждения дефектуры. Для результативного выполнения задач стратегии «Фармы-2030», как примером может служить составление баланса потребностей лекарственного обеспечения и существующего производства препаратов. И первым этапом для составления этого баланса должна служить интерактивная карта уровня потребления лекарственных препаратов на региональном уровне, как один из элементов достижения цели стратегии «Фарма-2030» – национального лекарственного суверенитета и максимальной доступности фармакотерапии для населения.

Список литературы

1. Кондратова Д.В. Механизмы «мобилизационной экономики» фармацевтической отрасли в обеспечении регионального развития / Сизова И.Ю., Самощенко И.Ф., Цыганов В.С. // Конкурентоспособность в глобальном мире: экономика, наука, технологии». – 2023 – N 4 – С. 368-374.
2. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики РФ. [Электронный ресурс] – URL: <http://www.gks.ru>
3. Официальный сайт DSM Group РФ. [Электронный ресурс] – URL: <https://dsmviewer.ru/AP.aspx>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-533-537

УДК 615.1

Фармацевтическая отрасль: товароведческий анализ физической доступности лекарственных форм ограничительных перечней лекарственных препаратов

Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Кондратова Д.В., Цыганов В.С.,
Лебедев И.А.

e-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

ФГБОУ ВО Орловский государственный
университет имени И. С. ТУРГЕНЕВА

Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова г. Москва

Аннотация: За счет формирования и реализации утвержденных ограничительных перечней ЛП, обеспечивается в первую очередь доступность ЛП и качество гарантированной лекарственной помощи для населения. Перечень препаратов минимального ассортимента (МАЛП) динамичен. С каждым годом ассортимент МАЛП либо дополняют новые препараты для лечения различных патологий, либо не востребованные исключаются из списка. Ответственность за наличие препаратов

минимального ассортимента должна ложиться между всеми участниками процесса закупок, включая производителей и оптовых поставщиков, т.к. наказывать за отсутствие каких-либо лекарств из перечня только аптеки несправедливо, поскольку они находятся в прямой зависимости от дистрибьюторов и фармпроизводителей.

Ключевые слова: фармацевтическая отрасль, товароведческий анализ, физическая доступность, лекарственный препарат, лекарственная форма.

Введение. Жесткие санкционные меры стран Запада и США серьезно повлияли на качественные и количественные характеристики фармацевтической отрасли. Лекарственное обеспечение предполагает доступность лекарственных средств (ЛС) населения и создание системы государственного регулирования, обеспечивающей безопасность, эффективность, качество и рациональное использование лекарственных средств, а также их лекарственных форм [4].

Цель исследования – анализ физической доступности перечня МАЛП по категории «производители» и подкатегории «лекарственная форма».

Материалы и методы. Для проведения исследования в качестве объектов выступали заводы-производители лекарственных препаратов, перечень минимального ассортимента лекарственных препаратов (МАЛП) и государственный реестр лекарственных средств. Сбор информации и ее обработка проводилась посредством контент-анализа. В процессе систематизации полученной информации применялись как теоретические (анализ, синтез, аналогия, обобщение), так и математические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным Минпромторга в 2022 году доля отечественных препаратов в общем объеме фармрынка России составила 61,2%. В стране существует технологическая возможность осуществлять локальные стадии производства более 80% препаратов по номенклатуре жизненно важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП), отметили в ведомстве. Это 656 позиций из 808, включенных в перечень, 50% из них (404) в нашей стране могут производить по полному циклу от разработки до упаковки, отметили в Минпромторге.

По результатам товароведческого анализа лекарственных препаратов перечня МАЛП на 2022 год был составлен рейтинг физической доступности по производственному признаку категории «производители» и подкатегории «лекарственная форма» (таблица 1).

Таблица 1 – Рейтинг ТОП-20 фирм производителей физической доступности лекарственных препаратов МАЛП

Рейтинг фармацевтических производителей по доле аптечных продаж лекарственных препаратов перечня МАЛП		<i>Агрегатное состояние лекарственных форм</i>			
		ПОДКАТЕГОРИЯ			
		Твердые ЛФ	Мягкие ЛФ	Жидкие ЛФ	Газообразны е ЛФ
Рей тинг	КАТЕГОРИЯ	Доля участия производителя в обеспечении перечня МАЛП, от общего числа производителей (%)			
	Фирмы- производители				
1.	ОАО «Фармстандарт- лексредства»	7,13	0	7,8	8,4
2.	АО «Акрихин»	8,8	2,9	10,8	0
3.	АО «Татхимфармпрепа раты»	0,7	7,7	11,12	0
4.	ПФК «Обновление»	9,27	7,7	0,7	0,4
5.	ООО «Атолл»	9,1	3,6	0,7	0,9
6.	АО «Вертекс»	10,2	3,6	0,2	0,24
7.	ООО «Озон»	13,25	0	0,11	0,8
8.	ОАО «Синтез»	4,33	9,2	0,27	0,24
9.	АО «Усолъе-Сибирски й химфармзавод»	0,37	3,6	0,5	8,4
10.	ОАО «Авексима»	2,15	10,7	0	0
11.	ООО «Гротекс»	0,2	0,17	11,7	0,4
12.	ОАО «Дальхимфармпре параты»	4,95	5,4	0,17	0
13.	АО «МПЗ»	0	7,2	0	0
14.	АО «Нижфарм»	4,07	5,4	0,11	0,14
15.	GlaxoSmithKline	4,12	3,6	0	0,4
16.	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»	0,3	3,6	0,8	0,3
17.	ООО «Велфарм»	2,4	0,36	0,7	0
18.	АО «Алеум»	4,05	0,15	0,3	0
19.	АО «Авва рус»	2,0	0,27	0,5	0
20.	ОАО «БЗМП»	1,13	0,2	0,3	0
ДРУГИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛИ:		11,48	24,65	53,22	79,38

Подкатегория «лекарственная форма» была сгруппирована в группы по агрегатному состоянию. Так в группу «твердые ЛФ» вошли 10 подгрупп: «Таблетки», «Капсулы», «Таблетки, покрытые оболочкой», «Таблетки, покрытые, пленочной оболочкой», «Таблетки сублингвальные», «Гранулы для приготовления раствора внутрь», «Порошок для приготовления растворов внутрь», «Таблетки диспергируемые», «Драже», «Таблетки вагинальные»; в группу «мягкие ЛФ» вошли 5 подгрупп: «Ректальные суппозитории», «Мазь для наружного применения», «Суппозитории вагинальные», «Глазная мазь», «Крем для наружного применения»; в группу «жидкие ЛФ» вошли 5 подгрупп: «Суспензия для приема внутрь», «Раствор для приема внутрь», «Раствор для ингаляций», «Капли глазные и ушные», «Сироп»; в группу «газообразные ЛФ» вошла только одна подгруппа – «Спрей подъязычный».

Наиболее высокая производительность ТОП-20 производителей наблюдается в подкатегории «твердые ЛФ» – 88,52 % и 11,48 % другие производители соответственно. Наименьшей производительной мощностью ТОП-20 фирм можно отметить в подкатегории «газообразные ЛФ», так на производителей ТОП-20 приходится 20,62 %, на других - 79,38 %.

Согласно полученным данным фирмы-производители, обеспечивающие минимальный аптечный ассортимент, представлены 3 иностранными и 17 отечественными компаниями. В ТОП-5 лучших вошли: ОАО «Фармстандарт-лексредства», АО «Акрихин», АО «Татхимфармпрепараты», ПФК «Обновление», ООО «Атолл». Крупную долю фармацевтического рынка России занимают иностранные компании и их дочерние фирмы, такие как «GlaxoSmithKline», «Bayer», «Sanofi», «Novartis» и т.д. Обеспечением социально значимого перечня – МАЛП в подавляющем большинстве занимаются отечественные фармацевтические компании. Устойчивость перечня МАЛП определяется прежде всего его обеспечением отечественными компаниями, которых большинство, однако в перечне МАЛП есть позиции, которые производятся только зарубежными компаниями, такие как Изосорбидамонитрат в капсулах, Клотримазол (гель вагинальный).

Заключение. Товароведческий анализ МАЛП показал самодостаточность отечественной фармацевтической отрасли, которая имеет высокий фармацевтический потенциал, минимальную зависимость от зарубежных фирм-производителей. Жесткая санкционная политика Запада, приводящая на первый взгляд к дестабилизации ситуации на отечественном фармацевтическом рынке, направила Россию по пути наращивания собственного фармацевтического потенциала. С учетом положительной динамики развития собственных производственных мощностей в скором времени будет возможность вовсе утверждать о непоколебимости основных перечней здравоохранения – ЖНВЛП и МАЛП.

Список литературы

1. Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350

2. Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

3. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. [Электронный ресурс] – URL: <https://base.garant.ru/72123048/>

4. Кондратова Д.В. Механизмы «мобилизационной экономики» фармацевтической отрасли в обеспечении регионального развития / Сизова И.Ю., Самощенко И.Ф., Цыганов В.С. // Конкурентоспособность в глобальном мире: экономика, наука, технологии». – 2023 – N 4 – С. 368-374.

5. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики РФ. [Электронный ресурс] – URL: <http://www.gks.ru>

6. Официальный сайт DSM Group РФ. [Электронный ресурс] – URL: <https://dsmviewer.ru/AP.aspx>

7. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики РФ. [Электронный ресурс] – URL: <http://www.gks.ru>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-537-542

УДК 615.12:005.6

Изучение удовлетворенности населения Калужской области системой льготного лекарственного обеспечения

¹Устинова Л.П., ^{1,2}Филина И.А., ²Анопочкина Д.А.

e-mail: luda.ust-19@yandex.ru

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²ФГБОУ ВО Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева

Аннотация: Результаты анализа удовлетворенности населения Калужской области качеством предоставления услуг по льготному лекарственному обеспечению показали, что многие респонденты имели трудности при записи на прием к врачу, в выписке льготного рецепта, в оформлении рецепта решением ВК, а также получали лекарства несвоевременно.

Ключевые слова: качество обслуживания, льготное лекарственное обеспечение, удовлетворенность населения.

Введение. Льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) населения является одним из определяющих факторов в системе оказания гражданам медицинской помощи, а также составляет основополагающую часть системы медицинского обеспечения населения [1]. По данным социального фонда России [2] численность лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, а именно, получающих лекарственное обеспечение на 2022 год, в РФ составило более 3,5 млн. человек.

Для регулирования лекарственного обеспечения льготных категорий граждан в нашей стране существует законодательная база, в рамках которой сформированы определенные группы населения, категории заболеваний и списки льготных лекарственных препаратов (ЛП). Для более качественного обслуживания населения существует выделение нескольких уровней: федерального и регионального, при этом часть полномочий и прав дублируются на обоих уровнях [3,4].

Региональная политика государства в сфере организации лекарственной помощи населению характеризуется наличием большого спектра полномочий, которые закреплены действующим законодательством за субъектами РФ, и главной ролью регионов в обеспечении пациентов фармацевтической помощью. В рамках данной работы был проведен опрос льготополучателей Калужской области, направленный на выявление удовлетворенности населения качеством обслуживания и лекарственного обеспечения.

Цель исследования – проведение анализа удовлетворенности населения Калужской области качеством предоставления услуг ЛЛО.

Материалы и методы. В качестве информационной базы послужили труды ученых в области ЛЛО, а также нормативно-правовая и организационная документация, регулирующая данную сферу фармацевтической деятельности. За основу был взят метод анкетирования, в результате которого было опрошено 98 респондентов государственной аптечной сети Калужской области ГП «Калугафармация», получающих ЛП в рамках программы ЛЛО.

Результаты и их обсуждение. По данным социального фонда России на июнь 2023 года свыше 40 тысяч калужан, получающих ежемесячную денежную выплату (ЕДВ), сохранили за собой право частично или полностью получать набор социальных услуг (НСУ), включающий в себя ЛЛО [5]. По результатам полученных данных в ходе исследования был сформирован социально-демографический портрет пациентов Калужской области, получающих ЛП бесплатно или с 50,0% скидкой. Из таблицы 1 видно, что большую часть льготников составляют женщины (65,0%) в возрасте от 40 до 64 лет (52,0%), среди которых 51,0% пенсионеров,

большинство респондентов проживает в городе (76,0%). Из всех опрошенных 100,0% респондентов имеют сопутствующие заболевания помимо основного, стаж получения льготных ЛП у большинства (57,0%) составляет от 5 до 10 лет.

Таблица 1 – Социально-демографическая характеристика льготников Калужской области, %

Показатель	Количество, %	Показатель	Количество, %
Пол: Мужчины Женщины	35,0 65,0	Возраст (лет): 18 - 39 40 - 64 > 65 лет	2,0 52,0 46,0
Социальное положение: Учащийся Работающий Безработный Пенсионер Инвалид	- 30,0 1,0 51,0 18,0	Населенный пункт проживания: Село Город	24,0 76,0
Стаж льготника (лет): < 5 лет 5 - 10 10 - 20 > 20 лет	6,0 57,0 37,0 -	Сопутствующие заболевания: Да Нет	100,0 -

По данным Росстата на 2021 год Калужская область по показателю «заболеваемость на 1000 человек населения» занимает 3 место среди регионов центрального федерального округа (ЦФО) [6]. В ходе исследования установлено, что у 72,0 % респондентов возникали трудности при записи на прием к врачу, приёмом у врача не удовлетворены 55,0 % опрошенных пациентов. На вопрос о том, бывают ли случаи отказа в выписке льготного рецепта, положительно ответили 13,0 % опрошенных. 67,0 % анкетированным приходилось затрачивать продолжительное время на оформление льготного рецепта на ЛП решением врачебной комиссией (ВК). На вопрос о том, своевременно ли получаете ЛП по льготным рецептам, 54,0% всех респондентов ответили отрицательно (отложено на срок более 10 дней).

Одним из факторов качества оказания услуг для льготополучателей является временное расположение аптеки от дома. Так, удаленность расположения аптеки, обеспечивающей льготные рецепты, от дома для большинства опрошенных (44,0%) составила до 30 минут.

Показатели удовлетворенности качеством предоставления услуг по ЛЛЮ представлены на рисунке 1.

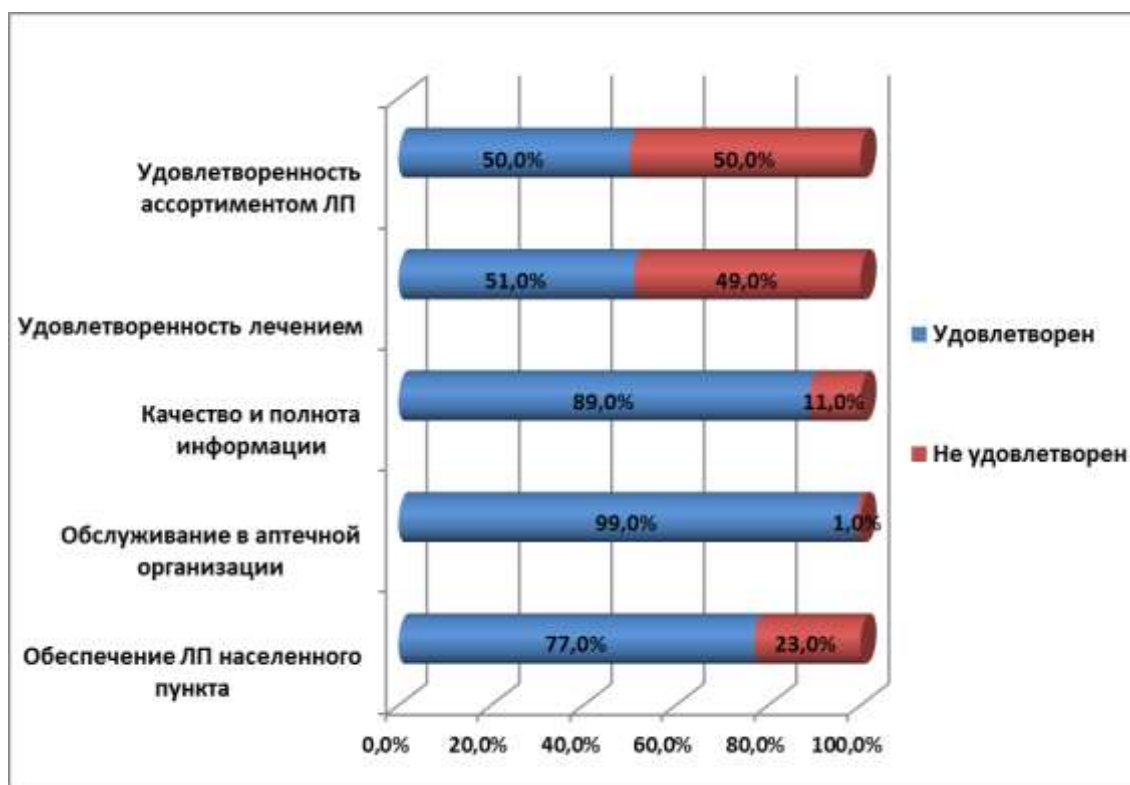


Рисунок 1 - Показатели удовлетворенности качеством предоставления услуг по льготному лекарственному обеспечению

Установлено, что уровнем обеспечения ЛП населенного пункта не удовлетворены 23,0 % респондентов. Устраивает обслуживание в аптечной организации по отпуску льготных ЛП 99,0% из всех опрошенных. Качеством и полнотой информации, предоставляемой врачом/фармацевтическим работником аптеки, не удовлетворены лишь 11,0% всех пациентов. Также 50,0 % респондентов считают, что ассортимент льготных ЛП является недостаточным для лечения основного заболевания.

В ходе исследования выявлено, что 49,0 % опрошенных считают лечение льготными ЛП неудовлетворительным: среди них 25,0 % предпочитают ЛП иных фирм-производителей; 33,0 % наблюдают отсутствие положительной динамики в самочувствии после приёма ЛП, отпускаемых бесплатно; 40,0% не удовлетворены по причине отсутствия выписанных врачом ЛП в аптечной организации на момент обращения; 2,0% опрошенных не удовлетворены в связи с заменой выписанных врачом ЛП в аптечных организациях (рисунок 2).



Рисунок 2 - Причины неудовлетворенности лечением лекарственными препаратами по рецептам, выписанным в рамках оказания льготного лекарственного обеспечения

Среди всех опрошенных 24,0% льготников отказались от получения бесплатных ЛП на текущий год в пользу ежемесячной денежной выплаты, однако 17,0% планируют отказаться от денежной выплаты в пользу возврата ЛЛО. Причиной отказа от ЛЛО в 100,0% случаев является самостоятельное решение льготника.

Заключение. В результате полученных данных выявлено, что в Калужской области имеются определённые проблемы, связанные с ЛЛО граждан:

- 1) трудности при записи на прием к врачу;
- 2) продолжительные затраты времени на оформление льготного рецепта на ЛП решением ВК;
- 3) несвоевременность получения ЛП по льготным рецептам (отложено на срок более 10 дней);
- 4) неудовлетворительное лечение льготными ЛП (предпочтение ЛП иных фирм-производителей; отсутствие положительной динамики в самочувствии при приёме ЛП, отпускаемых бесплатно; отсутствие выписанных врачом ЛП в аптечной организации на момент обращения; замена выписанных врачом ЛП в аптечных организациях).

Полученные результаты были доведены до руководства медицинских и аптечных организаций, обслуживающих льготные категории граждан в Калужской области.

Список литературы

1. Хабриев Р.У. Система принятия решений льготного лекарственного обеспечения / Р.У. Хабриев, А.П. Суходолов, Б.А. Спасенников, Л.Ю. Безмельницына, Д.О. Мешков // Известия Байкальского государственного университета. - 2018. - Т. 28, №1. - С. 6-11.

2. Численность лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, состоящих на учете в системе Пенсионного фонда Российской Федерации. Данные ПФР до 2023 года. Социальный фонд России. URL: <https://sfr.gov.ru/info/statistics/~8533> (дата обращения: 06.08.2023).

3. Комаров И. А. Современная организация лекарственного обеспечения льготных категорий граждан. Федеральные и региональные особенности / И. А. Комаров, О. Ю. Александрова, О. А. Нагибин // Менеджер здравоохранения. – 2019. - №5. – С.53-60.

4. Феоктистова Ю. В. Нормативно-правовые и организационные основы льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан / Ю.В. Феоктистова, Е.А. Поддубный, Е.С. Манеева, Е.В. Елисеева // Таврический медико-биологический вестник. - 2018. - Т. 21, №4. - С. 120-127.

5. Более 40 тысяч человек сохранили право на набор социальных услуг в Калужской области. Отделение по Калужской области. Социальный фонд России. URL: <https://sfr.gov.ru/branches/kaluga/news~2023/06/21/251266> (дата обращения: 06.08.2023).

6. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2022: Р32 Стат. сб. / Росстат. - М. - 2022. – С. 1122.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-542-545

УДК 615.322:615.076.9:615.038

Исследование диуретической активности дорусим

Хакимов З.З.¹, Рахманов А.Х.¹, Бабажанов А.У.², Турсунова Л.И.³.

e-mail: dr.ali.fl@mail.ru

Ташкентская медицинская академия¹, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии², Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им А. Султанова³, Республика Узбекистан.

Аннотация: В экспериментальных исследованиях показано отчетливая диуретическая активность фито композиции дорусима равной экустиму, а при экспериментальном асептическом цистите не уступает фито препарату канефрону. Считают, что фито композиция дорусим может быть рекомендован в качестве патогенетического средства для лечения острых циститов.

Ключевые слова: цистит, мочегонное действие, фито композиция.

Введение. Создание эффективных лекарственных средств является одной из важных проблем современной фармакологии для лечения наиболее распространенных заболеваний человека [2,4], так как наряду с благоприятным эффектом созданных и внедренных в практическую медицину лекарственных средств, особенно синтетических, отчетливо возросло число разнообразных побочных эффектов. Разработка новых эффективных, малотоксичных и доступных лекарственных средств во многом решается созданием лекарств из растительного сырья, которые по своим свойствам близок к организму животных и человека [1,7]. Нами составлен фито композиция из экстрактов из растений: трава янтая (Herba alhagi), листья толокнянки (Folium Uvae ursi), плоды шиповника (Fructus Rosae), корень солодки (Glycyrrhiza glabra) и цветы ромашки (Flores chamomillae) обладающие отчетливой противовоспалительной активностью [5,6] условно названной дорусим.

Цель исследования - изучение диуретической активности дорусим.

Материалы и методы. Все экспериментальные исследования проведены на половозрелых белых крысах-самцах, стадного разведения массой тела 180-205 г. Исследование диуретической активности дорусима проводили согласно утвержденной методической рекомендации. За 1 час до сбора мочи здоровым крысам опытных групп вводили фито композицию дорусим в дозах – 50, 100 и 200 мг/кг, экустим в дозе 150 мг/кг, а канефрон в дозе 100 мг/кг. Затем всем животным осуществляли водную нагрузку из расчета 3 мл на 100 г массы тела, помещали в индивидуальные метаболические клетки и учитывали количество выделенной мочи в течении 3, 6 и 24 часов наблюдения.

В другой серии опыта нами изучалась влияние дорусима на диурез при асептическом цистите у животных. Модель острого асептического цистита у крыс создавали путем двукратного внутрибрюшинного введения циклофосамида в дозе 80 мг/кг через день [3]. Животным первой группы в течение пяти дней вводили внутрь дорусим в дозе 50 мг/кг, второй – канефрон – 100 мг/кг, а третьей эквивалентную физиологический раствор. В трехчасовой порции мочи определяли общий объем выделенной мочи и содержание в ней эпителия, эритроцитов, лейкоцитов и белка

Все эксперименты проводили с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург 1986 г.).

Полученные результаты исследований статистически обрабатывали с помощью пакеты программного обеспечения Biostat 2009. За статистически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных в этом плане экспериментальных исследований показали, что дорусим у здоровых крыс

увеличивал диурез в первые три часа после водной нагрузки на 37,7% в дозе 50 мг/кг, на 46,5% в дозе 100 мг/кг и 41,4% в дозе 200 мг/кг. Экустим в этом периоде наблюдения обуславливал повышение диуреза лишь на 9,2%, а канефрон существенного влияния не оказывал. Объем выделенной мочи в течение первых шести часов под влиянием дорусима увеличивался на 21,1; 25,7 и 22,2% соответственно от доз 50, 100 и 200 мг/кг. Экустим через шесть часов после водной нагрузки увеличивал диурез по сравнению с интактными на 37,3%, а канефрон не приводил к статистически значимым изменениям. Необходимо отметить, что к концу первых суток наблюдения диурез увеличивался под влиянием дорусима на 10,0-12,0%, а под влиянием экустима на 35,6%, а тогда как канефрон не оказывал заметного влияния на объем выделенной суточной мочи. Однако, диуретическая активность дорусима проявлялось ни в первые часы наблюдения, а через шесть часов после водной, нагрузки и на таком уровне сохранялась до конца эксперимента.

При остром асептическом цистите отмечается почти трех кратное уменьшения объема выделенной мочи в первые 3 часа наблюдения. При этом в моче содержание эпителия увеличивалась на 298,2%, эритроцитов более 10 раз, а лейкоцитов более 20 раз, при высоком содержании белка (повышение более 16,6 раз).

В отличие от этого 5 дневная экспериментальная терапия канефроном оказывал отчетливый фармакотерапевтический эффект, что проявлялась в увеличение объема выделенной мочи на 140%, в котором содержание эпителия, эритроцитов, лейкоцитов и белка была низким по сравнению с нелечеными группами животных на 43,0; 48,0; 42,0 и 58,0% соответственно. Практически такой же степени эффект нами было выявлено у животных, леченных новой фито композицией – дорусимом.

Заключение. Фито композиция дорусим обладает отчетливой диуретической активностью. По фармакологической активности дорусим при экспериментальном асептическом цистите не уступает фитопрепарату канефрон. Дорусим может быть рекомендован в качестве патогенетического средства в лечении острых циститов.

Список литературы

1. Куркин В.А., Петрухина И.К. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов //Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11 (часть 2) – С. 366-371.
2. Петрухина Д. А., Плетнева И. В., Сысуев Б. Б. Современные лекарственные средства (ассортимент) и тенденции в совершенствовании лекарственных форм гепатопротекторных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2021. -Том10, №3. -С.38–46.

3. Соболев В.Е., Шмурак В.И. Количественное определение сульфатированных гликозаминогликанов в моче крыс при экспериментальном геморрагическом цистите // Урология. -2015. -№2. - С.35-38.
4. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. и соавтор. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний // *Медицинский Совет*. -2023. - №8. - С.33-40.
5. Khakimov Z. Z., Babazhanov A. U., Rakhmanov A. Kh et al. Study of the Influence of a New Phytocomposition on Various Phases of Aseptic Inflammation // *Advance in Biological Research*.-2023.-Vol. 4, N1.-P.25-30.
6. Khakimov Z. Z., Rakhmanov A. Kh., Babazhanov A. U. et al. Study of Anti-Inflammatory Activity "Dorusim" // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*.- 2023.-Vol. 13, N5.-P. 708-712.
7. Sunil Mathur Clare Hoskins Drug development: Lessons from nature (Review) // *Biomedical reports*. -2017.-N 6.- P.612-614.

Фармакология, клиническая фармакология

**Результаты сравнительного доклинического исследования
безопасности препаратов элтромбопага**

Аль-Дурайби А. М.^{1-2*}, Покровский М. В.²
aldhuraibi2019@gmail.com, pokrovskii@bsu.edu.ru

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Aden University,
Aden, Yemen

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical Institute,
Belgorod National Research University, Russia

Аннотация: Данная статья представляет материалы, методы, результаты и их обсуждение экспериментального исследования острой токсичности воспроизведенного препарата «Элтромбопаг-29», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг производства фирмы (ООО «29 февраля», Россия), серия 011019, годен до 10.2021 г, (МНН Элтромбопаг) в сравнении с препаратом Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания), серия 855N, годен до 11.2021 (МНН Элтромбопаг). В результате данного исследования острой токсичности препараты, предложенные к сравнению, являются эквивалентными. В перспективе работа направлена на доказательство биоэквивалентности названных препаратов.

Ключевые слова: Элтромбопаг-29, острая токсичность

Введение Элтромбопаг является пероральным агонистом низкомолекулярных рецепторов тромбопоэтина, одобренным для лечения взрослой [1] и педиатрической [2] иммунной тромбоцитопенической пурпуры, апластической анемии и тромбоцитопении, ассоциированной с вирусом гепатита С [3]. Он также был изучен у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелолейкозом [4]. Начальный режим дозирования обычно начинается с 25–50 мг в день, при этом более высокие дозы (≥ 75 мг) используются для лечения апластической анемии, миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза.

При приеме препарата гепатобилиарные побочные эффекты встречаются у ~ 15% пациентов, принимавших элтромбопаг [1]. Поскольку для поддержания ответа на лечение обычно требуется непрерывная терапия элтромбопагом, точная биохимическая оценка функции печени важна для информирования о корректировке дозы и прекращении приема [5].

Материалы и методы Опыты были проведены на 66 самцах и 66 самках белых лабораторных мышей массой 20 ± 2 г. Животным однократно был введен внутрижелудочно препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) с помощью металлического зонда с гладкой оливой

на конце в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг в пересчёте на элтромбопаг.

Наблюдение за животными осуществлялось непрерывно в первые 8 часов, и далее каждые 8 часов в течение 2 недель.

Токсическое действие препарата обнаруживали исходя из общего состояния животных и их способности к выживанию, а также расчётным показателям токсичности. Подсчет животных, которые умерли и выжили проводили на 3 сутки после затравки заявленными препаратами, с дальнейшим наблюдением за выжившими животными в течение 2-х недель и итоговым подсчётом выживших животных. В результате полученной информации рассчитывались показатели LD₁₆, LD₅₀ и LD₈₄.

Результаты и обсуждения Исследование острой токсичности

Для изучения острой токсичности в исследовании участвовал воспроизведённый препарат «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия).

В качестве препарата сравнения использовали препарат Револейд[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания). В качестве контроля использовали данные, полученные на интактных животных при внутрижелудочном введении 1% крахмального клейстера.

Проведенные исследования показали, что после однократного внутрижелудочного введения мышам препаратов «Элтромбопаг-29» и референт «Револейд[®]» в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг у мышей наблюдалось уменьшение двигательной активности, потребления корма и воды, животные были вялые, малоподвижные, гибель животных наступала в течение первых 3-х суток.

На основании проведенных экспериментальных данных рассчитаны LD₅₀, LD₁₆ и LD₈₄ для препаратов «Элтромбопаг-29» и Револейд[®] при внутрижелудочном введении мышам, таблица 1.

Таблица 1 - Исследование острой токсичности препарата «Элтромбопаг-29» в сравнении с препаратом «Револейд[®]» при внутрижелудочном введении

Препарат	Доза мг/к г	Число животных			Леталь -ность, %	LD ₁₆ мг/к г	LD ₅₀ мг/кг	LD ₈₄ мг/кг
		Обще е	Погибш ие	Выживш ие				
Элтромбопаг-29	1500	12	0	12	0	2856, 05	4241,5 7	5618,0 8
	2000	12	0	12	0			
	2500	12	1	11	8,3			
	3000	12	2	10	16,7			
	3500	12	4	8	33,3			
Револейд [®]	1500	12	0	12	0	2310, 10	3340,4 0	4370,7 1
	2000	12	1	11	8,3			
	2500	12	3	9	25			
	3000	12	4	8	33,3			
	3500	12	7	5	58,3			

Как можно убедиться из данных представленных в таблице, летальность животных при внутрижелудочном введении исследуемого практически не отличается от препарата сравнения.

Оставшиеся в живых мыши после 3 суток после введения препаратов не отличались по внешнему виду, поведению и реакции на раздражители от животных одинакового с ними возраста не получавших препараты. Падежа животных и, каких-либо других проявлений токсичности на протяжении 2 недель наблюдения выявлено не было.

Состояние переживших острую интоксикацию животных свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата в дозах, превышающих терапевтические в десятки раз.

На основании проведенных экспериментальных данных при однократном внутрижелудочном введении препарата «Элтромбопаг-29» по своим токсикологическим характеристикам практически не отличаются от препарата сравнения Револейд®. Следовательно, результаты наблюдений за экспериментальными животными в постинтоксикационном периоде острого отравления позволяют отнести сравниваемый препарат «Элтромбопаг-29» и референт «Револейд®» к III классу умеренно опасных лекарственных веществ по ГОСТ 12.1.007-76.

Клинические признаки и изменения массы тела

Таблица 2 - Масса тела. Влияние на ритмичность дыхания, общее состояние животных, поведение «Элтромбопаг» Револейд®

Время наблюдения	Контрольная группа		«Элтромбопаг» Револейд®	
	М	Ф	М	Ф
Фон	209,2±1,33	209,2±1,33	209,75±1,27	209,85±1,29
7 дней	212,65±1,29	212,65±1,29	212,8±1,27	211,2±1,38
14 дней	215,95±1,29	215,95±1,29	215,95±1,28	213±1,39
Через 7 суток после отмены препаратов	212,65±1,29	212,65±1,29	221	216,9±1,68
Через 14 суток после отмены препаратов	225±1,68	225±1,68	225,8±1,15	220,3±1,88

Примечание: М – самцы, Ф – самки.

Таблица 3 - Масса тела. Влияние на ритмичность дыхания, общее состояние животных, поведение «Элтромбопаг-29» ®

Время наблюдения	Контрольная группа		«Элтромбопаг-29» ®	
	М	Ф	М	Ф
Фон	209,2±1,33	209,2±1,33	209,25±1,26	209,8±1,25
7 дней	212,65±1,29	212,65±1,29	212,5±1,3	212,8±1,26
14 дней	215,95±1,29	215,95±1,29	215,7±1,34	215,25±1,36
Через 7 суток после отмены препаратов	212,65±1,29	212,65±1,29	221±1,7	219,2±1,81
Через 14 суток после отмены препаратов	225±1,68	225±1,68	224,2±1,76	223,5±1,83

Примечание: здесь и везде далее М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней, *- при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Степени токсичности [5]

Таблица 4 - Степени токсичности

Степени токсичности	Терми	LD ₅₀ , однократно per os, крысы (мг/кг)	LD ₅₀ , однократно i/v*(в/б), крысы (мг/кг)
1	вещества чрезвычайно опасные	< 15	< 0.1
2	вещества высокоопасные	15-150	0.1-1
3	вещества умеренно опасные	150-5000	1.1-10
4	вещества малоопасные	> 5000	> 10

Смертность животных во время исследования подострой токсичности

За время наблюдения в течение 14 суток в группах животных, получавших исследуемые препараты в однократной (12,857 мг/кг/сут) и десятикратной (128,57 мг/кг/сут) дозе смертности животных зафиксировано не было. В течение 14 суток после прекращения приема препаратов гибели крыс также не наблюдалось ни в одной из групп экспериментальных животных.

Заключение

При изучении острой токсичности самцам и самкам белым лабораторным мышам однократно внутрижелудочно вводили препараты «Элтромбопаг-29» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (ООО «29 февраля», Россия) и Револейд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг («Глаксо Вэлком С.А.», Испания) в дозах 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 мг/кг. О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости, LD₅₀. Выявлено, что изучаемые препараты при однократном введении оказывают дозозависимое токсическое действие, вызывая гибель животных в течение первых 3-х суток наблюдения. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат «Элтромбопаг-29» и Револейд® можно отнести к III классу умеренно опасных лекарственных веществ.

проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности, следовательно, по показателям острой токсичности воспроизведенный препарат «Элтромбопаг-29» и референт «Револейд®» являются эквивалентными.

На основании результатов проведенных экспериментальных исследований препарат «Элтромбопаг-29» и референт «Револейд®», может быть рекомендован для представления в Министерство здравоохранения РФ для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Список литературы

1. Dusheiko G. et al. Final results of open-label treatment with eltrombopag during ENABLE 1: a study of eltrombopag as an adjunct for antiviral treatment of hepatitis C virus associated with thrombocytopenia // Blood. American Society of Hematology, 2011. Vol. 118, № 21. P. 2232.
2. Cheng G. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study // Lancet. 2011. Vol. 377, № 9763. P. 393–402.
3. Adams D.F., Sellers T.S. Eltrombopag: investigation of previously reported serum discoloration and negative interference on a total bilirubin diazo method // Arch. Pathol. Lab. Med. College of American Pathologists, 2016. Vol. 140, № 5. P. 391.
4. Gounden V., Zhao Z. Eltrombopag interference in routine chemistry testing // Ann. Clin. Biochem. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2016. Vol. 53, № 5. P. 611–614.
5. Neunert C. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia // Blood Adv. 2019. Vol. 3, № 23. P. 3829–3866.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-551-555

УДК 615.11

The effect of new temozolomide analogues on apoptosis of tumor cell lines to justify the creation of drugs for the treatment of oncological diseases

Al-Humairi A. H.

ahmed.h.mneahil@gmail.com

Volgograd State Medical University, Ministry of Science and Higher Education
of the Russian Federation

Annotation. The purpose of the study was to study the cytostatic activity of temozolomide analogues in vitro. The MTT test method was used for the study.

The compounds were used in final concentrations from 0.25 to 10.0 mmol/l. The obtained data can be used as a basis for the selection of substances for further to study their genotoxic and metabolic properties on cell models and laboratory animals as substances with antitumor activity

Keywords: temozolomide, methyltetrazolium test, apoptosis, cytotoxic activity, cancer cell line.

Introduction.

Oncological morbidity is constantly growing worldwide, this is accompanied by an increase in the total number of deaths from malignant neoplasms and largely determines the structure of expenses for the diagnosis, prevention and treatment of major human diseases.

The polymorphism of tumors and their inherent genetic transformation largely determine the difficulties of their diagnosis and treatment makes scientific

research in this area extremely relevant to overcome both economic and social problems in modern society.

Among the causes of death in Russia and in the world, oncological pathology ranks second, second only to cardiovascular diseases. Despite the fact that progress has been made recently in the treatment of many types of cancer, the introduction of new methods of treatment and medications remains insufficiently effective, and therefore in demand. To date, various derivatives of temozolomide have been synthesized, which are of interest for evaluating their use as antitumor agents.

Cytostatics are insufficiently effective and highly toxic, so the search for effective and low-toxic methods of treatment is relevant. A striking representative of alkylating drugs is temozolomide[1,2,3].

To date, various derivatives of temozolomide have been synthesized as a cytostatic with a stable chemical structure. These substances are promising for possible use as antitumor agents. All of the above predetermines the very significant efforts of scientists aimed at obtaining new antitumor agents with high specific activity against specific types of malignant cells.

Research on cell lines is currently (after screening and synthesis itself) the key moment for identifying the potential of new compounds in order to increase the effectiveness of treatment in modern oncology.

Promising and effective objects of study for possible antitumor activity may be new derivatives that belong to derivatives of purine bases and are similar in structure to known alkylating drugs – mitozolomide and temozolomide. For this reason, it seems promising to synthesize new temozolomide derivatives and evaluate their cytostatic activity in vitro[1,4,5,6].

The aim of the work.

To study the cytostatic properties of new based on temozolomide analogues in vitro cell culture to justify the creation of drugs for the treatment of cancer.

Materials and methods.

The study used methods of culturing cells and determining cytostaticity in a methyltetrazolium test.

The tested substances in the amount of 18 units were sequentially dissolved in DMSO at a certain concentration. After 24 hours of incubation, various concentrations of the tested compounds were added to the cell culture of Mcf-7, Mda231, Bt474 by the method of cultivation (0,1, 0,05, 0,025, 0,01, 0,0025). Each concentration was performed in three repetitions. DMSO solvent was added to the control wells in a concentration of no more than 1%. The final volume of the medium in the well should be 200 μ l. The tablet with the added compounds was placed in a CO₂ incubator. For cytostatic analyses, 5000 cells/100 μ l of the medium were seeded into 96 microtitration plates, respectively. After 24 hours, the cells were incubated with experimental substances in increasing concentrations for 24 hours, then the medium was changed to a new one and after

72 hours of incubation, cell viability was measured using MTT analysis. Cell viability was defined as the ratio (expressed as a percentage) of the absorption of treated cells to untreated cells (control).

In preclinical trials of pharmacological compounds, there is a mandatory phase – a cytostatic test conducted on cell culture in vitro. The MTT test, as well-tested, reproducible and sufficiently acceptable from the point of view of labor intensity and economic costs, assesses the effect on the proliferative activity of the culture or cytostatic effects leading to death. In various modifications of the test, regardless of the method or the dye, the viability of the cells and their number, which remained at the end of the experiment, are evaluated.

For the in vitro model, cytostatic on temozolomide analogues was assessed using computerized flow cytometry in comparison with solutions of anticancer drugs of the same concentration in cell cultures. Epirubicin, which is widely used in cancer chemotherapy, was used as a reference drug. For toxicological studies, it is advisable to use 3 tumor cells and 1 normal cell to study the general and specific cytostatic of compounds with potential antitumor activity.

Various modifications of the cytostatic test require the addition of the desired reagent to the culture of viable cells to convert the substrate into a colored or fluorescent product that can be detected with a spectrophotometer. This distinction serves as the basis for many widely used cell viability tests.

Solution for the MTT test.

100 mg MTT was dissolved in 40 ml physiological saline (5 mg/ml) followed by incubation for a day. Then the solution was filtered and stored at +4°C in a place protected from light. It was taken into account that the solution is stable for at least a month.

Cell culture techniques

The cells culture was plated into a flask, in which, after incubation, the required cell concentration was recruited, sufficient for subculture onto a 96-well plate. The cells have grown to a monolayer. Then the substances were guided and diluted to the required concentrations.

The entire medium was carefully removed from the wells of the plate without touching the cells. Following the markings prescribed in the protocol, the substances were added to the plate. In addition, the plate contained: negative control (c-): solvent 1% DMSO and positive control (c +): (10% DMSO).

The tested substances should be dissolved in DMSO in concentration. After 24 hours of incubation, various concentrations of the tested compounds were added to the Mcf 7 Mda 231 Bt474 cell culture by the method

of cultivation (0,1, 0,05,0,025, 0,01, 0,0025). Perform each concentration in three repetitions.

Add DMSO solvent in a concentration of no more than 1% to the control wells. The final volume of the medium in the well should be 200 µl. Place the tablet with the added compounds in a CO2 incubator. For cytostatic analyses,

5000 cells/100 µl of the medium were seeded into 96 microtitration plates, respectively. After 24 hours, the cells were incubated with experimental substances in increasing

concentrations for 24 hours, then the medium was changed to a new one and after 72 hours of incubation, cell viability was measured by analysis

MTT. Cell viability was defined as the ratio (expressed as a percentage) of the absorption of treated cells to untreated cells(control)

For this, the following programs were used: Excel and Origin; statistical processing of the results was carried out in Statistica.

Results and discussion.

As a result of the experiment, the cytostatic activity of new temozolomide analogues was determined in order to determine the potential possibility of their use as antitumor agents. In all the studied models, dose-dependent suppression of tumor cell proliferation was found to be of varying severity, combined with the appearance of signs indicating the induction of apoptosis in tumor cells. It is necessary to constantly obtain cell lines and improve cultivation protocols for testing new antitumor drugs and obtaining new information about cancer chemistry. The solution of the problem of timely diagnosis, treatment and rehabilitation of women suffering from breast cancer is attributed to the priority tasks of world and domestic healthcare. The selected class of compounds (temozolomide analogues) from these positions is attractive due to the sufficient number of well-established representatives, including mitozolamide and temozolomide, as well as the production of new compounds with potentially promising properties.

Conclusion.

Thus, the high sensitivity of human breast cancer cell lines to the tested substances allows us to conclude that further preclinical tests of the efficacy and safety of these compounds are promising. The results of the research can be used as a basis for the creation of antitumor drugs, and the selection of substances for further to study their genotoxic and metabolic properties on cell models and laboratory animals as substances with antitumor activity

References

1. Al-Humairi A.H., Speransky D.L., Sadchikova E.V. Synthesis and cytotoxic activity of new azolotriazines studied on cell cultures. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2022;56(6):17-22. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-6-17-22 (In Russ.).

2 Ahmed H. Al-Humairi. Targeted drug delivery systems in chemotherapy for breast cancer // *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021. No. 1 (77). S. 12-

3. Al-Humairi, A.H, Improvement of cellular technologies for solving the problem of chemoresistance in chemotherapy of malignant tumors of the breast //

Humanitarian and biomedical education: problems, prospects, integration: collection of materials of the Anniversary scientific and practical conference with international participation. - Stavropol: Publishing House of the Stavropol State. honey. un-ta, 2021. - S. 274-279.

4. Al-Humairi, A.H, Improvement of cellular technologies for solving the problem of chemoresistance in chemotherapy of malignant tumors of the breast // Humanitarian and biomedical education: problems, prospects, integration: collection of materials of the Anniversary scientific and practical conference with international participation. - Stavropol: Publishing House of the Stavropol State. honey. un-ta, 2021. - S. 274-279.

5 .Comsa S., Cimpean A.M., Raica M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Res.* 2015;35:3147–3154.

6.Barretina J., Caponigro G., Stransky N. et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anti-cancer drug sensitivity. *Nature.* 2012;483(7391):603–607.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-555-558

УДК 615.038

Изучение влияния густых экстрактов побегов боярышника на выделительную функцию почек

Зайцева Е.Н., Волкова Н.А., Цибина А.С., Алтарева А.И., Шарова О.В.
e-mail: a.s.tsibina@samsmu.ru

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Плоды и цветки боярышника применяют в качестве лекарственного растительного сырья для получения кардиотонических средств. Одним из возможных видов сырья боярышника для получения лекарственных препаратов являются побеги первого года, собранные на стадии цветения растения. Цель исследования – изучение выделительной работы почек на фоне введения густых экстрактов, полученных на основе побегов боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.) и боярышника мягковатого (*Crataegus submollis* Sarg.). Полученные результаты свидетельствует о креатининуретическом действии исследуемых густых экстрактов. Густой экстракт побегов боярышника кроваво-красного в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивает креатининурез за 4 и 24 часа эксперимента, густой экстракт побегов боярышника мягковатого в аналогичной дозе достоверно увеличивает креатининурез только за 4 часа эксперимента.

Ключевые слова: *Crataegus sanguinea* Pall., *Crataegus submollis* Sarg., густой экстракт, креатининурез.

Введение. Плоды и цветки боярышника применяют в качестве лекарственного растительного сырья для получения кардиотонических средств [1]. На территории Российской Федерации наиболее распространен боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall.) [1-3]. Оба вида сырья боярышника содержат много различных биологически активных соединений, из которых главными являются флавоноиды [2]. Одним из возможных видов сырья боярышника для получения лекарственных препаратов являются побеги первого года, собранные на стадии цветения растения [2]. Данное сырье, побеги, состоит из листьев, цветков и неодревесневших стеблей [2]. Сбор побегов боярышника гораздо более прост, по сравнению с цветками и наносит меньше ущерба зарослям растения. Цветки и листья используются в качестве сырья в ряде стран. Помимо фармакопейных видов боярышника целесообразным является использование некоторых Североамериканских видов, например, боярышник мягковатый (полумягкий) (*Crataegus submollis* Sarg.). Данный вид широко культивируется на территории нашей страны [3].

Несмотря на популярность сырья, главным лекарственным препаратом на основе боярышника является «Боярышника плодов настойка», получаемая на основе 70% этилового спирта. Совершенно очевидно, что для лечения заболеваний сердца и сосудов предпочтительно использовать лекарственные средства, не содержащие этиловый спирт. Еще одним немаловажным фактором является то обстоятельство, что лечение сердечно-сосудистых заболеваний часто сочетают с приемом средств, усиливающих эффективность работы почек. Препарат «Боярышника плодов настойка» этим действием не обладает.

Цель исследования – изучение выделительной работы почек на фоне введения густых экстрактов, полученных на основе побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого.

Материалы и методы. Сырье боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого заготавливали во время цветения в Ботаническом саду Самарского университета. Далее методом бисмацерации (экстрагент - 70% этиловый спирт) получали жидкие экстракты. Густые экстракты исследуемых объектов были получены на основе жидких экстрактов после удаления экстрагента. Содержание суммы флавоноидов в побегах оценивали с помощью метода дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на гиперозид. Методика анализа была разработана нами ранее [2].

Полученные густые экстракты побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого были использованы для изучения выделительной функции почек в доклинических исследованиях на белых беспородных лабораторных крысах [4]. В эксперименте участвовали как самки, так и самцы крыс. Масса животных составляла от 200 до 250 г. Крысы содержались в условиях вивария на стандартном рационе. Все

животные были разделены на группы, в каждую из которых отобрали по 10 животных. В день эксперимента опытной группе животных однократно внутрижелудочно при помощи зонда вводили водную нагрузку в объеме 3% от массы тела и исследуемые препараты в дозе 10 мг/кг живого веса животного. Группа контроля получала водную нагрузку в объеме 3% от массы тела. После всех манипуляций животных помещали в обменные клетки на сутки. Собирались 4-х часовые и 24-х часовые порции мочи. Фуросемид был выбран в качестве препарата сравнения в 4-х часовом эксперименте (пороговая доза 1 мг/кг), а гипотиазид – в 24-х часовом опыте (эффективная средняя терапевтическая доза – 20 мг/кг). Определялась почечная экскреция воды, также регистрировалась концентрация креатинина в порциях мочи. Полученные в результате эксперимента данные обрабатывали статистически с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение.

Полученные густые экстракты побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого были исследованы на содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. Результаты исследования отражены в таблице 1. Густой экстракт побегов боярышника кроваво-красного превышает по содержанию суммы флавоноидов густой экстракт побегов боярышника мягковатого.

Таблица 1 - Содержание суммы флавоноидов в густых экстрактах на основе побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1.	Густой экстракт побегов боярышника кроваво-красного	3,44±0,17%
2.	Густой экстракт побегов боярышника мягковатого	2,67±0,05%

В результате проведенных опытов на крысах было установлено, что густой экстракт побегов боярышника кроваво-красного достоверно увеличивает экскрецию креатинина, как за 4 часа эксперимента (на 67%), так и за 24 часа исследования (на 35%) по сравнению с показателями животных контрольной группы. Также было установлено, что густой экстракт побегов боярышника мягковатого достоверно увеличивает экскрецию креатинина, только за 4 часа эксперимента (на 42%). Полученные результаты свидетельствует о выраженном креатининуретическом действии (способности выводить продукт белкового обмена креатинин из организма) густых экстрактов побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого. Фармакологический эффект густых экстрактов побегов боярышника возможно связан с содержанием флавоноидов. Наибольший по силе действия эффект показал густой

экстракт боярышника кроваво-красного, отличающийся более высоким содержанием суммы флавоноидов.

Заключение:

1. Густые экстракты побегов боярышника кроваво-красного и боярышника мягковатого обладают выраженным креатининуретическим действием, действие которых обусловлено, скорее всего флавоноидами.

2. Густой экстракт побегов боярышника кроваво-красного и боярышник мягковатого не содержит спирта этилового в своем составе.

3. Побеги боярышника можно использовать в виде сырья для получения препаратов, усиливающих экскреторную функцию почек.

4. Боярышник мягковатый является перспективным лекарственным растением.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т.4 / Москва, 2018. – 1832 с. [Электронный ресурс] / URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>

2. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов: моногр. / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. Самара: ООО «Офорт», 2020. 118 с.

3. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. 872 с.

4. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков // Нефрология. 2009. №13(3). С. 52-62. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-52-62>

Оценка острой токсичности пиримидинового соединения

Землянко А. А.¹, Габитова Н.М.², Макалатия М. К.², Цибизова А. А.²

anastasiya-zemlyanko001@mail.ru

narmina85@inbox.ru

maria.makalatia@yandex.ru

sasha3633@yandex.ru

¹ ГАПОУ «Волгоградский медико-экологический техникум»

Облкообразования Волгоградской области

² ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Аннотация: Статья посвящена изучению острой токсичности производного пиримидина. Исследования проводились на белых беспородных крысах самцах массой 280-290 г. Установлено, что внутрибрюшинное введение соединения под шифром VMA-20-14 в дозах до 4000 мг/кг не вызывает гибели животных, что характеризует изучаемое вещество как малотоксичное и определяет 4 класс токсичности. В связи с тем, что определение полудетальной дозы затруднено, за LD50 была принята максимальная доза – 4000 мг/кг. Таким образом, оценка острой токсичности производного под шифром VMA-20-14 показала, что данное соединение относится к малотоксичным веществам, что актуализирует детальное изучение его фармакологической активности с целью разработки на его основе лекарственных средств.

Ключевые слова: острая токсичность, пиримидиновое производное, полудетальная доза

Введение. В настоящее время пиримидиновые производные рассматриваются в качестве основы для разработки новых лекарственных препаратов. Пиримидины представляют собой шестичленные гетероциклические ароматические органические соединения, широко представленные в природе в различных формах [1]. Установлено, что данные соединения относительно безопасны и оказывают разностороннюю фармакологическую активность, что связано с тем, что они являются строительными блоками многочисленных природных соединений – от антибиотиков до витаминов и важными компонентами нуклеиновых кислот [2]. Анализ литературы показал, что производные пиримидина обладают широким спектром фармакологических эффектов такими как противоопухолевый, противовоспалительный, обезболивающий, антиоксидантный, гипотензивный, антигистаминный, психотропный, противосудорожный, иммуностропный и др. [3]. Отмечено, что на основе пиримидинов получено множество препаратов с противомикробной

активностью: противомикробной, противовирусной, противогрибковой и т.д. [4, 5]. Принимая во внимание вышеописанное, можно сделать вывод, что различные модификации пиримидиновых производных являются перспективной основой для получения новых лекарственных препаратов. При разработке новых лекарственных соединений необходимо провести исследование их безопасности для организма [6].

Цель исследования – оценка острой токсичности нового пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-20-14.

Материал и методы. Острую токсичность оценивали на нелинейных крысах самцах массой 280-290 г. Содержание крыс и все манипуляции с ними проводили согласно требованиям нормативной документации, регламентирующей работу с лабораторными животными.

В процессе эксперимента все животные были разделены на несколько групп: контроль – крысы, получавшие внутрижелудочно воду очищенную; опытные группы крыс, получавшие внутрижелудочно суспензию исследуемого соединения в дозах 500; 1000; 2000; 4000 мг/кг. Соединение синтезировано сотрудниками Волгоградского государственного медицинского университета под руководством доктора химических наук, профессора А.А. Озерова. Проявления острой токсичности оценивали на протяжении 14 дней на основе изменений общего состояния, двигательной активности, массы тела, состояния волосяного, кожного покрова и слизистых оболочек лабораторных животных. После выведения животных из эксперимента проводили макроскопический анализ и взвешивание внутренних органов (головной мозг, печень, селезенка, почки, сердце).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. (Analyst-Soft Inc., США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка острой токсичности показала, что новое пиримидиновое производное в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг не оказывало влияние на общее состояние животных, а также на волосяной и кожный покров и слизистые оболочки; доза 4000 мг/кг привела к снижению двигательной активности животных в первые двое суток, но в течение третьих суток поведение крыс было восстановлено.

При внутрижелудочном введении изучаемого соединения во всех дозах не было отмечено статистически значимых изменений массы животных.

Во время эксперимента в течение 14 суток не было зафиксировано гибели животных. Опираясь на полученные результаты, в качестве полуметальной дозы была принята максимальная доза 4000 мг/кг.

В таблице представлены результаты определения массы внутренних органов крыс на фоне введения нового пиримидинового производного.

Таблица – Изменение массы внутренних органов крыс на фоне введения VMA-20-14 в различных дозах

Экспериментальные группы	Внутренние органы				
	Головной мозг	Печень	Селезенка	Почка	Сердце
Контроль	1,85±0,07	6,12±0,09	0,68±0,04	0,74±0,07	0,92±0,07
500 мг/кг	1,81±0,06	6,01±0,08	0,64±0,05	0,69±0,06	0,95±0,08
1000 мг/кг	1,79±0,08	5,98±0,09	0,70±0,07	0,72±0,06	0,93±0,09
2000 мг/кг	1,84±0,08	6,73±0,07	0,63±0,05	0,75±0,07	0,97±0,09
4000 мг/кг	1,81±0,09	7,97±0,08*	0,71±0,07	0,71±0,08	0,93±0,07

Примечание: * - $p < 0,05$ - относительно контроля

Введение соединения VMA-20-14 в дозах от 500 до 2000 мг/кг не оказывает влияние на массу внутренних органов крыс, тогда как введение в дозе 4000 мг/кг увеличивает массу печени практически на 30% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой животных, что свидетельствует о возможном развитии патологических изменений и требует детального исследования в аспекте хронической токсичности.

Заключение. Таким образом, результаты, полученные в ходе оценки отстрой токсичности нового производного пиримидина под лабораторным шифром VMA-20-14, свидетельствуют о том, что оно является малотоксичным, относится к 4 классу токсичности и требует детального исследования фармакологической активности и безопасности при длительном введении.

Список литературы

1. Basha, J. A comprehensive review of pyrimidine analogues – universal frameworks with medicinal and biological potential / J. Basha, N. M. Gudgaon // Journal of Molecular Structure. – 2021. – № 1246. – P. 131168.
2. Tolba, M. Synthesis, reactions and application of pyrimidine derivatives / M. Tolba, A. El-Din, M. Ahmed, R. Hasanshin, M. Sayed, R. Zalki, S. Abdel-Rahim // Current Letters in Chemistry. – 2022. – Vol. 11. № 1. – С. 121-138.
3. Цибизова, А. А. Оценка иммуностропных свойств нового производного пиримидина / А. А. Цибизова, И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. А. Озеров, Е. Г. Глухова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11-1. – С. 71-72.
4. Самотруева, М. А. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3H)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* / М. А. Самотруева, А. А. Озеров, А. А. Старикова, Н. М.

Габитова, Д. В. Мережкина, А. А. Цибизова, И. Н. Тюренков // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. № 4. – С. 318-329.

5. Самотруева, М. А. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, Н. М. Габитова, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. № 8. – С. 24-28.

6. Выштакалюк, А. Б. Синтез и первичная оценка гепатопротекторных свойств новых производных пиримидина / А. Б. Выштакалюк, В. Е. Семенов, В. В. Зобов, И. В. Галяметдинова, Л. Ф. Гумарова, А. А. Парфенов, В. С. Резник // Российский журнал биоорганической химии. – 2017. – № 43. – С. 604-611.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-562-565

УДК 615.065

**Оценка влияния N, N – дизамещенных аминоксидов на
сердечно-сосудистую систему крыс Wistar**

Калдыркаева О.С., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В., Терехова О.А.
email: okaldyrkaeva@gmail.com

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения РФ

Аннотация: Влияние на сердечно-сосудистую систему новых оригинальных соединений при фармакологической разработке новых препаратов и оценка изменений показателей артериального давления является распространенным параметром, оцениваемым у лабораторных животных. У неанестезированных крыс Wistar (масса тела 200-250 г.) изучали влияние N, N – дизамещенных аминоксидов на показатели сердечно-сосудистой системы. Результаты исследования демонстрируют отсутствие гипер и гипотензивных эффектов у исследуемых соединений.

Ключевые слова: артериальное давление, N, N – дизамещенные аминоксиды, доклинические исследования, разработка лекарственных препаратов.

Введение. Нарушения сердечного ритма занимают центральное место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызывают серьезные осложнения в различных системах организма и служат причиной внезапной смерти [1, 2]. Привлечение новых оригинальных химических веществ и исследование зависимости их фармакологической активности от химического строения с последующим направленным синтезом соединений, проявляющих более выраженные фармакологические свойства, представляет собой наиболее рациональный подход при поиске новых

фармакологически активных веществ, перспективных для практического применения в качестве лекарственных препаратов [3].

В данной работе предусматривалось исследование влияния новых оригинальных соединений на сердечно-сосудистую систему и оценка изменений показателей артериального давления у лабораторных животных при фармацевтической разработке новых лекарственных препаратов для лечения нарушений сердечного ритма.

Исследование проведено в лаборатории лекарственной токсикологии Центра доклинических исследований Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, профессора Е.В. Арзамасцева в рамках Гостемы № 148 «Исследование и разработка потенциального лекарственного средства для лечения нарушений сердечного ритма на основе производных N-замещенных аминокамбифенилов и аминокэфиров и подготовка материалов для получения разрешения на проведение клинических испытаний».

Цель исследования. Целью исследования являлось изучение влияния оригинальных впервые синтезированных N, N – дизамещенных аминокамбифенилов, обладающих высокой антиаритмической активностью и перспективных для разработки на их основе новых высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма, на показатели сердечно-сосудистой системы крыс Wistar с помощью неинвазивной системы мониторинга артериального давления CODA (Kent Scientific, (США)).

Материалы и методы. Выбранный нами метод исследования основан на неинвазивном измерении артериального давления и других параметров сердечно-сосудистой системы в хвостовой артерии неанестезированных крыс с использованием окклюзионной хвостовой манжеты. При помощи датчика перепада давления производили оценку следующих показателей: частота сердечных сокращений, диастолическое и систолическое артериальное давление, среднее артериальное давление.

Исследования проведены на 40 неанестезированных крысах Wistar (масса тела 200-250 г.), разделенных на 4 группы для каждого соединения по 10 крыс в каждой. Группе контроля вводили в/б физиологический раствор NaCl, изучаемые соединения вводили за 10 минут до проведения эксперимента в дозах 1/10 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении). Предварительно оценивали фоновые показатели.

Результаты и их обсуждение.

Подавляющее большинство крыс Wistar показало несколько спонтанную повышенную частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления. В таблице 1 приведены данные, отражающие спектр изменения физиологических показателей у крыс через 10 мин после

в/б введения наиболее активных соединений класса N, N – дизамещенных аминомидов.

Таблица 1 - Влияние исследуемых соединений на физиологические показатели артериального давления крыс Wistar

Соединения, Дозы, мг/кг	ЧСС (уд в мин.)		АД Систолическое (мм. рт. ст.)		АД Диастолическое (мм. рт. ст.)		АД Среднее (мм. рт. ст.)	
	Исх.	После введения	Исх.	После введения	Исх.	После введения	Исх.	После введения
Б-1 (9,6 мг/кг)	319±7	333±15	186±4	180±3	165±4	162±5	175±6	160±11
Б-8 (31 мг/кг)	357±4	351±7	185±3	189±6	170±7	161±4	174±4	173±3
Б-12 (23 мг/кг)	354±8	325±10	180±6	183±7	179±4	167±6	176±7	179±6
Контроль	346±7	356±14	187±5	188±5	160±7	165±8	167±4	166±7

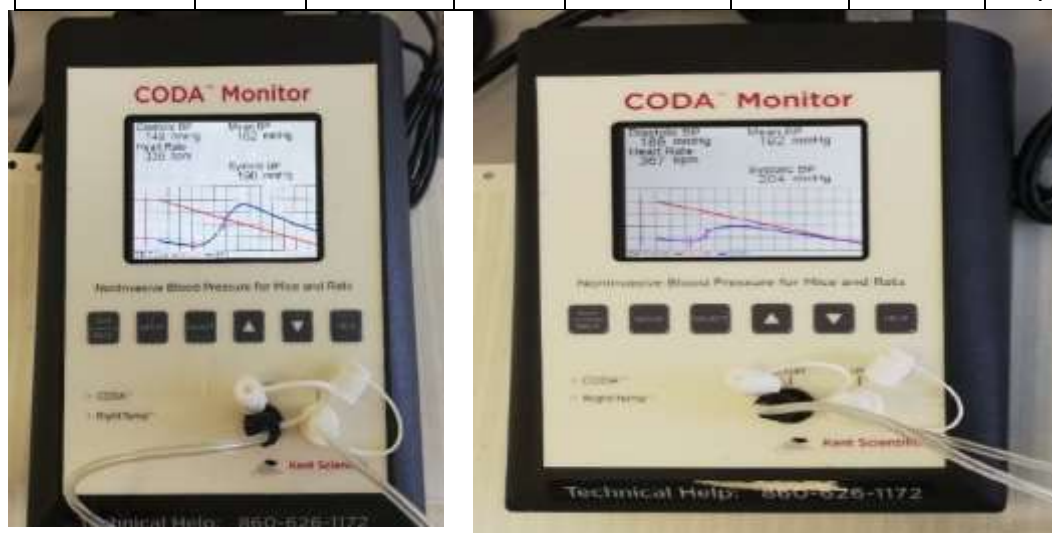


Рисунок 1 – Исследование физиологических показателей артериального давления крыс Wistar на мониторе CODA (Kent Scientific, США).

Заключение. В заключение следует отметить, что оценка артериального давления имеет большое значение для ветеринарных видов животных. результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что под влиянием изучаемых наиболее активных соединений в испытуемых дозах уровень артериального давления у животных практически не изменялся, гипо и гипертензивных эффектов исследуемых препаратов не выявлено.

Список литературы

1. Feng, M., DiPetrillo, K. (2009). Non-invasive Blood Pressure Measurement in Mice. In: DiPetrillo, K. (eds) Cardiovascular Genomics. Methods in Molecular Biology™, vol 573. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-247-6_3

2. Kurtz, TW, Griffin, KA, Bidani, AK, et al. (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals – Part 2: blood pressure measurement in experimental animals – A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Hypertension* **45**(2), 299–310.

3. Калдыркаева, О.С. Антиаримические свойства и токсикологическая характеристика N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, О.А. Терехова [и др.] // Кардиологический вестник, 2022. - № 17(2). – С. 47-54.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-565-568

УДК 615.252.349.7

Разработка нового антидиабетического препарата на основе коричника китайского

Коваленко И.В., Бережнова Т.А., Ульянов И.А.
kovalenkoirin@gmail.com

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Аннотация: Целью исследования являлось оценить перспективность создания антидиабетического препарата на основе коричника китайского. Эффективность отвара коры кассии изучали в условиях глюкозотолерантного теста, а так же на модели стероидного сахарного диабета у лабораторных крыс и кроликов. В ходе исследования установлена эффективность отвара коры кассии в качестве средства, повышающего толерантность к глюкозе при сахарной нагрузке, а также в качестве средства, снижающего риск развития стероидного диабета на фоне применения глюкокортикоидов.

Ключевые слова: коричник китайский, глюкозотолерантный тест, стероидный диабет, антидиабетическое средство.

Введение. Сахарный диабет является серьезной проблемой современности, так как имеет широкое распространение, тяжелые осложнения и высокую смертность [1]. За последние 20 лет в России заболеваемость сахарным диабетом увеличилась более, чем в 2 раза [2].

Большой процент пациентов с сахарным диабетом имеют тяжелые осложнения и инвалидность [3]. В связи с этим, поиск и разработка новых лекарственных средств, способствующих снижению заболеваемости сахарным диабетом среди населения является одной из важнейших задач фармакологии. На основе анализа состава растительного сырья [4, 5], можно сделать вывод, что перспективным сырьем для разработки препаратов, повышающих толерантность к сахарной нагрузке и снижающих риск развития сахарного диабета является коричник китайский.

Цель исследования – оценить эффективность применения отвара коры коричника китайского при постановке глюкозотолерантного теста и на фоне индуцированного стероидного диабета.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 50 лабораторных крысах линии Wistar и 10 лабораторных кроликах породы Шиншилла в два этапа. Содержание животных, а также все используемые в работе процедуры и протоколы соответствовали правилам лабораторной практики, согласно межгосударственному стандарту «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215-2014, Дата введения 2016-07-01, и Приказу Минздравсоцразвития России № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (ETSN 124, Strasbourg, 22.06.1998 г.).

На первом этапе исследование проводили на 30 крысах-самцах. Перед постановкой глюкозотолерантного теста животным вводили внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида (контрольная группа), или отвар коры коричника китайского (опытная группа) в дозе 0,05 г/кг или настой травы козлятника лекарственного (группа сравнения) в дозе 0,1 г/кг в качестве сравнения. С помощью глюкометра Contour Plus измеряли уровень глюкозы в крови животных до эксперимента, через 30, 60 и 120 минут.

На втором этапе 20 крысам-самцам и 10 кроликам-самцам моделировали стероидный сахарный диабет и ежедневно в течение 20 дней внутривенно вводили 0,9% раствор натрия хлорида (контрольная группа), или отвар коры коричника китайского (опытная группа) или настой травы козлятника лекарственного (группа сравнения) в качестве сравнения. Концентрацию глюкозы в крови животных измеряли на 4, 9, 12, 15, 18 и 20 сутки. Стероидный диабет у крыс моделировали путем ежедневных внутримышечных инъекций дексаметазона, у кроликов - путем ежедневных внутривенных инъекций дексаметазона.

Результаты и их обсуждение. При постановке глюкозотолерантного теста в опытной группе животных на 120 минуте наблюдалось статистически значимое снижение концентрации глюкозы в крови на 29,8%

по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), в группе сравнения уровень глюкозы снизился на 19,2% ($p < 0,05$). По сравнению с исходными значениями в группе сравнения показатели глюкозы в крови были увеличены на 35,5% ($p < 0,05$), а в опытной группе только на 17,5%. На втором этапе исследования в течение 20 дней наблюдений за состоянием опытных животных было зарегистрировано статистически значимое снижение массы тела в среднем на 14% у крыс и на 12% у кроликов. Пример изменения данного показателя у крыс представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Изменение массы животного в процессе формирования стероидно-индуцированного сахарного диабета.

	1 сутки (г)	10 сутки (г)	20 сутки (г)
1 группа	262	275	291*
2 группа	263	255	219*
3 группа	285	274	249*
4 группа	286	273	255 *

*- различия значимы по критерию Т–Вилкоксона ($p < 0,05$)

Также наблюдалось увеличение уровня глюкозы в крови на 74% в контрольной группе крыс и на 78% в контрольной группе кроликов, на 44% (крысы), 41% (кролики) и 45% (крысы) и 39% (кролики) в группе сравнения и опытной группе соответственно. Пример изменения данного показателя у крыс представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Изменения концентрации глюкозы в крови в процессе моделирования стероидного диабета

	1 сут. ммоль/л	4 сутки ммоль/л	9 сутки ммоль/ л	12 сутки ммоль/л	15 сутки ммоль/л	18 сутки ммоль/л	20 сут. ммоль/л
интактные животные	5,6	5,7	5,4	5,8	5,6	5,5	5,7
контроль	5,4	5,9	5,2	6	5,6	6,4	9,9*
группа сравнения	5,6	6,26	5,34	4,9	4,8	6,36	8,2*
опытная группа	5,5	5,5	5,8	5,8	5,5	6,8	8,3*

*- различия значимы по критерию U Манна Уитни ($P < 0.05$)

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженного гипогликемического эффекта при пероральном применении отвара коры коричника китайского, что является предпосылкой к дальнейшему синтезу активных веществ коричника и созданию на их основе нового антидиабетического препарата с целью профилактики развития стероидного диабета на фоне длительного применения глюкокортикоидных средств.

Гипогликемический эффект при применении отвара коры коричника китайского вероятнее всего связан с химическим составом данного растительного сырья. Кора коричника китайского содержит витамины С, Р, Е, К, некоторые витамины группы В, кальций, калий, марганец, железо, хром, а также полифенолы и коричное эфирное масло. Витамины и минералы увеличивают скорость метаболизма углеводов в организме, полифенолы и хром предотвращают нарушение углеводного обмена и улучшают чувствительность тканей к инсулину, а коричное эфирное масло способно увеличить абсорбцию глюкозы и чувствительность рецепторов к инсулину, а также улучшить синтез гликогена в печени.

Заключение. Пероральное применение отвара коры коричника китайского в дозе 0,05 г/кг приводит к повышению толерантности к глюкозной нагрузке и снижению выраженности развития стероидного сахарного диабета.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular disease: Time to Act. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2001.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - №2S. - С. 4-61.

3. Антидиабетогенный потенциал бензимидазолов: химия, фармакология, клиника: монография / под ред. А.А. Спасова, В.И. Петрова, В.И. Минкина. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2016. – 548 с.

4. Аксенова Ю.Б. Сравнительный анализ качественного и количественного состава коры коричника (CINNAMOMUM) разных видов. / Ю.Б. Аксенова, И.В. Лапко, О.В. Кузнецова, С.В. Василевский, А.В. Аксенов, В.Ф. Таранченко, А.М. Антохин, И.А. Родин, О.А. Шпигун // Химия растительного сырья. 2018. № 3. С. 159-167.

5. Ненелева Е.В. Сравнительное изучение состава биологически активных веществ коры коричника цейлонского и коры коричника китайского / Е.В. Ненелева, О.В. Евдокимова // В сборнике: Молодые ученые и фармация XXI века сборник научных трудов третьей научно-практической конференции с международным участием. 2015. С. 316-319.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-569-572

УДК 616.348-006.66

Влияние модифицированных наночастиц золота на опухолевые клетки аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2)

Копаница М.А., Черных И.В., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Куков Д.В.
e-mail: kopanitsa412@yandex.ru

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им.
акад. И.П. Павлова Минздрава России

Аннотация: Оценена цитотоксичность наночастиц золота с поверхностью, модифицированной остатками фукозы, лактозы и галактозы, по отношению к культуре клеток аденокарциномы ободочной кишки человека Caco-2. Проанализирован возможный механизм их противоопухолевой активности, который заключается в активации липопероксидации, инициации одного из путей запрограммированной клеточной гибели через стимуляцию транскрипционного фактора p53, а также ингибировании эфлюксной активности гликопротеина-P.

Ключевые слова: наночастицы золота, Caco-2, НЕК-293, гликопротеин-P, липопероксидация.

Введение. Онкологические заболевания требуют поиска новых более эффективных подходов к терапии и диагностике. Развивающимся и перспективным направлением на сегодняшний день является применение наноматериалов, обеспечивающих избирательность действия по отношению к опухолевым клеткам [1].

Цель исследования – оценка цитотоксического влияния наночастиц золота, покрытых остатками фукозы, лактозы и галактозы, на культуру клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2) и изучение возможных механизмов их противоопухолевой активности *in vitro*.

Материалы и методы. Объект исследования – коллоидные растворы наночастиц золота (НЧЗ) с поверхностью, покрытой остатками фукозы (Au-Fuc), лактозы (Au-Lac) и галактозы (Au-Gal), полученные по оригинальной методике [2]. Исследование цитотоксичности выполнено на линии клеток Caco-2, культивируемых в течение 48 часов (опухолевые клетки) и в течение 21 суток (дифференцированные клетки, подобные эпителиоцитам тонкого кишечника человека) после достижения монослоя. В качестве рабочих растворов использовали НЧЗ, разбавленные питательной средой до концентраций 10–600 мкг/мл для Au-Fuc, 10–900 мкг/мл для Au-Lac и 10–550 мкг/мл для Au-Gal. Сроки инкубации с клетками составили 2 и 8 часов. Исследование цитотоксичности проводили с применением МТТ-теста и последующим расчетом IC_{50} с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3. В качестве препарата сравнения использовали фторурацил (ФУ), рекомендованный для адъювантной терапии колоректальных опухолей [3].

Диапазон концентраций ФУ составил 50–2000 мкг/мл для аналогичных сроков инкубации. Изучение механизмов противоопухолевой активности НЧЗ проводили путем определения уровня липопероксидации (ЛП) (количество общих SH-групп по методу Элмана, количество малонового диальдегида (МДА) и глутатионпероксидазы IV типа (G-per) с помощью иммуоферментного анализа – ИФА), а также количества транскрипционного фактора p53 и каспазы-3 (ИФА) в лизатах клеток.

Оценку функциональной активности и экспрессии гликопротеина-P (Pgp) проводили на линии клеток Сасо-2 и линии эмбриональных клеток почки человека (НЕК-293). Клетки инкубировали в течение 2 и 8 часов с растворами НЧЗ в концентрациях 500,0 и 350,0 мкг/мл, 750,0 и 550,0 мкг/мл и 400,0 и 300,0 мкг/мл для Au-Fuc, Au-Lac и Au-Gal соответственно (концентрации соответствовали значениям, при которых вещества не оказывали цитотоксического действия на опухолевые клетки).

Оценку относительного количества Pgp на мембранах клеток Сасо-2 проводили методом western-blot. Функциональную активность Pgp исследовали путем анализа внутриклеточного накопления маркерного субстрата транспортера – фексофенадина (150 мкМ) методом ВЭЖХ-МС/МС. В качестве контроля использовали клетки, инкубируемые с чистой питательной средой. Количество повторения для каждого анализа составило 3. Результаты подвергались обработке с помощью программы Statistica 13.0.

Результаты и их обсуждение. В ходе МТТ-теста выявлено, что НЧЗ проявили цитотоксичность в отношении культуры клеток Сасо-2, причем IC_{50} по отношению к клеткам, дифференцированным в эпителиальные клетки кишечника, была достоверно выше, чем по отношению к опухолевым при сроках инкубации 2 и 8 ч ($p < 0,05$). IC_{50} для Au-Fuc по отношению к опухолевым клеткам составила $581,5 \pm 28,9$ и $335,5 \pm 35,5$ мкг/мл после 2- и 8-часовой инкубации соответственно; для Au-Lac – $768,9 \pm 50,3$ и $514,5 \pm 44,8$ мкг/мл, для Au-Gal – $466,9 \pm 29,2$ и $298,6 \pm 27,8$ мкг/мл. В отношении дифференцированных клеток IC_{50} составила: для Au-Fuc – $530,1 \pm 2,7$ мкг/мл и $410,0 \pm 14,7$ мкг/мл; для Au-Lac – $830,9 \pm 6,5$ мкг/мл и $638,9 \pm 13,7$ мкг/мл; для Au-Gal – $510,7 \pm 20,9$ мкг/мл и $376,1 \pm 35,8$ мкг/мл при 2- и 8-часовой инкубации соответственно. ФУ проявил цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам (IC_{50} $2107,5 \pm 19,1$ и $1764,0 \pm 192,8$ мкг/мл при 2- и 8-часовой инкубации соответственно), не отличающуюся от таковой для дифференцированной их разновидности (IC_{50} $1995,0 \pm 19,7$ мкг/мл и $1694,4 \pm 101,5$ мкг/мл после 2- и 8-часовой инкубации соответственно). Оценка уровня ЛП показала, что содержание SH-групп в лизате опухолевых клеток снижалось при инкубации с НЧЗ: для Au-Fuc – в 35,7 раза ($p = 0,008$)/в 6,1 раза ($p = 0,007$), для Au-Lac – в 11,9 раза ($p = 0,005$)/в 5,6 раза ($p = 0,004$), для Au-Gal – в 20,6 раза ($p = 0,006$)/в 20,8 раза ($p = 0,008$) при 2- и 8-часовой инкубации соответственно. ФУ при 2-ч

инкубации не изменял уровень SH-групп ($p > 0,05$), а при 8-ч увеличивал их количество в 1,9 раза ($p = 0,045$). Уровень МДА возрастал при инкубации клеток с Au-Fuc в 1,4 раза (уровень тенденции: $p = 0,099$) и в 1,6 ($p = 0,048$) при 2- и 8-часовой инкубации соответственно. Количество G-peg все НЧЗ, а также ФУ, при инкубации с клетками достоверно не изменяли ($p > 0,05$). Уровень проапоптотического транскрипционного фактора p53 в клеточном лизате возрастал при инкубации со всеми НЧЗ при 8-часовой инкубации: в 2,6 раза ($p = 0,021$) – для Au-Fuc, в 2,3 раза (уровень тенденции: $p = 0,057$) – для Au-Lac, в 2,2 раза – для Au-Gal (уровень тенденции: $p = 0,078$). ФУ увеличивал количество p53 и при 2- (в 2,2 раза; уровень тенденции – $p = 0,079$), и при 8-часовой (в 2,4 раза; $p = 0,039$) инкубации. Уровень каспазы-3 не изменялся при инкубации клеток с НЧЗ и ФУ ($p > 0,05$).

Оценка интенсивности ЛП указывает на проявление прооксидантных свойств Au-Fuc, в отличие от Au-Lac и Au-Gal, механизм противоопухолевого действия которых, вероятно, не связан с интенсификацией перекисного окисления липидов. Причиной отсутствия изменения количества G-peg при инкубации с Au-Fuc может быть недостаточная длительность инкубации клеток с наночастицами.

Отсутствие изменения уровня каспазы-3 говорит о том, что механизм противоопухолевого действия, вероятно, не связан с запуском апоптоза, несмотря на то что по литературным данным – это один из ведущих механизмов цитотоксичности наночастиц металлов.

Инкубация клеток Caco-2 с Au-Fuc и Au-Gal не приводила к изменению относительного количества Pgp. Au-Lac увеличивали уровень транспортера в 1,9 ($p = 0,0037$; $p = 0,0081$) при инкубации в течение 2 и 8 часов.

Оценка накопления фексофенадина внутри клеток Caco-2 при их 8-часовой инкубации с Au-Fuc, Au-Lac и Au-Gal показала возрастание внутриклеточного содержания субстрата Pgp в 2,6 (уровень тенденции: $p = 0,097$), в 3,5 ($p = 0,0025$) и в 5,3 ($p < 0,0001$) раза соответственно. Au-Lac увеличивали данный показатель также через 2 часа инкубации в 4,1 ($p = 0,0001$) раза. Подобные результаты могут свидетельствовать об ингибировании эффлюксной активности Pgp. При инкубации НЧЗ с клетками НЕК-293 (на их мембранах отсутствует Pgp) не выявлено увеличение внутриклеточного накопления фексофенадина, что свидетельствует об отсутствии неспецифического увеличения проницаемости клеточных мембран.

Заключение. Наночастицы золота, модифицированные остатками фукозы, лактозы и галактозы, оказывают цитотоксическое действие на клетки аденокарциномы ободочной кишки человека, реализуя противоопухолевое действие путем активации липопероксидации (Au-Fuc), одного из путей запрограммированной клеточной гибели через стимуляцию

транскрипционного фактора p53, а также ингибирования эффлюксной активности гликопротеина-R.

Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2022) (приказ Минобрнауки России от 20.01.2022 №38).

Список литературы

1. Chakraborty, A. Size-dependent apoptotic activity of gold nanoparticles on osteosarcoma cells correlated with SERS signal / Chakraborty A., Das A., Raha S., Barui A. // Journal of Photochemistry and Photobiology. – 2020. – Vol.203. – Art.No. 111778.

2. Ершов, А.Ю. Синтез гликонаночастиц золота на основе 3-меркаптопропионилгидразонов 6-дезоксид- и 2-(ацетиламино)альдоз / Ершов А.Ю. Мартыненко, А.А., Лагода И.В., Якунчикова Е.А., Копаница М.А., Черных И.В., Якиманский А.В. // Журнал общей химии. – 2020. – Т.91, №2. – С.260–268.

3. Blondy, S. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes / Blondy S., David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud A., Christou N. // Cancer Sci. – 2020. – Vol.111, №9. – P. 3142–3154.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-572-575

УДК 615.03

Дистанционное обучение как элемент медицинского образования: pro et contra

Корнилов А.А., Жирова А.Ю.

e-mail: drarsmen@mail.ru, aliana.jirova@yandex.ru

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: В статье рассматриваются преимущества и недостатки дистанционной формы обучения. Студенты медицинского университета самостоятельно оценивали уровень подготовки, трудностей, удобства. Опрос проводился в формате анкетирования, после обработки результатов было установлено, что как дистанционный, так и традиционные форматы обучения имеют ряд взаимных преимуществ и недостатков. С учетом сложившейся в последние годы эпидемиологической ситуации положительные стороны дистанционного обучения позволили студентам сохранить необходимый уровень подготовки к занятиям, а также сформировать собственное мнение о перспективах внедрения дистанционных технологий в привычный образовательный процесс.

Ключевые слова: дистанционное обучение, образовательный процесс, анкетирование.

Введение. Образование является важной частью современного общества. Оно формирует не только определенный спектр профессиональных навыков и умений, но и создает личность, необходимую для определенной роли в обществе [1]. Диапазон получаемого образования достаточно широк: это классическое высшее и среднее образование, а также повышения квалификации, развитие личности и навыков.

За счёт большого количества информации и развития технологий появилась возможность и необходимость получать образование дистанционным способом.

Удаленная форма обучения для медицинского образования является преимущественно недопустимой, а особенно это касается практической отработки навыков [2, 3]. Однако, ряд теоретических знаний могут преподноситься удаленно.

Цель исследования – оценить эффективность и востребованность использования технологий дистанционного образования в рамках изучения дисциплины «Клиническая фармакология».

Материалы и методы. В рамках исследования проводилось анкетирование среди студентов лечебного, педиатрического и фармацевтического факультетов 4-5 курса ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ. В общей сложности в анкетировании 2023 года выборку составил 281 студент.

Результаты и их обсуждение. Дистанционная форма обучения является весьма приглянувшейся студентам в период пандемии. Некоторые форматы проведения занятий до сих пор находят возможными и более удобными, например, дистанционные лекции.

По сводным данным 2023 года большинство студентов (59,4%) отдает предпочтение дистанционным лекциям на платформе ZOOM, 28,1% – на платформе Moodle, а только 12,5% выбрало вариант «очные лекции».

Одной из основных проблем введения дистанционного формата являются возникающие технические трудности, с таковой столкнулось 23,5% обучающихся. 16,7% студентов находят проблемой отсутствие личного взаимодействия с преподавателем/лектором. Однако, 54,4% не столкнулось с трудностями во время дистанционных занятий.

Как и у любой формы обучения в дистанционном формате есть ряд преимуществ и недостатков. Основные достоинства, по мнению студентов, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные преимущества дистанционного обучения, по мнению студентов

Критерий	Доля ответов, %
Опыт самостоятельного усвоения учебного материала	35.2%
Гибкий график и темп работы	74.7%
Возможность обучения на дому	57.7%
Возможность углубленно изучать дополнительные материал	21.4%
Отсутствие транспортных проблем	55.9%
Привлекает работа на компьютере/смартфоне	8.9%
Экономия времени	54.1%
Психологический фактор	24.9%
Освоение навыков работы с электронными ресурсами	14.6%
Особых преимуществ в дистанционном обучении не нахожу	3.9%

По собственной оценке, эффективности закрепления материала, студенты оценивают уровень достаточно высоким: на 10 – 17,1%, на 9 – 12,1%, на 8 – 21,7%, на 7 – 24,2%.

Большим достоинством респонденты находят наличие информационных материалов (клинические рекомендации, глоссарии, фото, обучающие видео) в электронном виде, что позволяет использовать их повторно при непосредственной подготовке к занятию. 64,8% обучающихся считают, что электронно предоставленные материалы способствуют увеличению уровня знаний за счёт того, что доступ к ним неограничен и есть возможность пересмотреть несколько раз.

Помимо дистанционных лекций, на занятиях также может присутствовать входной контроль с использованием дистанционных технологий, в который входят тестирование, ситуационные задачи. По собственной оценке студентов, 65,8% достаточно времени, которое отводится на выполнение данной задания, а также большинство (81,5%) оценивает уровень сложности как средний.

На рисунке 1 приведена сравнительная оценка знаний при дистанционном обучении и традиционном на основе ответов студентов в 2023 году.

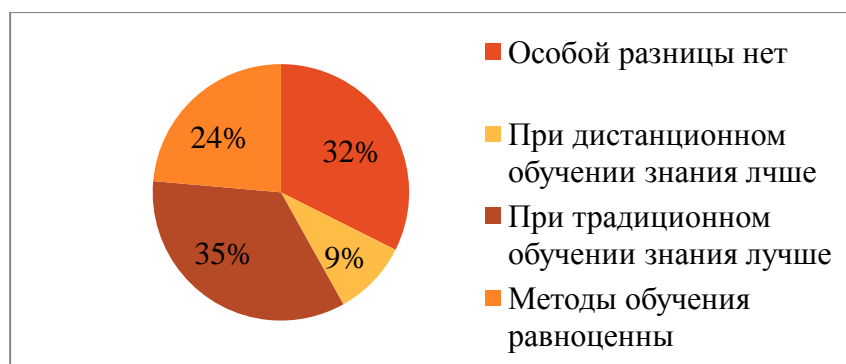


Рисунок 1 – Сравнение знаний при дистанционном обучении и традиционном на основе ответов студентов в 2023 году

Во время удаленных занятий время на выполнение заданий часто не соответствует отведенному времени. Большинство студентов (33,3%) справлялись за 1-2 часа, 30,4% за 2-3 часа, 20% уделяли выполнению заданий от 30 минут до часа.

Заключение. Медицинское учебное заведение требует обязательного наличия очных практических занятий, как считают и сами студенты. Однако, в дистанционных способах передачи информации есть большое количество достоинств, а возникающие трудности с течением прогресса решаются и сводятся к минимуму.

Таким образом, в эпоху большого количества сведений и данных наиболее удобной будет смешанная система, сочетающая в себе достоинства как дистанционного, так и традиционного обучения.

Список литературы

1. Кудрявцева, Т.А. Образование в системе институтов и факторов развития личности / Т.А. Кудрявцева // Форум молодых ученых. – 2017. – №7 (11). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obrazovanie-v-sisteme-institutov-i-faktorov-razvitiya-lichnosti> (дата обращения: 22.08.2023).

2. Борозда, И. В. Дистанционное обучение студентов медицинского вуза в условиях пандемии COVID-19 / И.В. Борозда // Вестник Амурского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2021. – №94. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distantionnoe-obuchenie-studentov-meditsinskogo-vuza-v-usloviyah-pandemii-covid-19> (дата обращения: 22.08.2023).

3. Дистанционное обучение глазами студентов: преимущества и недостатки / А. Ю. Жирова, А. А. Корнилов, С. В. Поветкин [и др.] // Современные вызовы для медицинского образования и их решения : Сборник трудов по материалам Всероссийской учебно-методической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.Ф. Крутько и Году педагога и наставника. В 2-х томах, Курск, 02 февраля 2023 года / Под редакцией В.А. Лазаренко. Том 1. – Курск: Курский государственный медицинский университет. – 2023. – С. 204-206.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-576-580

УДК 612.821.6+599.323.4

Изучение мнестической активности дипептида Pro-Leu и селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 в тесте «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции

Кравченко Е.В.¹, Бизунок Н.А.², Ольгомец О.Н.¹, Дубовик Б.В.²

e-mail: kravchenko@iboch.by

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук
Беларуси

²УО Белорусский медицинский университет
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Аннотация: В результате изучения влияния Pro-Leu, L-368,899 и их комбинации на угашение исследовательско-ориентировочной реакции мышей ICR в условиях групповой высадки (по 8 особей в группе) в актометре «Ugo Basile» при наблюдении продолжительностью 50 минут выявлена способность Pro-Leu и L-368,899 статистически достоверно облегчать неассоциативное обучение (габитуацию).

Ключевые слова: Pro-Leu, L-368,899, габитуация, мыши, актометрия

Введение. Разработка стратегий вмешательства, позволяющих предотвратить наступление когнитивных расстройств (КР), невозможна без фундаментальных исследований механизмов, связывающих воедино стресс, уровень тревожности (УТ) и мнестические функции (Katz M.J., 2016) [1]. Социальный стресс и связанные с ним тревожные расстройства зачастую нарушают способность к эффективному выполнению напряженной умственной работы в условиях коллективного участия.

Окситоцин – нейропептид, который не только выполняет роль нейрого르몬а, но и регулирует такие функции центральной нервной системы, как память (узнавание лиц) и социальные взаимодействия (Lopatina O.L. et al., 2018, Yao S. et al., 2018 – цит. по Wang S.-Ch.) [2]. Считают, что способность окситоцина модулировать когнитивные функции [2] объясняется влиянием нонапептида на рабочую память [2] и исполнительные функции [2] (включая прогнозирование последствий для потенциально возможного поведения – в том числе понимание и коррекция социального поведения).

Поскольку разработка лекарственных средств на основе окситоцина затруднена его низкой стабильностью, актуальными являются исследования, направленные на поиск новых пептидов-миметиков окситоцина [3].

Тест угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) у мышей с использованием актометрии широко используется при поиске

ноотропных средств [4, 5, 6]. Угашение двигательной активности (ДА) является одним из проявлений габитуации: активное обследование животным камеры актометра через 5-10 мин сменяется ослаблением первоначальной реакции на новую обстановку вследствие оценки ее как биологически незначимой. В научной литературе описаны подходы с изучением габитуации в условиях повторных высадок в «открытое поле» (или камеру актометра) одного животного, либо исследование угашения ИОР в одном сеансе с групповой высадкой [4]. В последнем случае существенная роль принадлежит зоосоциальным взаимодействиям.

В последнее десятилетие показана выраженная активность пролинсодержащего дипептида Pro-Leu в отношении угашения ИОР (габитуации) у мышей BALB/c и ICR [5, 6].

С учетом выраженного влияния окситоцина на зоосоциальное поведение, перспективно изучения влияния на процессы габитуации при групповой актометрии дипептида Pro-Leu (который может рассматриваться как низкомолекулярный фрагмент окситоцина), селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 и их комбинации.

L-368,899 (в форме гидрохлорида) является мощным непептидным, перорально активным антагонистом рецепторов окситоцина ($IC_{50} = 8,9$ нМ), который проявляет более чем 40-кратную селективность по отношению к окситоциновым рецепторам, нежели к рецепторам вазопрессина V_{1a} и V_2 (значения IC_{50} составляют 370 и 570 нМ соответственно). Данных о влиянии L-368,899 на неассоциативное обучение нами в мировой научной литературе не обнаружено.

Исследования Pro-Leu и L-368,899 могут способствовать раскрытию предполагаемых пептидергических механизмов неассоциативного обучения, а также – поиску новых фармакологических средств профилактики и терапии КР, связанных с нарушениями социальной адаптации в группе.

Цель исследования - изучение влияния дипептида Pro-Leu (структурно близкого фрагменту молекулы окситоцина), селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 и их комбинации на процессы неассоциативного обучения в тесте угашения исследовательско-ориентировочной реакции.

Материалы и методы. Оценивали влияние на неассоциативное обучение Pro-Leu (P1130-1G, серия #BCCB0437, Sigma Aldrich, США, дата анализа – 06.02.2019, чистота - $\geq 98\%$) и селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 (H942958, серия 12-ТАН-139-1, чистота - 95%; произведен Toronto Research Chemicals (Canada), годен до 19.09.2025), а также их комбинации. Изучали эффекты веществ на внутрисессионную габитуацию белых половозрелых аутбредных мышей-самцов ICR в условиях групповой актометрии (по 8 мышей в боксе одномоментно).

Особям контрольной группы (N=24, 3 группы по 8 мышей) назначали в/б дважды (за 15-50 мин и за 30-65 мин до эксперимента) растворитель (дистиллированную воду – ДВ); в те же сроки мышам основных групп (ОГ) вводили исследуемые соединения: особям группы ОГ-1 (N=24, 3 группы по 8 мышей) – ДВ в/б и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг в/б; грызунам ОГ-2 (N=24, 3 группы по 8 мышей) - L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг в/б и ДВ; животным группы ОГ-3 (N=24, 3 группы по 8 мышей) – L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг в/б и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг в/б. Накануне актометрии дважды (1 раз в сутки) мышам КГ и ОГ-1 вводили в/б ДВ, а животным ОГ-2 и ОГ-3 – Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг в/б.

После введения соединений оценивали процессы «острого» угашения ГДА мышей в условиях группового тестирования на протяжении 50 мин с использованием актометра производства «Ugo Basile», Италия. Первый зоосоциальный контакт животных друг с другом происходил в день тестирования при высадке в боксы актометра группой по 8 особей. Таким образом, процессы привыкания к новой обстановке у мышей ICR протекали на фоне зоосоциального территориального конфликта, связанного с освоением новой территории в присутствии ранее незнакомых конспецифичных особей.

Процесс габитуации описывали с помощью уравнений линейной регрессии; для построения прямой вида $y=a+bx$ использовали натуральные логарифмы значений горизонтальной двигательной активности (ГДА). Угашение ГДА считали значимым, если снижение исследовательской реакции описывалось статистически значимыми прямыми [7]. Коэффициент a отражает теоретически рассчитанный исходный уровень подвижности; коэффициент b характеризует выраженность угашения исследовательской реакции (чем ниже b , тем лучше мнестические функции грызунов в тесте угашения ИОР; положительные значения b свидетельствуют о нарушенной габитуации).

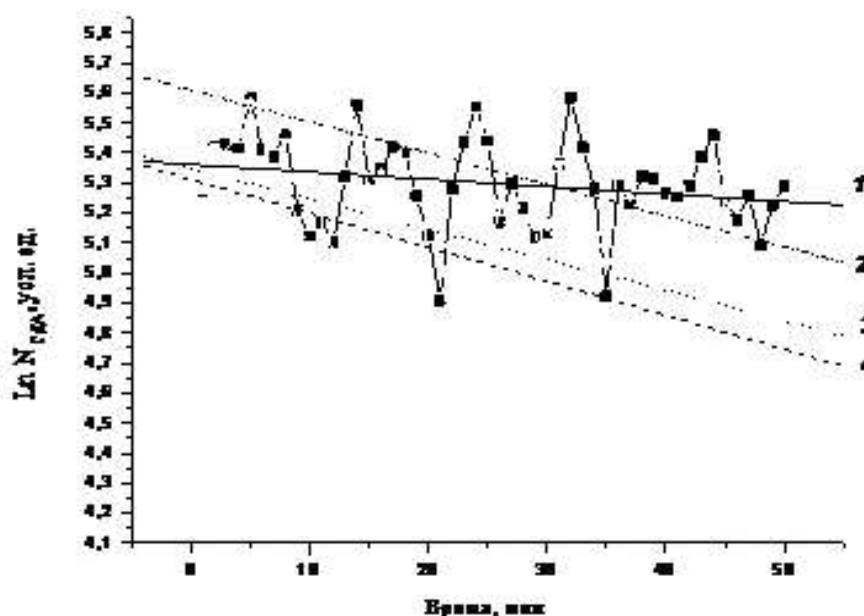
Результаты и их обсуждение. В контроле у мышей ICR в условиях групповой высадки не отмечено статистически значимого угашения ИОР ($p > 0,05$) – см. таблицу 1, рисунок 1. На протяжении 50-минутной актометрии имели место биоритм-подобные всплески локомоторной активности, затруднявшие процесс привыкания к камере актометра – см. рисунок 1.

У животных основных групп ОГ-1, ОГ-2 и ОГ-3 отмечалось хорошо выраженное снижение ГДА – локомоция мышей уменьшалась с течением времени, прямые линейной регрессии были статистически значимыми – см. таблицу 1, рисунок 1. Тот факт, что селективный антагонист рецепторов окситоцина L-368,899 оказывал статистически достоверное влияние на угашение ИОР в условиях групповой высадки, указывает на потенциальные окситоцинергические механизмы угашения ИОР в условиях групповых зоосоциальных контактов. Позитивное мнемотропное действие Pro-Leu,

Таблица 1– Влияние дипептида Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б), L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) и их комбинации на процессы неассоциативного обучения мышей ICR в тесте угашения ИОР

Группа /доза	Коэффициенты уравнений линейной регрессии		R	P_1	P_{2-4}
	a	b			
Контроль	5,36±0,04	-0,002±0,001	-0,24	0,09	
Pro-Leu	5,31±0,07	-0,011±0,002	-0,58	<0,001	$P_{2b}=0,002$
L-368,899	5,35±0,06	-0,010±0,002	-0,59	<0,001	$P_{2b}=0,003$
Pro-Leu+L-368,899	5,61±0,05	-0,010±0,002	-0,69	<0,001	$P_{2a}<0,001$ $P_{3a}<0,001$ $P_{4a}<0,001$ $P_{2b}<0,001$

Примечания: 1) число животных – 24 особи в группе (3 групповых высадки по 8 мышей в каждой); 2) прямые, полученные методом линейной регрессии: $y = a + bx$; P_1 – уровень статистической значимости полученных прямых; 3) различия коэффициента a статистически значимы: $P_{2a} < 0,001$ – в сравнении с особями контрольной группы; $P_{3a} < 0,001$ – в сравнении с мышами, которым вводили Pro-Leu; $P_{4a} < 0,001$ – в сравнении с животными, которым применяли L-368,899; 4) различия коэффициента b статистически значимы: $P_{2b} < 0,001$ – в сравнении с особями контрольной группы.



КГ – ДВ (в/б) + ДВ (в/б) (1); Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) + ДВ (в/б) (2); ДВ (в/б) + L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) (3); Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) + L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) (4); $N_{ГДА}$, усл. ед. – число движений в горизонтальной плоскости (единичный интервал – 1 мин)

Рисунок 1 – Влияние Pro-Leu, L-368,899 и их комбинации на габитуацию горизонтальной двигательной активности (ГДА) мышей ICR в условиях 50-минутной групповой высадки в актометре «Ugo Basile» ослаблявшееся в условиях одновременного применения с L-368,899 позволяет предположить взаимодействие указанного дипептида с системой эндогенного окситоцина.

Заключение. В результате изучения влияния Pro-Leu, L-368,899 и их комбинации на угашение исследовательско-ориентировочной реакции мышей ICR при наблюдении продолжительностью 50 минут в условиях групповой высадки (по 8 особей в группе) в актометре «Ugo Basile» выявлена способность Pro-Leu и L-368,899 статистически достоверно облегчать неассоциативное обучение. В присутствии L-368,899 отмечалось некоторое ослабление эффектов Pro-Leu. Перспективны дальнейшие исследования пролинсодержащих дипептидов (Pro-Leu и структурно родственные соединения) с ноотропными свойствами.

Список литературы

1. Influence of perceived stress on incident amnesic mild cognitive impairment: results from the einstein aging study / M.J. Katz [et al.] // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2016. – Vol. 30, Issue 2. – P. 93–98.

2. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder / S.-Ch. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – V. 19, № 12. – P. 3848-3863.

3. McCormack, S.E. Metabolic Effects of Oxytocin / S.E. McCormack, J.E. Blevins, E.A. Lawson // *Endocr. Rev.* – 2020. – V. 1, № 41 (2). – P.121-145.

4. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова.* – М.: Гриф и К, 2012. – Гл. 17. – С. 276–296.

5. Максимова, Л.В. Изучение эффектов нейротропных олигопептидов на модели неассоциативного обучения: дисс. ... канд. биол. наук: 14.03.06 / Л.В. Максимова. – Мн: Ин-т фармакологии и биохимии НАН Беларуси, 2010. – 160 с.

6. Кравченко, Е.В.. Изучение ноотропной активности соединения ИФБ–30 в отношении дисгабитуации у инбредных мышей BALB/c / Е.В. Кравченко, Л.В. Максимова // *Новости медико–биологических наук.* – 2009. – № 4. – С. 63–67.

7. Модификация дипептидом Pro-Gly эффектов парциального инверсного агониста бензодиазепинового сайта ГАМК_A рецепторов FG-7142 в отношении процессов габитуации у инбредных мышей / Е.В. Кравченко, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик // *Новости медико – биологических наук.* – 2020. –Т 20. – №. 4. – С. 70-76.

Изучение мнестической активности аналогов С-концевого фрагмента молекулы вазопрессина в тесте «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции после воздействия неизбежного стресса

Кравченко Е.В.¹, Пилюцкая А.А.², Саванец О.Н.¹,
Бородина К.В.¹, Бизунок Н.А.²
e-mail: kravchenko@iboch.by

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, ²УО Белорусский государственный медицинский университет
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Аннотация: Целью исследования являлось изучение мнестической активности 5 тетрапептидов – аналогов С-концевого фрагмента молекулы вазопрессина в тесте «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции после воздействия неизбежного стресса (принудительное плавание). Тетрапептиды I – N-Ac-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂; IV – N-Ac-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ и V – N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, структурно родственные фрагменту АВП₆₋₉, оказывали статистически значимое модулирующее влияние на процессы габитуации крыс Wistar, подвергшихся ПП: соединение I (1,0 мкг/кг) ослабляло, а IV (0,1-10,0 мкг/кг) и V (10,0 мкг/кг; менее выражено, чем IV) облегчали неассоциативное обучение.

Ключевые слова: тетрапептиды, N-Ac-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂, вазопрессин, габитуация, крысы

Введение. Среди около 100 идентифицированных нейропептидов в настоящее время в высокой степени привлекают внимание научной медицинской общественности нонапептиды аргинин-вазопрессин (АВП) и окситоцин [1, 2]. АВП вырабатывается в областях мозга, имеющих ключевое значение для поведения – в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса [3], и транспортируется в заднюю часть гипофиза, откуда и высвобождается в систему кровообращения. Вазопрессин оказывает воздействие на функционирование центральной и вегетативной нервной системы, в частности, вызывает усиление стресс-индуцированной реакции [4], проявляет анксиогенное действие [4]. Мнемотропные эффекты вазопрессина и его производных изучались на протяжении нескольких десятилетий и продолжают привлекать внимание исследователей [5].

Ось гипоталамус-гипофиз–кора надпочечников (ГГКН) ответственна за процессы адаптации к факторам внешней среды в условиях стрессового воздействия. Вызванная стрессом активация оси ГГКН, сопровождающаяся

повышением уровня глюкокортикоидов в крови, индуцирует нарушения процесса воспроизведения информации (извлечения следа памяти) [5].

Привыкание расценивают как "простейшую форму обучения» [6], которая позволяет животным отфильтровать малозначимые и выборочно сосредоточиться на важных раздражителях [6], т.е. габитуация позволяет организму посредством рефлексии отсеивать ненужную информацию [7]. По этой причине названная форма обучения является обязательным условием для реализации остальных форм такового; для расшифровки механизмов более сложных форм обучения необходимо понимание основных «модулей» габитуации [6].

Цель исследования – изучение влияния тетрапептидов (аналогов С-концевого фрагмента молекулы вазопрессина) на процессы неассоциативного обучения в тесте угашения исследовательско-ориентировочной активности (ИОР) после неизбежного стресса.

Материалы и методы. Проведены скрининговые исследования мнемотропной активности 5 тетрапептидов в экспериментах на аутбредных крысах-самцах Wistar.

Соединения *I* - *V* были синтезированы в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси [8].

Изученные соединения и пути введения: *I* (N-Ас-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂; В-1) – интраназально (и/н), 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг; *II* (N-Ас-DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂; В-2) - и/н, 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг; *III* (N-Ас-Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂; В-3) - и/н, 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг; *IV* (N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂; В-4) - и/н, 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг; *V* (N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂; В-5) - и/н, 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг.

Особи контрольной группы серии 1 не подвергались стрессирующему воздействию. Для моделирования «поведения отчаяния» у грызунов серий 2 и 3 использовали парадигму принудительного плавания (ПП) - 16 мин, двукратно с интервалом 24 часа. Введение соединений осуществляли перед вторым сеансом ПП. Спустя 20 мин по окончании второго сеанса ПП животных поодиночке помещали в актометр «Универсал 22–32» на 90 мин для оценки угашения ИОР. Вследствие оценки животными окружающей обстановки как биологически незначимой в условиях «нормы» отмечается постепенное снижение локомоторной активности. Особям контрольных групп серий 2 и 3 назначали дистиллированную воду интраназально (и/н), а особям основных групп (ОГ) – тетрапептиды *I* - *V* и/н в дозах 0,1; 1,0; 10,0 мкг/кг. Определяли отношение ГДА животных в заключительном 10-минутном интервале к исходному уровню (первые 10 мин).

Результаты и их обсуждение. У крыс Wistar, не подвергавшихся ПП, начиная с 21-30 мин и далее до конца наблюдения отмечалось статистически достоверное угашение ИОР ($p < 0,05$) – см. таблицу 1. У особей контрольной группы в серии 2 статистически значимое снижение

ГДА имело место в те же сроки, что и у контроля без применения ПП. В серии 3 отмечено торможение процессов габитуации после ПП: уровня статистической достоверности угашение достигало в сроки 51-60 мин. Повышение локомоции у крыс серий 2 и 3 (но не серии 1) в сроки 81-90 мин, вероятно, связано с усилением ориентировочной реакции вследствие повышения уровня тревожности (УТ) на фоне стресса – см. таблицы 1 и 2.

Таблица 1 – Влияние интраназального введения аналогов С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина I – III на горизонтальную двигательную активность (ГДА) крыс

Группа/доза (мкг/кг)/ число животных	Интервал регистрации, мин / N _{ГДА} , усл. ед.			
	0-10	21-30	51-60	81-90
<i>без «принудительного плавания», серия I</i>				
Контроль (n=7)	1554±237,6	635,4±186,1 [ⓐ]	267,1±164,1*	84,9±39,2*
<i>после «принудительного плавания»</i>				
<i>Серия 2</i>				
Контроль (n=14)	825.6±53.3	355.1±93.6* [ⓐ]	133.2±52.0*	288.4±80.47*
I, 0.1 (n=10)	903.7±87.5	317.3±84.4* [ⓐ]	176.3±75.3*	375.9±110.6*
I, 1.0 (n=9)	834.9±57.7	787.2±165.3	150.8±67.0* [#]	492.1±140.6 ⁰
I, 10.0 (n=5)	633.6±180.8	377.8±105.7	160.0±135.3	233.4±188.5
II, 0.1 (n=10)	770.2±101.8	367.6±96.4 [ⓐ]	219.8±114.0*	477.0±89.3
II, 1.0 (n=10)	890.9±112.9	354.9±114.0* [ⓐ]	222.3±57.5*	276.2±110.3*
II, 10.0 (n=10)	951.2±131.3	373.0±86.0* [ⓐ]	265.5±98.3*	254.8±100.5*
III, 0.1 (n=10)	827.0±52.5	280.2±92.0* [ⓐ]	139.5±63.5*	153.8±49.3*
III, 1 (n=10)	729.7±121.2	202.9±64.1* [ⓐ]	160.8±70.6*	295.4±122.8*
III, 10.0 (n=10)	1066.0±137.4	438.2±103.6* [ⓐ]	265.1±93.9*	344.7±120.4*

Примечания: 1 Здесь и далее – N_{ГДА}, усл. ед. – число движений в горизонтальной плоскости за 10 мин наблюдения (первые 10 мин и последние 10 мин в каждом из трех последовательных 30-минутных интервалов); 2 Различия статистически значимы, p < 0,05: * – в сравнении с исходным уровнем ГДА (первые 10 мин регистрации), критерий Фридмана (здесь и далее - с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса), [#] – с ГДА в период с 21 по 30 мин, критерий Фридмана, [ⓐ] - то же, критерий Уилкоксона, ⁰ – с ГДА в период с 51 по 60 мин, критерий Фридмана; 3 I – N-Ac-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂; II – N-Ac-DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂; III – N-Ac-Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂.

В условиях 30-минутной регистрации на фоне ПП соединение *I* (1.0 мкг/кг) статистически значимо ослабляло, *II* – существенно не влияло на процессы неассоциативного обучения, *III* (1.0 мкг/кг) – несколько усиливало, *IV* (1.0 мкг/кг, в меньшей степени – 0,1 и 10,0 мкг/кг) и *V* (10.0 мкг/кг) – облегчали процесс габитуации. Модуляция уровня ГДА в сроки 51-90 мин, по-видимому, была связана с влиянием тетрапептидов на УТ грызунов, что нуждается в дополнительном изучении.

Таблица 2 – Влияние интраназального введения аналогов С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина *IV* и *V* на горизонтальную двигательную активность (ГДА) крыс

Группа/доза (мкг/кг)/ число животных	Интервал регистрации, мин / N _{ГДА} , усл. ед.			
	0-10	21-30	51-60	81-90
<i>после «принудительного плавания»</i>				
<i>Серия 3</i>				
Контроль (n=10)	747.3±87.3	437.3±111.1	95.8±46.2*	191.9±93.4*
<i>IV</i> , 0.1 (n=10)	917.4±72.0	342.6±112.2* [@]	360.0±99.2*	344.4±100.1*
<i>IV</i> , 1.0 (n=10)	633.6±91.9	152.5±61.9* [@]	97.6±55.3*	230.5±64.7*
<i>IV</i> , 10.0 (n=10)	907.9±58.5	415.7±65.4* [@]	186.4±76.3*	244.3±100.0*
<i>V</i> , 0.1 (n=10)	907.8±116.4	388.7±75.2 [@]	141.6±63.6*	467.2±188.5
<i>V</i> , 1.0 (n=10)	787.7±140.5	599.8±136.3	138.1±62.6* [#]	315.5±99.3
<i>V</i> , 10.0 (n=19)	799.1±48.4	346.4±79.7* [@]	263.8±116.1*	222.4±60.9*

Примечания: 1 Различия статистически значимы, $p < 0,05$: * – в сравнении с исходным уровнем ГДА (первые 10 мин регистрации), критерий Фридмана (здесь и далее - с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса), # – с ГДА в период с 21 по 30 мин, критерий Фридмана, @ - то же, критерий Уилкоксона; 2 *IV* – N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂; *V* – N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂

Заключение. Тетрапептиды *I* – N-Ас-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂; *IV* – N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ и *V* – N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ структурно родственные фрагменту АВП_{6,9}, оказывали статистически значимое модулирующее влияние на процессы габитуации крыс Wistar, подвергшихся ПП: соединение *I* (1.0 мкг/кг) ослабляло, а *IV* (0,1-10,0 мкг/кг) и *V* (10.0 мкг/кг; менее выражено, чем *IV*) облегчали неассоциативное обучение.

Список литературы

1. Mitra, K. Oxytocin and vasopressin: the social networking buttons of the body / K. Mitra // AIMS Molecular Science. – 2021. – V. 8, N 1. – P. 32–50.
2. Grinevich, V. Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry / V. Grinevich, I.D. Neumann // Molecular psychiatry. – 2021. – V. 26. – P. 265–279.
3. Ishunina, T.A. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus: size changes in relation to age and sex / T.A. Ishunina, D.F. Swaab // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – V. 84, N 12. – P. 4637–4644.
4. Benarroch, E. E. Oxytocin and vasopressin social neuropeptides with complex neuromodulatory functions / E. E. Benarroch // Neurology. – 2013. – V. 80, N 16. – P. 1521–1528.
5. The Vasopressin 1b Receptor Antagonist A-988315 Blocks Stress Effects on the Retrieval of Object–Recognition Memory / C. A. Barsegyan [et al.] // Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2015. – V. 40. – P. 1979–1989.
6. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation / C.H. Rankin [et al.] // Neurobiology of learning and memory. – 2009. – Vol. 92, N 2. – 135-138.
7. Steiner, G.Z. The mechanism of dishabituation / G.Z. Steiner, Barry R.J. // Frontiers in integrative neuroscience. – 2014. – V. 8, N. 14.
8. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357–370.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-585-590

УДК 615.9: 615.322

Токсикологическое изучение сангвиритрина геля коллагенового 0,1%

Крепкова Л.В., Боровкова М.В., Бабенко А.Н., Кузина О.С.

e-mail: krepkova2011@yandex.ru

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось доклиническое изучение безопасности сангвиритрина геля коллагенового 0,1% при накожных аппликациях крысам и оценка раздражающего действия на слизистые глаза кролика. Показано отсутствие его токсического действия на организм подопытных животных и раздражающего действия на депилированную кожу крыс и слизистую глаз кроликов.

Ключевые слова: сангвиритрина гель коллагеновый 0,1%, крысы, токсикологическое изучение, кролики, местнораздражающее действие.

Введение. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек различной этиологии не теряет своей актуальности и предполагает применение антимикробных лекарственных средств. Широкая распространенность указанных заболеваний требует создания новых современных лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении патогенных возбудителей, отсутствием к ним резистентности и побочных эффектов при их применении [1-3].

К таким лекарственным средствам относится отечественный антимикробный препарат растительного происхождения – Сангвиритрин, который разрешен для медицинского применения в виде таблеток 0,005 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, раствора спиртового 0,2% и линимента 0,5% и 1%. Широкий спектр антимикробной активности, хорошая переносимость и значительная терапевтическая эффективность сангвиритрина позволяют использовать его для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек бактериальной и грибковой этиологии в дерматологии, хирургии, стоматологии, оториноларингологии и гинекологии [4].

Одной из наиболее применяемых в дерматологии лекарственных форм препаратов является гель, использование которого обеспечивает быстрое поступление лекарственного вещества в кожу. В качестве активных веществ используют: глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и др. [5].

Учеными ВНИИ лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) предложена новая лекарственная форма сангвиритрина – коллагеновый гель 0,1%, который предполагается применять наружно для лечения кожных заболеваний различной этиологии.

Цель исследования – доклиническое изучение безопасности сангвиритрина геля коллагенового 0,1% при длительном нанесении на депилированную кожу крыс и оценка его местнораздражающего действия на слизистые глаза кролика.

Материалы и методы. Для проведения экспериментального исследования в качестве объекта использовали сангвиритрина гель коллагеновый 0,1%, представляющий собой вязкую прозрачную массу оранжевого цвета, рН 3,5-4,5. В состав геля входили сангвиритрин, глицерин, коллагеновый гель 2% и вода очищенная.

Исследования проведены на 20 белых нелинейных крысах-самцах с первоначальной массой тела 180-200 г. Животные были разделены на две группы по 10 крыс в каждой: I группа – контроль, плацебо геля – (коллагеновый гель 2%, глицерин, вода очищенная в соотношении 5:2:3), II

группа – сангвиритрина гель коллагеновый 0,1%. Сангвиритрина гель и плацебо геля в количестве 0,5 г на животное наносили на депилированную кожу поясничной области крыс площадью $\approx 5 \text{ см}^2$, ежедневно один раз в сутки, в течение 8 недель. Выбор экспериментальной дозы препарата проводился с учетом терапевтической дозы, рекомендованной в лечебной практике и возможностью нанесения данной лекарственной формы сангвиритрина на ограниченный участок кожи животных. Эксперименты проведены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012). Содержание, кормление и уход за животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123) (Стасбург, 1986) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. План исследования был одобрен Комиссией по биоэтике института.

Во время эксперимента у крыс отмечали общее состояние, динамику массы тела, состояние кожи на месте нанесения препарата и плацебо. Через 8 недель эксперимента исследовали гематологические (общее количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, содержание гемоглобина, лейкограммы) и биохимические показатели (содержание общего белка (ОБ), общего холестерина (ОХ), общего билирубина, мочевины, глюкозы, креатинина), а также активность некоторых ферментов сыворотки крови (щелочная фосфатаза, аланин- и аспартаттрансаминазы (АлТА и АсТА)). Гематологические показатели периферической крови животных определяли на полуавтоматическом гематологическом анализаторе Nema-screen 13 фирмы Hospitex Diagnostics S.A. (Италия), лейкограммы – на окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках крови. Биохимические показатели и активность ферментов сыворотки крови определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе крови Screen master Тесно фирмы Hospitex Diagnostics S.A. (Италия) при помощи наборов фирмы «Human», Германия. О функции почек судили по результатам диуреза в условиях 3% водной нагрузки, а центральной нервной системы – по тесту поведенческих и ориентировочных реакций в условиях «открытого поля». После 8-недельных аппликаций сангвиритрина геля и плацебо геля животные были подвергнуты эвтаназии в CO₂-камере. У них были определены коэффициенты массы и проведено патогистологическое исследование внутренних органов и кожи (срезы окрашивали гематоксилином и эозином).

Все цифровые данные, полученные в эксперименте, обрабатывались методом вариационной статистики с применением критерия «t» Стьюдента при помощи лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Результаты выражены в виде средних значений и

стандартных ошибок среднего (M, SEM). Статистический анализ различий между группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Во всех случаях различия принимали значимыми при $p < 0,05$.

Для изучения местнораздражающего действия исследуемого геля использовали 10 кроликов-самцов породы Шиншилла с первоначальной массой тела 3,5 – 4,0 кг. Лабораторные животные были получены из питомника НП «Биотехцентр» Московской области и содержались в виварии ВНИИ лекарственных и ароматических растений в соответствии с принятыми санитарными нормами (нормальный световой и температурный режим, свободный доступ к воде, сбалансированный по питательности гранулированный корм и т.д.). Кролики прошли двухнедельный карантин в условиях вивария. Животных были разделены на две группы по 5 кроликов в каждой: I группа – контроль, плацебо геля, II группа – сангвиритрина гель 0,1%. Сангвиритрина гель или плацебо закладывали в конъюнктивальный мешок кроликов ежедневно в течение пяти дней по 0,5 см в правый глаз, левый глаз при этом был контрольным. Ежедневно в течение эксперимента проводили визуальный осмотр глаз кроликов.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований на крысах установлено, что сангвиритрина гель коллагеновый 0,1% хорошо переносился животными, не изменял их общего состояния и поведения; при визуальной оценке не вызывал признаков раздражения кожи. При исследовании периферической крови крыс не отмечено токсического действия геля и плацебо на исследуемые гематологические показатели. Количество эритроцитов ($9,5 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$ - плацебо, $10,0 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/л$ – гель, $p > 0,05$), тромбоцитов ($584 \pm 31 \cdot 10^9/л$ - плацебо, $627 \pm 41 \cdot 10^9/л$ – гель, $p > 0,05$) лейкоцитов ($14,1 \pm 2,7 \cdot 10^9/л$ - плацебо, $14,9 \pm 1,0 \cdot 10^9/л$ – гель, $p > 0,05$), уровень гемоглобина (195 ± 4 г/л - плацебо, 193 ± 3 г/л - гель, $p > 0,05$) и гематокрита ($46,2 \pm 1,5\%$ - плацебо, $49,2 \pm 1,7\%$ - гель, $p > 0,05$), а также показатели лейкограмм животных обеих экспериментальных групп статистически значимо не различались ($p > 0,05$) и соответствовали физиологической норме для животных данного вида.

Повторные аппликации исследуемого геля и плацебо геля на депилированную кожу крыс не вызывали нарушений функционального состояния печени, почек и поджелудочной железы крыс по биохимическим показателям (ОБ: $69,2 \pm 0,9$ г/л – плацебо и $71,7 \pm 1,3$ г/л – гель; ОХ: $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л – плацебо и $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л – гель) и активности ферментов сыворотки крови животных (АлТА: $94,5 \pm 5,1$ Е/л - плацебо и $97,5 \pm 5,0$ Е/л - гель; АсТА: $138,9 \pm 4,7$ Е/л - плацебо и $129,3 \pm 6,8$ Е/л - гель), а также по результатам почасового и суммарного диуреза (количество мочи, выделившейся за 5 часов: $108,5 \pm 7,9\%$ - плацебо и $107,2 \pm 8,3\%$ - гель).

По тестам ориентировочных реакций в условиях 8-недельного эксперимента у животных не отмечено влияния исследуемого геля на функциональное состояние ЦНС.

Отсутствие общетоксического действия сангвиритрина геля коллагенового 0,1% на организм крыс при многократных аппликациях на депилированную кожу подтверждено данными патогистологического исследования. Внутренние органы - сердце, печень, почки, легкие, органы желудочно-кишечного тракта, селезенка, надпочечники животных обеих экспериментальных групп имели нормальное гистологическое строение.

Сангвиритрина гель коллагеновый 0,1% не вызывал раздражения кожи при повторных аппликациях как при визуальном, так и при патогистологическом исследовании.

При 5-кратном закладывании в конъюнктивальный мешок кроликам исследуемый гель не раздражал слизистые глаза. При ежедневном осмотре опытный (правый) глаз кроликов практически не отличался от контрольного (левого) глаза: веки не отечны, конъюнктива бледно-розового цвета, гладкая, влажная, не гиперемирована. Слезотечение и других выделений из глаз не наблюдалось. Зрачковый рефлекс сохранен.

Заключение. Проведено экспериментальное токсикологическое изучение новой лекарственной формы сангвиритрина - геля коллагенового 0,1%, при многократных аппликациях на депилированную кожу крыс. Показано отсутствие его токсического действия на организм подопытных животных. По клиническим симптомам не установлено раздражающего действия сангвиритрина геля и плацебо на кожу и слизистую глаз кроликов. Новая лекарственная форма сангвиритрина – гель коллагеновый 0,1%, может быть рекомендован для проведения клинических исследований.

Список литературы

1. Ахтямова, Н.Е. Новые подходы в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки /Н.Е. Ахтямова // РМЖ. - 2016. - № 8. - С. 508–510.
2. Привольнев, В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. -Т. 13. - № 3. - С. 214-222.
3. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов; – Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
4. Вичканова, С. А. Сангвиритрин. / С.А. Вичканова, Т.В. Фатеева, Н.М. Крутикова, Л.В. Крепкова, В.В. Бортникова, О.Н. Толкачев, Г.И. Климахин, Т.А. Сокольская; – Москва: Onebook, 2015. - 162 с.

5. Люцко, В. В. Применение лекарственных средств в дерматологии / В.В. Люцко, И.И. Стоякова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2015. - № 4. - С. 19-32.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-590-595

УДК 615.21/.26:616.379-008.64

Изучение влияния декспантенола на метаболический профиль при стрептозоциновом диабете

Кузнецов А.Ю.¹, Бузлама А.В.¹, Крыльский Е.Д.², Филин А.А.³,
Доба С.Х.⁴

e-mail: cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии;

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии;

³ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии

⁴ Университет Аль-Манара, кафедра фармакологии и токсикологии

Аннотация: Одним из перспективных объектов для разработки лекарственных препаратов, предназначенных для патогенетической фармакотерапии осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа может являться декспантенол. Цель исследования – изучение влияния декспантенола на метаболический профиль при экспериментальном стрептозоциновом диабете в доклинических исследованиях на лабораторных животных. В доклинических исследованиях на белых крысах самцах (n=42, по 7 в каждой группе) на модели стрептозоцинового диабета установлено, что декспантенол в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, перорально 1 раз в день 30 дней не вызывает значимых изменений в показателях, характеризующих функции почек и печени, но при этом обеспечивает тенденцию к нормализации показателей липидного профиля крови, а так же признаки умеренного противовоспалительно действия.

Ключевые слова: декспантенол, D-пантенол, сахарный диабет, доклинические исследования

Введение. Актуальна разработка лекарственных препаратов, направленных на патогенетическую терапию осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа (СД 1 и СД 2). Одним из перспективных объектов для разработки лекарственных препаратов метаболического действия может являться декспантенол (син. D-пантенол). Ввиду того, что типичными

осложнениями СД 1 являются атеросклероз, микроангиопатия, диабетическая нейропатия и нефропатия, потенциально значимыми фармакологическими эффектами декспантенола следует считать способность увеличивать содержание полиненасыщенных жирных кислот и биосинтез фосфолипидов, усиливать окисление субстратов в митохондриях, снижать содержание триглицеридов, холестерина общего и его эфиров, повышать активность липопротеидлипазы, активировать внутриклеточную систему защиты от окислительного стресса [1].

Цель исследования – изучение влияния декспантенола на метаболический профиль при экспериментальном стрептозоциновом диабете в доклинических исследованиях на лабораторных животных.

Материалы и методы. В доклинических исследованиях использованы белые аутбредные конвенциональные крысы самцы (n=42, по 7 в каждой группе), 180-220 г, полученные из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Экспериментальный сахарный диабет моделировали введением стрептозоцина по известной методике [2]. За 18 ч до введения стрептозоцина животных подвергали пищевой депривации. Стрептозоцин (CAS 18883-66-4, Sigma-Aldrich, США), 1% водный раствор вводили внутривентриально в дозе 30 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней. Животным опытной группы декспантенол (CAS 81-13-0, Acros Organics, Бельгия) в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили перорально 1 раз в день в течение 30 дней, начиная с 1 дня введения стрептозоцина, животным контрольной группы после стрептозоцина никаких препаратов не вводили. Препарат сравнения тиоктовую кислоту вводили животным перорально 1 раз в день в течение 30 дней в дозе 4 мг/кг. Забор крови проводили путем пункции сердца на 30 день под хлороформным наркозом. Лабораторные исследования проводили в независимой лаборатории ООО «Медицинский центр Медик АСС», используя полуавтоматический биохимический анализатор Clima MC-15 (RAL, Испания), автоматический гематологический анализатор Drew-3 (Biocode Hycel Holdings SAS, Франция), диагностические реагенты НПО «Ренам». Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики, программный комплекс «STATISTICA 6.0», отличия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе животных концентрация креатинина плазмы крови составила $72,00 \pm 3,566$ мкмоль/л, что достоверно на 46,0% ниже в сравнении с группой здоровых животных (интактная группа), однако находилось в пределах значений видововозрастной нормы [3]. В группе «декспантенол 50 мг/кг» уровень креатинина являлся на 13,5% меньшим по сравнению с интактом и на 60,1% большим по сравнению с контролем, при этом значения так же находились в пределах нормы. Для группы «декспантенол 100 мг/кг» уровень креатинина являлся меньшим, чем в интактной группе животных на 46,0%,

при этом разница с контролем отсутствовала. В группе «декспантенол 200 мг/кг» уровень креатинина являлся меньшим, чем в интактной группе на 40,4% и большим, чем в контрольной группе на 10,3%, при этом значения так же находились в пределах нормы. В группе «тиоктовая кислота» уровень креатинина являлся меньшим, чем в интактной группе на 27,0% и большим, чем в контрольной группе на 35,1%.

В контрольной группе активность АлАТ составила $49,14 \pm 3,291$, что достоверно на 29,8% ниже в сравнении с показателями интактной группы, АсАТ $76,71 \pm 5,731$, что незначительно (на 1,5%) ниже в сравнении с группой интакт, при этом коэффициент де Ритиса 1,56, однако в связи с тем, что показатели АсАТ находились в границах нормы, вероятно это может свидетельствовать о признаках лишь незначительного поражения миокарда или скелетных мышц. В группе «декспантенол 50 мг/кг» выявлено повышение АлАт на 32,0% по сравнению с интактом и на 88,1% по сравнению с контролем, АсАТ на 14,9% по сравнению с интактом и на 16,6% по сравнению с контролем, коэффициент де Ритиса 0,96, что не следует расценивать как признаки поражения печени. В группе «декспантенол 100 мг/кг» уровень АлАТ на 6,1% меньше, чем в интактной группе, на 33,7% больше, чем в контроле, АсАт на 12,8% меньше, чем в интакте и на 11,5% меньше, чем в контроле, коэффициент де Ритиса 1,03. В группе «декспантенол 200 мг/кг» уровень АлАТ на 16,9% меньше показателей в интактной группе и на 18,3% больше, чем контрольной, АсАт на 18,0% больше, чем в интакте и на 19,7% по сравнению с контролем, коэффициент де Ритиса 1,58, что не может служить достаточным признаком поражения печени или мышц. В группе «тиоктовая кислота» уровень АлАТ на 40,6% меньше, чем в интактной группе и на 15,4% меньше, чем в контроле; уровень АсАТ не отличался от показателей интактной и контрольной групп. В контрольной группе концентрация билирубина общего плазмы крови составила $9,51 \pm 0,187$, что лишь на 4,9 % выше в сравнении с интактной группой. Существенных отличий в уровне общего билирубина в группах декспантенол 50 мг/кг и тиоктовая кислота по сравнению с контролем не обнаружено, значения приближались к показателям интакной группы. В группах «декспантенол 100 мг/кг» и «декспантенол 200 мг/кг» наблюдалось достоверное повышение билирубина соответственно группам – на 16,7% и 26,8% по сравнению с контролем, на 22,4% и 33,0% по сравнению с интактом, что вероятно связано с дополнительной метаболической нагрузкой на печень за счет высоких доз декспантенола.

В контрольной группе значение холестерина общего составило в среднем $0,91 \pm 0,097$ мм/л, что достоверно на 47,1% ниже в сравнении с группой интакт, однако соответствует значениям нормы. В группе «декспантенол 50 мг/кг», уровень общего холестерина на 52,3% меньше в

сравнении с интактом и на 9,9% по сравнению с контролем. В группе «декспантенол 100 мг/кг» уровень общего холестерина на 44,2% меньше в сравнении с интактом и на 5,5% по сравнению с контролем. В группе «декспантенол 200 мг/кг» уровень общего холестерина на 6,4% больше по сравнению с интактом, при этом превышал значения контроля в 2 раза, однако не превышал значений нормы. В группе «тиоктовая кислота» уровень общего холестерина на 34,9% больше, по сравнению с интактом и в 2,55 раза больше, по сравнению с контролем, при этом показатель находился в пределах значений нормы. Выявлено повышение уровня ЛПВП в контрольной группе в 2,48 раза по сравнению с интактом, что может являться одним из лабораторных диагностических признаков повреждения печени. В группе «декспантенол 200 мг/кг» наблюдалось повышение показателя на 27% по сравнению с интактом. В группах «декспантенол 50 мг/кг», «декспантенол 100 мг/кг», «тиоктовая кислота» уровень ЛПВП являлся меньшим, чем в контроле на 63,6%, 64,9% и 48,7% соответственно группам и приближался к значениям интакта, что свидетельствует о нормализации показателя. Выявлено снижение уровня ЛПНП в контрольной группе на 56% по сравнению с интактом, что так же может являться одним из диагностических признаков повреждения печени. В группе «декспантенол 50 мг/кг» наблюдалось снижение показателя на 58% по сравнению с интактом. В группе «декспантенол 100 мг/кг» данный показатель на 48% ниже, чем в контроле, в группе «декспантенол 200 мг/кг» значения не отличались от контрольной группы, в группе «тиоктовая кислота» – выше на 23% по сравнению с контролем. Вероятно, гиполипидемический эффект декспантенола реализуется через усиление утилизации холестерина и жирных кислот при бета-окислении жирных кислот и других КоА-зависимых реакциях окисления субстратов в митохондриях с образованием АТФ, а так же посредством повышения биосинтеза жирных кислот, фосфолипидов и активности липопроотеидлипазы в жировой ткани [4].

В контрольной группе значение СРБ и СОЭ на 16,4% и 21,7% выше в сравнении с интактной группой, количество лейкоцитов выше на 48,0%, что в целом характеризует наличие неспецифических маркеров воспалительного процесса. В группе «декспантенол 50 мг/кг» уровень СРБ значительно достоверно на 52,9% меньше по сравнению с контрольной группой и на 45,1% меньше в сравнении с интактом, СОЭ на 16,6% меньше, чем в контроле и на 22,5% меньше в сравнении с интактом. Количество лейкоцитов на 15,6% меньше, чем в интакте и на 43% меньше, чем в контроле. Указанный комплекс изменений характеризует снижение неспецифических маркеров выраженности воспалительного процесса в данной группе. В группе «декспантенол 100 мг/кг» уровень СРБ на 16,7% меньше в сравнении с интактом и на 28,5% меньше в сравнении с

контролем. Уровень СОЭ на 44,2% выше, чем в интакте и на 18,5% в сравнении с контролем, что однако не выходит за пределы нормы. Количество лейкоцитов на 10,6% выше, чем в интакте и на 25% ниже в сравнении с контролем, что в целом свидетельствует о тенденции к уменьшению выраженности воспаления. В группе «декспантенол 200 мг/кг» уровень СРБ на 68,6% ниже, чем в интакте и на 73,05% ниже, чем в контроле. Уровень СОЭ на 77,5% выше, чем в интакте и на 45,9% выше, чем в контроле, что однако не выходило за пределы нормы. Количество лейкоцитов незначительно на 1,7 % меньше, чем в интакте и на 33,6 % меньше в сравнении с контролем. В группе «Тиоктовая кислота» уровень СРБ на 77,8% выше, чем в интакте и на 52,7% выше, по сравнению с контролем. Разница в значениях СОЭ по сравнению с интактом отсутствовала, по сравнению с контролем ниже на 17,8%. Количество лейкоцитов на 33,9% больше, чем в интакте и на 9,5% меньше в сравнении с контролем. Вероятно, противовоспалительный эффект декспантенола связан со способностью восстанавливать уровень окисленной и восстановленной форм глутатиона, активировать внутриклеточную систему защиты от окислительного стресса, а так же стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов нейтрофилами [5].

Заключение. В доклинических исследованиях на модели стрептозоцинового диабета установлено, что декспантенол в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, перорально 1 раз в день 30 дней не вызывает значимых изменений в показателях, характеризующих функции почек и печени, но при этом обеспечивает тенденцию к нормализации показателей липидного профиля крови, а так же признаки умеренного противовоспалительно действия.

Список литературы

1. Tang J, Feng Y, Zhang B, et al. Severe pantothenic acid deficiency induces alterations in the intestinal mucosal proteome of starter Pekin ducks // BMC Genomics. – 2021 -№ 22(1) P.491-497.
2. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие / А.В. Бузлама, В.А. Николаевский, Ю.Н. Чернов, А.И. Сливкин. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 383 с.
3. Вариабельность биохимических и гематологических показателей у лабораторных крыс в зависимости от линии и возраста (Сообщение 1) / Т. В. Абрашова, А. П. Соколова, А. И. Селезнева [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2010. – № 2. – С. 55-60.
4. Слободяник В. С., Антипова Л. В., Сулейманов С. М., Шумейко С.А., Лопатина Н.П., Толкачев И. С., Скрыльников О. Н. Качество и микроструктура мяса молодняка свиней при применении карнитина и

пантотеновой кислоты // Известия вузов. Северо -Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2007. - №3. - С. 128-129.

5. Семенович, Д.С. Модуляция показателей окислительного стресса и тиол-дисульфидного баланса в структурах мозга производными пантотеновой кислоты в экспериментальной модели болезни Паркинсона / Д.С. Семенович, Е. П. Лукиенко, Н. П. Канунникова // Нейрохимия. – 2021. – Т. 38, № 1. – С. 21-28. – DOI 10.31857/S102781332101012X.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-595-599

УДК 615.322

Специфические ферментные биотест-системы для оценки биологической активности лекарственных растительных средств

Лупанова И.А., Мизина П.Г.

e-mail: lupanova@vilarnii.ru

ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений"

*Аннотация: В настоящее время в медицине широко применяются лекарственные препараты растительного происхождения. Однако они отличаются сложным химическим составом, содержание отдельных компонентов может меняться в зависимости от погодных условий, мест произрастания, изменений состава почвы и т.д. Всё это указывает на необходимость контроля каждой партии лекарственного растительного сырья по химическому составу или целевой биологической активности. Контроль биологической активности чаще всего проводят с использованием лабораторных животных. Во всех странах мира такие эксперименты строго контролируются законами и могут проводиться только с их соблюдением. Основываясь на принципах «трех R» в ФГБНУ ВИЛАР разработан альтернативный метод с использованием специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) *in vitro* на основе ключевых ферментов гомеостаза. Целью работы являлось экономическое обоснование возможности использования СФБТС в оценке биологической активности растительных лекарственных средств на примере четырех экстрактов красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) различных сортов. При оценке их венотропной активности с применением СФБТС *in vitro* по сравнению с методами *in vivo* сокращаются затраты: временные в 2 раза, финансовые в 2,8 раз, количество лабораторных животных в 4 раза.*

*Ключевые слова: специфические ферментные биотест-системы *in vitro*, оценка качества, лекарственное растительное сырье, лабораторные животные*

Введение. Лекарственные препараты растительного происхождения отличаются полифункциональностью их фармакологического действия, что обуславливает их применение для профилактики и лечения многих заболеваний. При этом сложные смеси вторичных метаболитов отличаются не полностью известным химическим составом, а содержание некоторых из них может варьироваться в зависимости от погодных условий, мест произрастания, состава почвы и других факторов. Так, например, в растении может снижаться содержание основных действующих биологически активных веществ (БАВ), нормируемых частной фармакопейной статьёй для конкретного лекарственного растительного сырья. При этом могут накапливаться другие БАВ, которые, однако, обладают той же биологической активностью. В результате, после проведения анализа из-за снижения содержания целевых БАВ, может быть забраковано растительное сырьё, обладающее высокой биологической активностью. Всё это указывает на необходимость контроля лекарственного растительного сырья по целевой биологической активности, оценку которой обычно проводят с использованием лабораторных животных.

Во всех странах мира эксперименты на животных строго контролируются законами и могут проводиться только с их соблюдением. Общий принцип, лежащий в основе этих законов, ставший международным стандартом их использования, – это принцип трёх R «Replace, Reduce, Refine», который был впервые предложен английскими исследователями Уильямом Расселом и Рексом Берчем в 1959 году [1].

Согласно первому пункту принципа «трёх R» - «Replacement: выбор и замена» в любое время, когда это возможно, использование лабораторных животных должно быть заменено тестами *in vitro* или *in silico* [2] или беспозвоночными [3].

С этой точки зрения перспективными являются альтернативные методы *in vitro* с использованием в качестве тест-объектов различных белков. Классический скрининг *in vitro* на основе белков основан на изучении функциональной активности исследуемого целевого белка в присутствии тестируемого соединения или физического взаимодействия тестируемого соединения с целевым белком [4].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан альтернативный метод с использованием специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) *in vitro* на основе ключевых ферментов гомеостаза: каталазы и глутатионредуктазы для оценки антиоксидантных, цитохрома P450 и глутатионтрансферазы - антитоксических, НАДФН-оксидазы – иммуномодулирующих свойств БАВ и т.д. Исследования проводятся с использованием биобъектов Уникальной научной установки «Биоколлекции ФГБНУ ВИЛАР».

Цель исследования – экономическое обоснование возможности использования СФБТС в оценке биологической активности лекарственных растительных средств на примере четырех экстрактов красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) различных сортов.

Материалы и методы. Проведены экономические расчеты по обоснованию целесообразности использования СФБТС *in vitro* при оценке венотропной активности растительных лекарственных средств на примере четырех сухих экстрактов красных листьев винограда культурного сортов Саперави, Голубок, Каберне Совиньон и Красностоп Золотовский (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержание экстрактивных веществ, суммы фенольных соединений и ресвератрола в различных сортах винограда культурного [5].

Сорт винограда культурного	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на рутин, %	Содержание ресвератрола, %
Саперави	35,5	2,13	0,00099
Голубок	35,1	2,21	0,0013
Каберне Совиньон	35,7	2,55	0,0067
Красностоп золотовский	31,1	2,15	0,0011

Стоимость исследования определяли из расчета использования СФБТС на основе каталазы, глутатионтредуктазы и пируваткиназы (препараты «Merck KGaA», Германия) в сравнении с фармакологическим скринингом с применением 7 экспериментальных моделей: модели острого экссудативного воспаления у мышей, вызываемого введением под апоневроз задних лап флогогенного агента – формалина; модели экспериментального перитонита у крыс, вызываемого внутрибрюшинным введением 0,2 % раствора азотнокислого серебра; модели повышения сосудистой проницаемости кожи у мышей; модели интерстициального отека у крыс; модели пролиферативного воспаления («ватная гранулема»); модели определения порога болевой чувствительности у мышей по методике «уксусно-кислые корчи» (*in vivo*); модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (*in vitro*).

В рамках данных исследований стоимость реактивов, лабораторных животных и расходных материалов для проведения исследований по фармакологическому скринингу (включая транспортно-заготовительные затраты) рассчитывали на 6 недель, количество животных в группе составляло 10 шт. (2 недели – содержание лабораторных животных в карантине и 4 недели – проведение эксперимента: 1 неделя изучение одного экстракта в двух дозах) в соответствии с Руководством по проведению

доклинических исследований [6] и 3 недель для опытов *in vitro* (1 неделя для оценки биологической активности с применением одной СФБТС в 5 повторностях).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований в опытах *in vitro* с применением СФБТС установлено, что наиболее выраженную антиоксидантную и энергизирующую активность проявлял сухой экстракт из красных листьев винограда сорта Каберне Совиньон, превышающую активность всех изученных экстрактов [Дул В.Н.]. Полученные *in vitro* данные были подтверждены на лабораторных животных: экстракт красных листьев винограда сорта Каберне совиньон проявлял антиагрегационную активность, в дозе 100 мг/кг проявлял капилляроукрепляющую, антиэкссудативную и противовоспалительную активность [7].

Для подтверждения целесообразности применения СФБТС *in vitro* при оценке качества растительного сырья был проведен расчет суммарных затрат на выполнение исследований в условиях опытов *in vivo* и с использованием СФБТС *in vitro*. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Смета затрат на выполнение исследований *in vivo* и *in vitro*

№	Наименование затрат	Сумма затрат, руб. (<i>in vivo</i>)	Доля в сумме затрат, % (<i>in vivo</i>)	Сумма затрат, руб. (СФБТС)	Доля в сумме затрат, % (СФБТС)
1.	Сырье и материалы	2067947,86	88,80	662704,90	84,47
2.	Энергозатраты	21635,90	0,93	6674,02	0,85
3.	Заработная плата с начислениями	79758,00	3,42	38400,12	4,89
4.	Накладные расходы	159516,00	6,85	76800,24	9,79
Всего:		2 328 857,76	100	784 579,28	100

При оценке биологической активности четырех сухих экстрактов красных листьев винограда культурного различных сортов с применением СФБТС *in vitro* по сравнению с методами *in vivo* сокращаются затраты: временные в 2 раза, финансовые в 2,8 раз, количество лабораторных животных в 4 раза.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных экономических расчетов показали целесообразность использования СФБТС при первичной оценке биологической активности субстанций, полученных из лекарственного растительного сырья. В случае положительных результатов далее их оценивают с помощью методов, регламентированных ГФ XIV издания (химические, физико-химические или биологические).

Работа выполнена в соответствии с НИР ФГБНУ ВИЛАР по теме № FGUU-2022-0014.

Список литературы

1. Petetta, F. Public perception of laboratory animal testing: Historical, philosophical, and ethical view / F. Petetta, R. Ciccocioppo // *Addict Biol.* – 2021. - 26(6). - e12991.
2. Doke SK. Alternatives to animal testing: a review / SK Doke, SC Dhawale // *Saudi Pharm J.* – 2015. - 23(3). – P. 223–229.
3. Giacomotto J. High-throughput screening and small animal models, where are we? / J. Giacomotto, L. Segalat // *Br J Pharmacol.* – 2010. - 160(2). – P. 204–216.
4. Rask-Andersen M. Trends in the exploitation of novel drug targets / M. Rask-Andersen, M.S. Almen, H.B. Schioth // *Nature Reviews Drug Discovery.* - 2011. - V. 10. - P. 579–590.
5. Дул В.Н. Листья винограда культурного – как источник ценных биологически активных веществ / В.Н. Дул, Т.Д. Даргаева, Т.А. Сокольская, К.А. Пупыкина // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2012. – Т. 7. – № S5. – С. 38-39.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
7. Ферубко Е.В. Исследование фармакологической активности винограда листьев красных экстракта сухого (*Vitis vinifera* L.) / Е.В. Ферубко, Т.А. Лескова, В.К. Колхир, В.Н. Дул, Н.И. Сидельников // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2017. - № 3(20). – С. 156-159.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-599-603

УДК 615.014; 615.015; 665.584

Изучение фармакологического действия лечебно-косметологических средств, приготовленных на основе некоторых полимерных носителей

Мамедова А.Э., Мамедова З.Ч., Казымова А.У., Тахиров И.А.

e-mail: afsana.mammadova.75@mail.ru,

zuleykha.mammadova@icloud.com

Министерство здравоохранения Азербайджанской Республики,
Азербайджанский медицинский университет

Аннотация: Целью исследования являлось изучение фармакологического действия приготовленных косметических средств на основе некоторых полимерных носителей.

Ключевые слова: фармакологическое исследование, полимеры, косметические средства, белые крысы, химический ожог.

Введение. Поиск новых и более эффективных лекарственных и косметических средств растительного происхождения является одним из перспективных направлений фармации [1-2]. Учитывая богатство флоры Азербайджанской Республики, создание эффективных лечебных и косметических продуктов на основе растительного сырья, выращенного и культивируемого на территории страны, и передача их в фармацевтическую промышленность являются актуальным.

Цель исследования – изучение фармакологического действия приготовленных косметических средств на основе некоторых полимерных носителей.

Материалы и методы. Для проведения исследования использовали белые лабораторные крысы в возрасте 6–8 месяцев (n=25). Объектом исследования были гели, приготовленные на основе экстракта полученного из фитокомпозиции, включающий в себя плоды шиповника лекарственного, цветки календулы лекарственной и листья розмарина лекарственного. В качестве гелевой основы использовали такие полимеры как, полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ-4000), натрия карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ), альгинат натрия (Na-альгинат). Для изучения фармакологического действия приготовленных косметических средств был использован метод визуального наблюдения. В качестве дезинфектанта применяли 70% этиловый спирт. Анестезию проводили с использованием 10%-ного раствора лидокаина. Экспериментальную модель химического ожога получали с использованием концентрированной соляной кислоты

Методика создания экспериментальной модели ожога. На спине животных волосяной покров размером 1,5x1,5 см был очищен и дезинфицирован 70% этиловым спиртом. Затем провели анестезию 10% раствором лидокаина. Спустя несколько минут была создана экспериментальная модель химического ожога с использованием концентрированной соляной кислоты.

Животные были разделены на экспериментальную и контрольную группы:

Группа I (n=7). Ожоги 4 из них были обработаны гелем на основе экстракта фитокомпозиции с ПЭГ- 4000, а 3 из них обрабатывались только гелевой основой.

Группа II (n=7). Ожоги 4 из них были обработаны гелем на основе экстракта фитокомпозиции Na-КМЦ, а 3 из них обрабатывались только гелевой основой.

Группа III (n=7). Ожоги 4 из них были обработаны гелем на основе экстракта фитокомпозиции с натрия альгинатом, а 3 из них обрабатывались только гелевой основой.

Группа IV контрольная (n=7): была создана экспериментальная модель химического ожога, но лечение не проводилось.

Животные были помещены в отдельные клетки при одинаковых условиях. Через двое суток подтвержден ожог на основании гиперемии и образования экссудата на коже (рисунок 1). В конце 2-х суток, то есть после формирования стойкой ожоговой раны, рану животных ежедневно в одно и то же время обрабатывали гелем и его основой у соответствующих крыс.



Рисунок 1 - 2-й день исследования (экспериментальные ожоги)

С учетом биологических ритмов путем визуального наблюдения в одни и те же часы суток измеряли диаметр раны у крыс, наблюдали за общим состоянием, т. е. изменениями подвижности, поведения и приема пищи, и регулярно записывали состояние раны.

Результаты и их обсуждение.

В I группе – белые крысы, которым был назначен гель на основе ПЕГ- 4000. На 3-й день исследования подвижность животных, приём пищи и воды снижены. Диаметр раны 1,4 см, в области раны наблюдается эритема, гиперемия, экссудат, некроз. На 5-й день исследования диаметр раны составляет 1 см, экссудат высох, область раны потемнела, площадь раны уменьшилась, раневая поверхность уплотнилась. Прием пищи и воды нормализуется. Начиная с 8-х суток диаметр раны уменьшился до 0,8 см, на раневой поверхности образовалась мягкая корочка. Гиперемия, экссудат отсутствуют, животное подвижно. Прием пищи и воды нормализуется. На 12-й день исследования диаметр раны составил 0,5 см. Отмечается образование волосяного покрова вокруг раны. На 17-й день исследования несмотря на то, что рана зажила, было зафиксировано точечное покраснение. На 19-й день исследования рана полностью зажила, полностью восстановился волосяной покров. Динамика заживления ран 3 белых крыс, которым была назначена гелевая основа ПЕГ-4000, показала схожие результаты, хотя и была относительно поздней (3 дня) по сравнению с гелем.

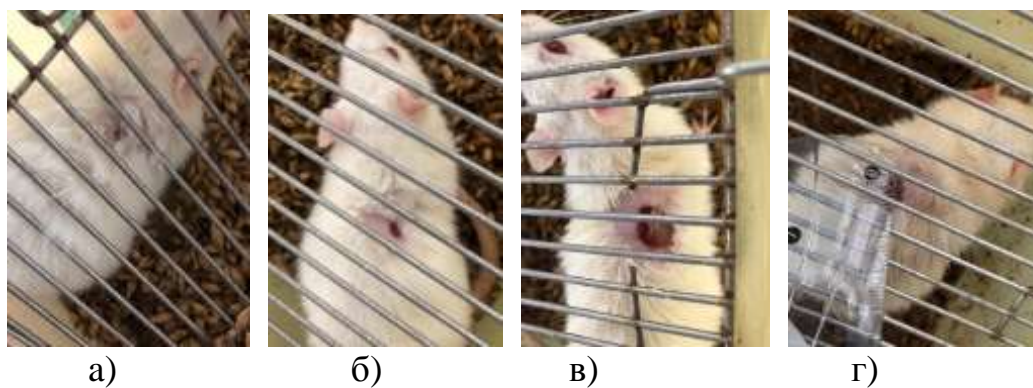


Рисунок 2 – Стадии заживления

Во **II группе** – белые крысы, которым был назначен гель на основе Na-КМЦ. На 3-й день исследования подвижность животных, приём пищи и воды снижены. Диаметр раны 1,5 см, в области раны наблюдается эритема, гиперемия, экссудат, некроз. На 5-е сутки исследования диаметр раны – 1,2 см, экссудат высох, область раны потемнела, площадь раны уменьшилась, раневая поверхность уплотнилась. Прием пищи и воды нормализуется. Начиная с 8-х суток диаметр раны уменьшился до 0,7 см, на раневой поверхности образовалась корочка. Гиперемия, экссудат отсутствуют, животное подвижно. На 11-е сутки исследования диаметр раны составил 0,6 см, на 12-е сутки исследования - диаметр раны 0,5 см. Отмечается образование волосяного покрова вокруг раны. На 17-й день исследования рана полностью зажила и сформировался полный волосяной покров. Хотя динамика заживления ран у 3 белых крыс, получавших гелевую основу на основе Na-КМЦ, показала сходные результаты, полное заживление и формирование волосяного покрова задерживались на 5 дней.

В **III группе** – белые крысы, которым был назначен гель на основе Na-альгината. На 3-й день исследования подвижность животных, приём пищи и воды снижены. Диаметр раны составил 1,5 см. В области раны наблюдались эритема, гиперемия, экссудат и некроз. С 5-го дня исследования диаметр раны составил 1,2 см, экссудат высох, область раны потемнела, площадь раны уменьшилась, раневая поверхность уплотнилась. Отмечено, что потребление пищи нормализовалось, а потребление воды увеличилось. Начиная с 8-го дня диаметр раны уменьшился до 1 см, рана затвердела и образовалась корочка. Экссудата нет, отмечается гиперемия, животное подвижно. На 11-й день исследования диаметр раны составил 0,9 см, на 12-й день исследования диаметр раны составил 0,8 см, экссудата нет, гиперемии не отмечено. Вокруг раны наблюдается оволосение. Прием пищи и воды нормализуется. На 15-й день исследования диаметр раны составил 0,7 см, полного заживления не произошло, полного оволосения не отмечено. На 17-й день исследования диаметр раны составил 0,7 см, полного заживления не произошло, полный волосяной покров не

сформировался. Динамика заживления ран у 3 белых крыс, получавших гелевую основу на основе Na-альгината, показала аналогичные результаты с интервалом 7 дней.

IV группа (контрольная). У крыс, входящих в эту группу, на 3-й день исследования подвижность, приём пищи и воды снижены. Диаметр раны – 1,5 см, в области раны отмечается эритема, гиперемия, экссудат, некроз. На 5-е сутки исследования диаметр раны составляет 1,3 см, наблюдается экссудат, гиперемия. Потребление пищи уменьшилось, а потребление воды увеличилось. На 8-й день исследования диаметр раны уменьшился до 1,2 см, рана затвердела и образовалась корочка. Экссудата нет, отмечается гиперемия, подвижность животных начала восстанавливаться. На 11-й день исследования диаметр раны составил 1 см, корочка отпала, зафиксированы сильная эритема, гиперемия, экссудат. На 12-й день исследования диаметр раны составил 0,9 см, экссудата нет, раневая поверхность покрыта тонкой коркой, наблюдается слабая гиперемия. Вокруг раны не было отмечено оволосения. Прием пищи и воды нормализуется. На 15-й день исследования диаметр раны составил 0,7 см. Раневая поверхность уменьшилась, образовалась корочка, экссудат не наблюдается. Оволосение не отмечено. На 17-й день исследования состояние раны аналогично предыдущему дню. Прием пищи и воды нормализовался.

Заключение: Таким образом, по результатам эксперимента, проведенного методом визуального наблюдения, отмечено, что косметические гели, приготовленные на разных основах, обладают ранозаживляющим эффектом. Хотя ранозаживляющее действие геля на основе Na-КМЦ было идентичным действию геля на основе ПЕГ- 4000, но было значительно сильнее, чем ранозаживляющее действие геля на основе Na-альгината.

Список литературы

1. Велиева, М. Н. Изучение воздействия на экспериментальную рану лечебно-косметологического средства на основе глицирризиновой кислоты / М. Н. Велиева, А. Э. Мамедова, Р. А. Ахундов // Материалы международной научной конференции по теме «Актуальные проблемы использования полезных растений». – Баку. – 2011. – С. 312-315.

2. Азизбеков, Г. О. О клиническом применении лечебно-косметологического средства на основе глицирризиновой кислоты на ожоговую рану / Г. О. Азизбеков, А. Э. Мамедова, И. А. Гасанов // Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал. – 2012. – Т.12. № 2. – С. 42-46.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-604-608

УДК 616.36-003.826, 616.89-008.46, 616-092.9

Изучение влияния селенопирана в комплексе с β -циклодекстрином на когнитивные способности мышей при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите

Матузок Т.М., Приходько В.А., Оковитый С.В., Буюклинская О.В.

e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Аннотация: целью настоящего исследования стало изучение влияния селенопирана в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) на когнитивно-поведенческую дисфункцию, ассоциированную с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Работа выполнена на 54 взрослых мышцах-самцах линии C57Bl/6, рандомизированных на группы: 1) Интакт ($n=10$); 2) НАСГ ($n=30$); 3) СП (НАСГ + 100 мг/кг/д селенопиран в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) 1 р/д перорально; $n=14$). НАСГ моделировали в течение 3 мес с помощью комбинированной алиментарно-токсической модели. Для оценки когнитивно-поведенческих нарушений проводили поведенческие тесты. Установлено, что селенопиран в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) не оказывает влияние на проявления когнитивно-мнестического дефицита при экспериментальном НАСГ.

Ключевые слова: когнитивный дефицит, мнестический дефицит, неалкогольный стеатогепатит, селенопиран, поведенческие тесты

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени, частота диагностирования которого увеличивается с каждым годом. НАЖБП характеризуется различными морфологическими вариантами: от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

НАСГ, являясь мультисистемным заболеванием, может выступать как фактор риска других хронических заболеваний, к примеру, прогрессирующего атеросклероза с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и церебральной недостаточности. Одним из основных осложнений хронических заболеваний печени, которое проявляется у 80% пациентов, является печеночная энцефалопатия, характеризующаяся когнитивным дефицитом, депрессией, тревогой и апатией [2].

В патогенезе НАЖБП критическую роль играет митохондриальная дисфункция, вследствие которой происходит увеличение накопления свободных жирных кислот и образование активных форм кислорода, что приводит к активации перекисного окисления липидов, окислительному стрессу, гибели гепатоцитов [3]. Таким образом, одним из перспективных

направлений изыскания новых лекарственных препаратов для лечения НАСГ являются антиоксиданты, в группу которых входит селенопиран (9-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-селеноксантен) [4]. Комплекс селенопирана с β -циклодекстрином был создан для увеличения растворимости и биодоступности, а также уменьшения токсического воздействия селенопирана [5].

Цель исследования: изучение влияния селенопирана в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) на когнитивно-мнестические нарушения, ассоциированные с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) у мышей линии C57Bl/6.

Материалы и методы. Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Эксперименты были выполнены на 54 взрослых мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-20 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» России (Московская область) одной партией и прошедших карантин в течение 14 суток. Мыши получали «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», РФ) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*.

Непосредственно перед началом исследования мыши были рандомизированы на группы: 1) Интакт (n=10); 2) Контроль (НАСГ) (n=30); 3) СП (НАСГ + селенопиран в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) 100 мг/кг/д [6] 1 р/д перорально; n=14). НАСГ моделировали в течение 3 мес с помощью комбинированной алиментарно-токсической модели. Для оценки когнитивно-поведенческих нарушений проводили тесты «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Черно-белая камера» (ЧБК), мнестических нарушений — «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» (СЧ-ТЛ), «Распознавание нового объекта» (РНО) по общепринятым методикам.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью *W*-критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с *post hoc* тестом Даннетта, при ненормальном распределении — с помощью теста Краскела-Уоллиса с *post hoc* тестом Данна. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0.05$. Числовые данные на графиках

представлены в виде средних арифметических; планки погрешностей отражают стандартные ошибки средних.

Результаты и их обсуждение. В группе мышей с НАСГ в тесте ОП наблюдалось значимое снижение скорости передвижения животных ($p < 0.01$), количество заглядываний в «норки» ($p < 0.05$) и число посещенных сегментов ($p < 0.05$), а также увеличение времени, проведенного в центре поля ($p < 0.05$) (рис. 1).

В тестах ПКЛ и СЧ-ТЛ статистически значимые изменения отсутствовали. В тесте РНО у группы с НАСГ при положительном индексе дискриминации было снижено общее время изучения объектов ($p < 0.05$) (рис. 1).

Не было получено значимых различий в результатах исследования между группой, получавшей лечение селенопираном в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) в дозе 100 мг/кг/д, и группой животных с экспериментальным НАСГ (рис. 1).

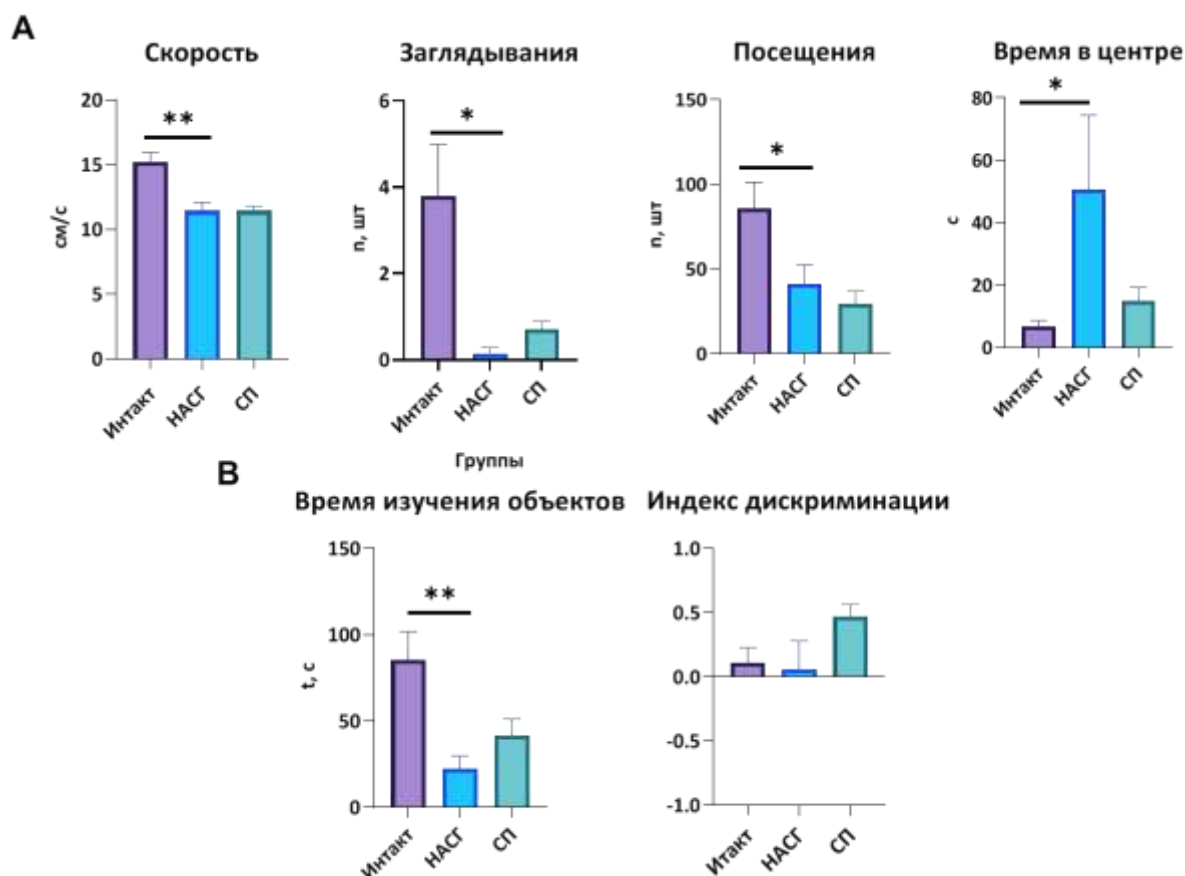


Рисунок 1 – Результаты тестов «Открытое поле» (А), «Распознавание нового объекта» (Б). Интакт – интактная группа, НАСГ – группа с неалкогольным стеатогепатитом, СП – экспериментальная группа, получающая в качестве лечения селенопиран в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) в дозе 100 мг/кг/д, * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$

У контрольной группы мышей была снижена двигательная и поисково-исследовательская активность по сравнению с интактной группой, что проявлялось в уменьшении средней скорости передвижения и частоты заглядываний в отверстия в тесте ОП, а также в снижении общего времени исследования объектов в тесте РНО. Проявления когнитивно-поведенческой дисфункции, вероятнее всего, связаны с тяжестью НАСГ [7].

Заключение. Селенопиран в комплексе с β -циклодекстрином (1:10) в дозе 100 мг/кг/д не оказывает влияние на проявления когнитивно-мнестического дефицита при экспериментальном НАСГ.

Список литературы

1. Identification of biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a machine learning method and experimental study / N. Han, J. He, L. Shi, M. Zhang et al //Frontiers in Genetics. – 2022. – Vol. 13. – P. 1020899. DOI: 10.3389/fgene.2022.1020899.

2. Hadjihambi A. Cerebrovascular alterations in NAFLD: Is it increasing our risk of Alzheimer's disease? //Analytical Biochemistry. – 2022. – Vol. 636. – P. 114387. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114387.

3. L. Xu, N. Nagata, T. Ota. Impact of glucoraphanin-mediated activation of Nrf2 on non-alcoholic fatty liver disease with a focus on mitochondrial dysfunction //International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – No. 23. – P. 5920. DOI: 10.3390/ijms20235920.

4. D. Ezhilarasan, Th. Lakshmi. A molecular insight into the role of antioxidants in nonalcoholic fatty liver diseases //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2022. – Vol. 2022. DOI: 10.1155/2022/9233650.

5. Подгородниченко В.К., Цыб А.Ф., Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Воробьев И.Я., Еримбетов К.Т.; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Научноисследовательская компания "Медбиофарм". Клатратный комплекс циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенилсимв-октагидроселеноксантином, способ его получения (варианты), фармацевтическая композиция и лекарственное средство. Патент № 2451680 С1 Российская Федерация, МПК С07D 345/00 (2006.01), А61К 47/40 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), С08В 37/00 (2006.01). Заявл. 21.02.2011; Опубл. 27.05.2012, Бюл.№15.

6. Р. А. Розиев, А. Я. Гончарова, К. Т. Еримбетов [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Л-ПДСК". Средство, обладающее одновременно протекторным действием в отношении здоровых органов и тканей и адъювантным действием при радио- и химиотерапии опухолей. Патент № 2646497 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/095, А61Р 35/00, А61Р 37/04. Заявл. 02.10.2015; Опубл. 05.03.2018.

7. Behavioral features of mice fed with a cholesterol-enriched diet: deficient novelty exploration and unaltered aggressive behavior / E. Veniaminova, R. Cespuglio, N. Markova et al. //Translational Neuroscience and Clinics. – 2016. – Vol. 2. – No. 2. – P. 87-95. DOI: 10.18679/CN11-6030_R.2016.014.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-608-612

УДК 615.017

Сравнительная оценка антиоксидантной активности препаратов и БАД фолиевой кислоты

Мечикова В.Д., Бегун М.А.

e-mail: mechikova.vd@students.dvfu.ru, begun.ma@dvfu.ru

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Одной из частых причин врожденных пороков развития плода является недостаточное поступление витаминов в организм матери, важнейшим из которых является витамин В9 (фолиевая кислота). Еще одной причиной осложнений во время беременности может служить действие на организм беременной женщины свободных радикалов. В связи с этим большой интерес представляет изучение и сравнение антиоксидантных свойств фолиевой кислоты в лекарственных средствах и БАД, которые часто назначаются беременным в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. С этой целью было проведено исследование антиоксидантной активности (АОА) лекарственных препаратов и БАД фолиевой кислоты. В результате определения АОА методом Фолина-Чиокальте и в тесте связывания ОН-радикалов активность уменьшалась в ряду «Фолиевая кислота» АОА «Марбиофарм» > «9 месяцев Фолиевая кислота» АО «Валента Фарм» > «FOLIC ACID 400 MCG» Nature's Bounty Inc. > «Фолиевая кислота 400 мкг» АО ПФК Обновление > «FOLIC ACID 400 MCG» Solgar. Антиоксидантная способность всех исследуемых образцов была ниже активности аскорбиновой кислоты.

Ключевые слова: фолиевая кислота, антиоксидантная активность, метод Фолина-Чиокальте, тест связывания ОН-радикалов.

Введение: Фолиевая кислота представляет собой синтетическую форму природного водорастворимого витамина В₉, которая широко применяется в медицинской практике для профилактики и лечения дефицита, вызванного недостаточным поступлением природных фолатов в организм человека с пищей [1,2]. В результате гиповитаминоза могут появляться такие симптомы как мышечная слабость, одышка, спутанность

сознания, снижение сопротивляемости организма к инфекциям. Помимо этого, недостаточное поступление фолатов может привести к развитию мегалобластной анемии, мужского бесплодия, депрессии и осложнению беременности [1,3].

В первую очередь дефициту витамина В₉ подвержены беременные женщины и их плод, так как организм женщины является единственным источником важнейших нутриентов для ребенка [4]. Именно поэтому монопрепараты и витаминно-минеральные комплексы, содержащие фолиевую кислоту, назначаются женщинам в качестве прегравидарной подготовки и во время беременности [3]. Кроме того, в период подготовки к беременности фолиевая кислота может назначаться не только женщинам, но и мужчинам с целью улучшения мужской фертильности [5,6].

Помимо этого, согласно мнению исследователей, фолиевая кислота обладает антиоксидантными свойствами, благодаря чему она способна инактивировать свободные радикалы и предотвращать развитие окислительного стресса, что снижает риск повреждения и гибели клеток, а также развития таких осложнений во время беременности, как преждевременные роды, плацентарная недостаточность, синдром задержки плода, врожденные аномалии плода и другие [3,6].

Таким образом, цель настоящей работы провести сравнительную оценку антиоксидантной активности препаратов и биологически активных добавок (БАД) фолиевой кислоты.

Материалы и методы: В качестве объектов исследования были использованы лекарственные препараты фолиевой кислоты – «Фолиевая кислота» (АОА «Марбиофарм», Россия), «9 месяцев Фолиевая кислота» (АО «Валента Фарм», Россия) и БАД – «Фолиевая кислота 400 мкг» (АО ПФК Обновление, Россия), «FOLIC ACID 400 MCG» (Solgar Inc., США), «FOLIC ACID 400 MCG» (Nature's Bounty Inc., США).

Определение антиоксидантной активности по методу Фолина-Чиокальте. К 0,5 мл раствора испытуемого образца добавляли 0,4 мл реагента Фолина-Чиокальте и тщательно перемешивали. Через 30 секунд к смеси добавляли 2 мл 10% раствора натрия карбоната и снова перемешивали. Образцы оставляли в темном месте при комнатной температуре на 40 минут, после чего измеряли оптическую плотность на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония) в кювете с толщиной слоя 10 мм при 760 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду. Измерения проводили в 3 повторениях. Расчет активности проводили по калибровочному графику серии разведений стандартного образца галловой кислоты.

Тест связывания ОН–радикалов. Для проведения испытания готовили следующие растворы: 1,5 мМ FeSO₄, 6 мМ H₂O₂, 20мМ натрия салицилат.

Образцы смешивали с реагентами по следующей схеме: 1,7 мл 1,5 мМ раствора железа сульфата + 1,2 мл 6 мМ раствора пероксида водорода + 0,5 мл раствора натрия салицилата + 0,57 мл образца (A₁) и 1,7 мл 1,5 мМ раствора железа сульфата + 1,2 мл 6 мМ раствора пероксида водорода + 0,5 мл воды + 0,57 мл образца (A₂).

В качестве контроля использовали пробу A₀, которая состояла из 1,7 мл 1,5 мМ раствора железа сульфата + 1,2 мл 6 мМ раствора пероксида водорода + 0,5 мл раствора натрия салицилата + 0,57 мл воды. Полученные растворы инкубировали в термостате при 37 °С в течение 1 часа. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония) при 562 нм.

Результаты и обсуждение: Антиоксидантный потенциал препаратов и биологически активных добавок фолиевой кислоты оценивали методом Фолина-Чиокальте и в тесте связывания гидроксил радикала. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Антиоксидантная активность препаратов и биологически активных добавок «Фолиевая кислота»

Наименование образца	Способность связывать ОН-радикал, %	Антиоксидантная активность по методу Фолина-Чиокальте, мМ галловой кислоты
«Фолиевая кислота» АОА «Марбиофарм»	96,90±0,12	0,076±0,008
«9 месяцев Фолиевая кислота» АО «Валента Фарм»	71,94±0,22	0,084±0,012
«Фолиевая кислота 400 мкг» АО ПФК Обновление	92,80±0,09	0,04±0,01
FOLIC ACID 400 MCG Solgar Inc.	62,93±0,20	0,048±0,007
«FOLIC ACID 400 MCG» Nature's Bounty Inc	68,12±0,15	0,071±0,008
Аскорбиновая кислота	362,13±0,11	0,524±0,009

Способность исследуемых препаратов связывать гидроксил радикал снижалась в ряду «Фолиевая кислота» АОА «Марбиофарм» > «Фолиевая кислота 400 мкг» АО ПФК Обновление > «9 месяцев Фолиевая кислота» АО «Валента Фарм» > «FOLIC ACID 400 MCG» Nature's Bounty Inc. > «FOLIC ACID 400 MCG» Solgar. Проявляемая активность наиболее эффективного препарата была в 3,5 раза ниже активности кислоты аскорбиновой. Более эффективным в тесте Фолина-Чиокальте оказался образец фолиевой кислоты производства АО «Валента Фарм». Наименьшая активность была зарегистрирована для образцов производства АО ПФК «Обновление» и «Solgar Inc.». Таким образом, несмотря на наличие в химической структуре фолиевой кислоты различных функциональных групп, в том числе

фенольного гидроксила, ароматической аминогруппы и карбоксильных групп, радикал связывающая способность таблеток фолиевой кислоты проявляется незначительно. О низком антиоксидантном потенциале фолиевой кислоты в тестах DPPH, TEAC и FRAP сообщает Gliszczyńska-Świąło [7]. Однако, она отмечает значительное увеличение активности восстановленных форм – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот. Многочисленные сообщения об антиоксидантной способности фолиевой кислоты основаны на *in vivo* исследованиях уровня ферментативных и неферментативных эндогенных антиоксидантов [8, 9, 10]. В этой связи косвенно опосредованное антиоксидантное действие в экспериментах *in vivo* не будет коррелировать с традиционными *in vitro* моделями.

Заключение: в результате проведенного исследования было установлено, что лекарственные препараты и биологически активные добавки фолиевой кислоты, представленные в аптеках, в эксперименте *in vitro* проявляют низкую радикал связывающую активность. Наблюдались отличия в эффективности образцов различных производителей, что, вероятно, связано с используемыми вспомогательными веществами. Высокий антиоксидантный потенциал показали препараты производства АОА «Марбиофарм» и АО «Валента Фарм».

Список литературы:

1. Конорев, М. Р. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности / М. Р. Конорев // Рецепт. – 2022. – Т. 25. № 3. – С.258–268.
2. Бахарева, И. В. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска / И. В. Бахарева // Гинекология. – 2014. – Т. 16. №1. – С. 90–96.
3. Кузнецова, И. В. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности / И. В. Кузнецова, В. А. Коновалов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. № 1. – С. 24–31.
4. Кузнецова, И. В. Фолиевая кислота и её роль в женской репродукции / И. В. Кузнецова, В. А. Коновалов // Гинекология. – 2014. – Т. 16. № 4. – С. 17—23.
5. Mathieu d'Argent, E., Ravel, C. High-Dose Supplementation of Folic Acid in Infertile Men Improves IVF-ICSI Outcomes: A Randomized Controlled Trial (FOLFIV Trial) / E. Mathieu d'Argent, C. Ravel, A. Rousseau, K. Morcel, N. Massin, J. Sussfeld, T. Simon, J.-M. Antoine, J. Mandelbaume, E. Daraï, K. Kolanska // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10(9). – P. 1876.
6. Li, X., Zeng, Y.–M., Luo, Y.–D. Effects of folic acid and folic acid plus zinc supplements on the sperm characteristics and pregnancy outcomes of infertile men: A systematic review and meta-analysis / X. Li, Y.–M. Zeng, Y.–D. Luo, J. He, B.–W. Luo, X.–C. Lu, L.–L. Zhu // Heliyon. – 2023. – Vol. 9(7).

7. Gliszczyńska-Świgło A. Folates as antioxidants //Food Chemistry. – 2007. – Т. 101. – №. 4. – С. 1480-1483.

8. Asbaghi, O., Ghanavati, M., Ashtary-Larky, D. Effects of Folic Acid Supplementation on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Asbaghi, O., Ghanavati, M., Ashtary-Larky, D., Bagheri, R., Rezaei Kelishadi, M., Nazarian, B., Nordvall, M., Wong, A., Dutheil, F., Suzuki, K.// Antioxidants – 2021. 10, 871. <https://doi.org/10.3390/antiox10060871>

9. Stanger, O., Wonisch, W. Enzymatic and Non-enzymatic Antioxidative Effects of Folic Acid and Its Reduced Derivates. In: Stanger, O. (eds) Water Soluble Vitamins. Subcellular Biochemistry. – 2012. Vol 56. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_8

10. Abdelfatah A. et al. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid reduces oxidative stress in renal transplant recipients //Transplantation. – 2002. – Т. 73. – №. 4. – С. 663-665.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-612-616

УДК 616.45-001.1/.3

Влияние аналога тафтцина (селанка) на показатели перекисного окисления липидов в условиях стресс-индуцированного воздействия

Мурталиева В.Х., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А.

e-mail: murtalieva90@mail.ru

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Аннотация: Цель исследования – изучение влияния селанка на процессы перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс на модели иммунного стресса. Эксперимент проведен на крысах-самцах линии Wistar, разделенных на группы: контрольные животные; опытные крысы с иммунным стрессом и группа, которая получала на фоне иммунного стресса селанк. Оценку интенсивности свободнорадикальных процессов в тканях органов проводили методом спектрофотометрии. Установлено, что инъекция липополисахарида сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов. Применение селанка способствовало ингибированию процессов липопероксидации, что подтверждалось снижением показателей ПОЛ в гомогенате тканей иммунокомпетентных органов в условиях иммунной стимуляции.

Ключевые слова: иммунный стресс, липополисахарид, перекисное окисление липидов, селанк, крысы.

Введение. Доказано, что любые экстремальные воздействия или патологические факторы среды вызывают стрессовые реакции в организме, которые выражаются изменением внутриклеточного гомеостаза и скорости

метаболизма, что потенциально может привести к повреждению клеток на молекулярном уровне [1]. Одной из основных причин нарушения клеточного метаболизма при стрессе является чрезмерная активация свободнорадикальных процессов, сопровождающаяся некомпенсированной генерацией свободных радикалов, что, в конечном итоге, может стать элементом патогенеза различных заболеваний, включая воспалительные, аутоиммунные, нейродегенеративные и др. [2, 3]. Образующиеся при окислительном стрессе продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) обладают высокой реакционной способностью и оказывают токсическое действие на иммунокомпетентные органы, приводя к развитию выраженного дисбаланса в системе про/антиоксиданты. Ряд исследований демонстрируют, что стресс-факторы индуцируют провоспалительные сигнальные молекулы в центральной нервной системе, участвующие в иммунном ответе и характеризующиеся комплексным высвобождением различных медиаторов воспаления, включая цитокины, простаноиды, оксид азота и факторы транскрипции [4, 5].

В настоящее время усилия многих исследователей направлены на разработку и применение эффективных средств коррекции иммунодефицитных состояний. Интерес представляют соединения нейропептидной структуры, на основе которых разрабатываются лекарственные препараты, обладающие уникальным спектром фармакологической активности. Установлено, что нейропептиды участвуют в процессах регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, оказывая влияние на иммунные процессы и функции высшей нервной системы (память, обучение, сон) [6-9]. На сегодняшний день эффективным представителем данной группы является препарат селанк, синтезированный в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт». Несмотря на продолжительный опыт применения в клинической медицине, активно продолжаются исследования спектра фармакологической активности селанка.

Цель исследования – изучение влияния селанка на процессы перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс на модели иммунного стресса.

Материалы и методы. В исследовании использовали белых крыс-самцов линии *Wistar* массой 180-200 г. Животные были получены из экспериментально-биологической клиники (виварий) Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и содержались в стандартных условиях при комнатной температуре (22 ± 2 °C). На протяжении всего исследования животные придерживались стандартного пищевого рациона при свободном доступе к воде и корму.

В процессе эксперимента крыс делили на группы: контрольные животные (10 особей), получавшие эквивалентный объем воды очищенной;

опытные крысы с иммунным стрессом (10 особей) и группа, которая получала на фоне иммунной стимуляции селанк в дозе 150 мкг/кг массы тела в сутки, вводимый интраназально с помощью механического одноканального дозатора (10 особей). Иммунный стресс индуцировали однократным внутрибрюшинным введением пирогенала – бактериального липополисахарида (ЛПС), выделенного из микробных клеток *Salmonella typhi* в дозе 100 мкг/кг (производитель филиал «Медгамал» ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Россия).

Оценку интенсивности процессов перекисного окисления липидов в гомогенате иммунокомпетентных органов проводили методом спектрофотометрии, основанным на изучении спектров поглощения веществ по следующим показателям: исходному содержанию ТБК-активных продуктов, скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ.

Данные исследования были проанализированы с использованием пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT при помощи t-критерия Стьюдента с определением нормального распределения значений при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют об изменениях процессов перекисного окисления липидов на фоне антигенной стимуляции. В период стрессирования отмечалась существенная индукция перекисных процессов в тимусе и селезенке крыс, на что указывает повышение содержания продуктов липопероксидации: исходный уровень ТБК-реактивных продуктов увеличился на 37 и 45 %, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, скорость спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в среднем на 35 % относительно группы «контроль» ($p < 0,05$).

На фоне введения селанка животным с иммунопатологией показатели исходного уровня МДА в тканях тимуса и селезенки снизились на 30 и 35 %, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, скоростных показателей ПОЛ более чем на 40 % относительно группы «стресс» ($p < 0,01$).

Усиление процессов свободнорадикального окисления, как правило, является неотъемлемой частью воспалительных процессов, в том числе вызванных введением бактериального ЛПС, являющегося одним из распространенных воспалительных агентов, используемых в различных экспериментальных моделях [10]. Результаты показали, что на фоне антигенной стимуляции отмечалась существенная индукция перекисных процессов, на что указывает повышение содержания продуктов липопероксидации.

Заключение. Таким образом, ЛПС-индуцированный иммунный стресс сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления липидов в органах иммунной системы. Применение селанка способствовало ингибированию процессов липопероксидации, что подтверждалось снижением показателей ПОЛ в гомогенате тканей

иммунокомпетентных органов в условиях иммунной стимуляции. Проведенные исследования направлены на решение фундаментальной проблемы нейроиммунологии и иммунофармакологии, связанной с регуляцией состояния свободно-радикального гомеостаза и оценкой эффективности применения данного лекарственного препарата.

Список литературы

1. Прохоренко, И. О. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы / И.О. Прохоренко, В.Н. Германова, О.С. Сергеев // Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ». – 2017. - Т. 1. № 25. - С. 82-90.
2. Pisoschi, A. M. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status / A. M. Pisoschi, A. Pop, F. Iordache, L. Stanca, G. Predoi, A. I. Serban // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2021. - Vol. 209. - С. 112891.
3. Sies, H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects / H. Sies // Antioxidants. - 2020. - Т. 9. № 9. - С. 852.
4. Токарев, А. Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) / А. Р. Токарев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2019. - Т. 13. № 3. - С. 194-204.
5. Гуляева, Н. В. Биохимические механизмы и трансляционное значение чувствительности гиппокампа к дистантному фокальному повреждению мозга: цена стрессорного ответа / Н. В. Гуляева // Биохимия. - 2019. - Т. 84. № 11. - С. 1622-1648.
6. Ясенявская, А. Л. Нейропептидная регуляция иммунитета / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, О. А. Башкина, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов, И. Н. Тюренков, А. В. Караулов // Иммунология. - 2018. - Т. 39. № 5-6. - С. 326-336.
7. Миронова, Е. С. Нейропротекторные эффекты пептидов / Е. С. Миронова, Н. С. Линькова, И. Г. Попович, Л. С. Козина, В. Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. - 2020. - Т. 33. № 2. - С. 299-306.
8. Ясенявская, А. Л. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса / А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Астраханский медицинский журнал. - 2020. - Т. 15. № 3. - С. 79-85.
9. Сергалиева, М.У. Влияние селанка и pro-gly-pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза / М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова, Э. И. Абдулкадырова, Л. А. Андреева, О. А. Башкина, М. А. Самотруева, Н. Ф. Мясоедов / Астраханский медицинский журнал. - 2021. - Т. 16. № 2. - С. 53-61.

10. Mazgaeen, L. Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems / L. Mazgaeen, P. Gurung // International journal of molecular sciences. - 2020. - Т. 21. № 2. - С. 379.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-616-618

УДК 616.833-073.7

Острые поведенческие эффекты целбрекса у взрослых данио рерио в новом аквариумном тесте

Неруш М.О.

e-mail: marianerus92@gmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России

Аннотация: В современной нейробиологии уделяется большое внимание роли воспаления в развитии психических заболеваний, а также новым мишеням и лекарствам, действующим на них для предотвращения развития психических расстройств. Для большего понимания о пути воздействия на основной фермент воспаления – циклооксигеназу-2 с целью подавления развития психической патологии было проведено исследование на взрослых рыбах данио рерио дикого типа с помощью нового аквариумного теста. Острый эксперимент с последующим статистическим анализом показал, что представитель целекоксибов имеет дозозависимый эффект и способен оказывать успокаивающее действие на рыб.

Ключевые слова: зебраданио, целбрекс, воспаление, стресс, новый аквариумный тест

Введение. Связь между состоянием психического здоровья и биологическими процессами остается одной из самых актуальных и сложных тем в современной науке. Психические расстройства, такие как депрессия, тревожность и шизофрения, оказывают существенное влияние на жизнь миллионов людей по всему миру, и несмотря на значительные исследования, механизмы их развития остаются недостаточно ясными.

В последние десятилетия все больше внимания уделяется роли воспаления в патогенезе психических расстройств, а также влиянию воспаления на резистентность к традиционным антидепрессантам. Эмпирические исследования продемонстрировали наличие связи между хроническим воспалением и различными аспектами психического здоровья. Это обнаружение стало ключевым фактором для исследований направленных на поиск новых методов лечения и профилактики психических расстройств.

В этом контексте, изучение влияния фармакологических воздействий на патологические процессы в организме становится предметом интенсивных исследований. В последние годы, возросший интерес к исследованиям на модельных организмах, таких как рыба Данио рерио, обусловлен их высокой чувствительностью к фармакологическим воздействиям и схожестью некоторых молекулярных механизмов с млекопитающими.

В данной статье мы проводим исследование влияния высоких доз целебрекса, известного противовоспалительного препарата, на рыбу Данио рерио. Основываясь на предыдущих исследованиях, подтверждающих роль воспаления в развитии психических расстройств, мы гипотезируем, что целебрекс, помимо своего основного действия, также может оказывать успокаивающее воздействие на данного организма. Эти результаты, в случае подтверждения, не только могут расширить наше понимание влияния противовоспалительных средств на психическое здоровье, но и предоставить новые перспективы для разработки методов лечения и профилактики психических расстройств у людей.

Таким образом, наше исследование направлено на глубокое понимание молекулярных механизмов, связывающих воспаление и психическую патологию, а также на выявление потенциальных терапевтических стратегий на основе противовоспалительных воздействий.

Цель исследования. оценить поведенческие эффекты на острую реакцию целебрекса – селективного ингибитора ЦОГ-2 с использованием взрослых рыб данио рерио дикого типа.

Материалы и методы. Всего было использовано 36 взрослых рыб данио рерио с короткими плавниками дикого типа, которые мы разделили на 3 группы в зависимости от дозы Целебрекса: 1-я группа - 25 мг/л, 2-я группа - 10 мг/л и контрольная группа без добавления действующего вещества. Новый аквариумный тест использовался для оценки поведения рыб данио рерио в течение 5 минут. Перед тестированием рыб в пластиковом химическом стакане емкостью 0,25 л в течение 20 минут подвергали воздействию носителя, обработанного или не содержащего лекарств. Целебрекс растворяли в 1 мл раствора диметилсульфоксида (1 мл этого раствора также добавляли в контрольную группу). Поведенческие данные в исследованиях NTT с несколькими дозами анализировали с помощью Noldus EthoVision XT11.5. Статистические данные рассчитывались с использованием теста Краскела-Уоллиса (KW), за которым следовал апостериорный тест Данна для значимых данных KW. Статистическая значимость между рассматриваемыми параметрами была установлена на уровне $P < 0,05$ во всех тестах.

Результаты и их обсуждение. По результатам нашего исследования мы выяснили, что рыбы, подвергшиеся воздействию максимальной

дозировки (25 мг/л), продемонстрировали более низкую пройденную дистанцию, частоту заходов в верхнюю часть аквариума, а также более высокие значения частоты и продолжительности фризинга по сравнению с контрольной группой. Доза 10 мг/л не выявило статистически значимых отличий по сравнению с контролем, однако при сравнении с дозой 25 мг/л имел более низкие значения продолжительности фризинга. Низкая частота захода в верхнюю часть аквариума, а также частота и продолжительность фризинга могут быть индикатором беспокойства у рыб, однако, учитывая низкие значения высокой подвижности, можно сделать вывод, что высокие дозы целебрекса были успокаивающее действие на рыбу, что объясняет результаты.

Заключение. Результаты данного исследования открывают новые перспективы в области исследований психических расстройств, подчеркивая роль воспаления как очень важного игрока в их развитии, а также представляет собой значимый шаг в понимании влияния воспалительных процессов на психическое здоровье. Этот эксперимент подчеркивает важность глубокого анализа молекулярных механизмов, связанных с воспалением, и его связи с психической патологией. Статически достоверное подтверждение успокаивающего воздействия целебрекса на модельном организме поднимает важные вопросы о возможности использования противовоспалительных препаратов в стратегиях профилактики и лечения психических расстройств. Однако следует отметить, что дальнейшие исследования на более широком спектре организмов и с учетом более разнообразных условий необходимы для подтверждения этих результатов и определения оптимальных дозировок и режимов применения. Тем не менее, данное исследование является важным шагом к пониманию взаимосвязи между воспалением и психической патологией, и его результаты могут служить отправной точкой для дальнейших исследований и разработки новых подходов к лечению и профилактике психических расстройств.

Влияние экстракта живучки туркестанской на восстановление сократимости мышц после электростимуляционного утомления у мышей

Приходько В.А., Алексеева Ю.С., Захлевная Д.А., Болотова В.Ц.

e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава РФ

Аннотация: Проведена оценка влияния сухого экстракта живучки туркестанской *Ajuga turkestanica* (REGEL) BRIQ. на эффективность аэробного плавательного режима у мышей. Установлено, что экстракт повышает эффективность тренировочного процесса и способствует ускорению восстановления сократимости скелетных мышц после электростимуляционного утомления ($p < 0.01$).

Ключевые слова: *Ajuga turkestanica*, электростимуляционное утомление, сократимость мышц, электронейромиография.

Введение. Живучка туркестанская - *Ajuga turkestanica*, сем. *Lamiaceae* — эндемик Западного Тянь-Шаня, произрастающий на территории Узбекистана и Таджикистана. Экстракт, полученный из побегов этого растения, содержит фитоэкдистероиды, среди которых можно выделить туркестерон и 20-гидроксиэкдизон. Фитоэкдистероиды представляют собой гормоноподобные вещества, обладающие плеiotропными эффектами. В рамках этого исследования наибольшее внимание уделяется анаболическому и актопротекторному действию фитоэкдистероидов, доказательства которого упоминаются в ряде литературных источников [1, 2]. Использование электронейромиографии для оценки актопротекторного эффекта позволит дополнить пул уже известных данных в отношении фитоэкдистероидсодержащих растений.

Цель исследования — изучение влияния экстракта живучки туркестанской на эффективность аэробного тренировочного режима путем оценки восстановления сократимости икроножной мышцы после электростимуляционного утомления у мышей.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 20 белых беспородных мышах-самках, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» (Ленинградская область, РФ), содержащихся в стандартных условиях вивария. Непосредственно перед проведением эксперимента мыши были рандомизированы на 2 группы по 10 особей методом случайных чисел.

В качестве объекта исследования был выбран сухой водно-спиртовой экстракт живучки туркестанской (ООО «Грин Трейд»).

Тренировки проходили в установке, представляющей собой 115-литровый бассейн высотой 43 см, шириной 35 см и длиной 80 см, заполняемый водой до половины. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длиной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15x15 см каждый). Воду в установку для плавания заливали заблаговременно. Температура воды во время тренировок составляла 30-32°C.

Все животные подвергались плавательному тренировочному режиму, представлявшему собой 1 часовую тренировку в утреннее время с 1 по 3 день эксперимента, далее — две полуторачасовые тренировки с интервалом в один час 5 дней в неделю с 4 по 28 день включительно. Все тренировки проводились без дополнительного груза [3]. Экспериментальная группа получала экстракт живучки туркестанской (ЭЖТ) в дозе 100 мг/кг за 1 час до начала тренировок внутривенно через зонд, контрольная группа (К) получала аналогичным образом 0,9% раствор натрия хлорида.

Для проведения электронейромиографического (ЭНМГ) исследования мышь наркотизировали хлоралгидратом (Sigma-Aldrich, США; 400 мг/кг внутривенно) и фиксировали в положении лежа на брюшке; стимулирующие электроды устанавливали подкожно по обе стороны от седалищного бугра (анод — роstralнее, катод — каудальнее), пирующий электрод — подкожно поперек брюшка *m. gastrocnemius* в его наиболее широкой части, референтный электрод — подкожно в области ахиллова сухожилия [4]. Заземляющий электрод устанавливали подкожно на участке, удаленном от области стимуляции. Дополнительную пару стимулирующих электродов устанавливали поперек брюшка *m. gastrocnemius* в промежутке между пиющим и референтным электродами.

Определяли фоновую амплитуду М-ответа мышцы на супрамаксимальную стимуляцию (10 мА) нерва, затем осуществляли стимуляцию мышцы по протоколу: 3 трейна по 50 стимулов (10 мА, 100 Гц), 45 трейнов по 90 стимулов (10 мА, 40 Гц), 3 трейна по 50 стимулов (10 мА, 100 Гц) [5]. Повторно определяли амплитуду М-ответов на супрамаксимальную стимуляцию (10 мА) нерва через 1, 2, 3, 4 и 5 мин после окончания периода стимуляции мышцы.

Результаты и их обсуждение. После осуществления электростимуляционного утомления мышцы восстановление амплитуды ее ответов на супрамаксимальную стимуляцию происходило более эффективно в группе животных, получавших ЭЖТ. Так, восстановление амплитуды М-ответа через 5 мин относительно 1 мин после окончания периода стимуляции составляло 16.1% в группе ЭЖТ против 29.8% в контрольной группе ($p < 0.01$; рис. 1).

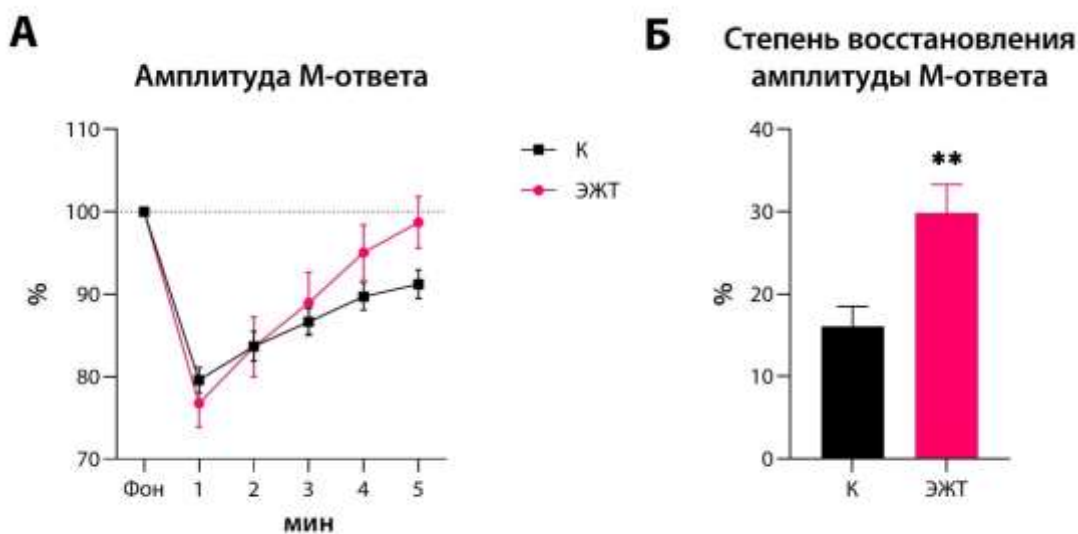


Рисунок 1 — (А) Динамика амплитуды М-ответов икроножной мышцы после ее электростимуляционного утомления. (Б) Степень восстановления амплитуды М-ответа икроножной мышцы за 4 мин после электростимуляционного утомления. К — контроль; ЭЖТ — экстракт живучки туркестанской *Ajuga turkestanica* (REGEL) BRIQ.; ** — $p < 0.01$

Как уже было сказано ранее, экстракт живучки включает в себя ряд фитостероидов: туркестерон, 20-гидроксиэксдизон, циастерон и т.д. Некоторые детали механизма действия установлены как для отдельных соединений, так и для всего экстракта. Например, актопротекторный эффект туркестерона и циастерона связывают с активацией миофибриллярных белков, а также с поддержанием гомеостаза энергопродукции за счет более выгодного протекания реакций углеводно-фосфорного обмена. Эти же процессы способствуют более быстрому протеканию процессов восстановления, что позволяет отнести фитостероиды к актопротекторным средствам метаболического типа действия [1, 2]. Белково-анаболический эффект 20-гидроксиэксдизона в организме молодых крыс и мышей объясняется ускорением трансляционных процессов за счёт сопряжённой стимуляции инициации трансляции и элонгации. Влияние на синтез мРНК, характерное для анаболических нерастительного происхождения, не входит в механизм действия фитостероидов [1]. Плейотропность эффектов 20-гидроксиэксдизона и других представителей этого класса биологически активных веществ связывают с участием в PI3K пути активации серин-треониновой протеинкиназы В (РКВ) обозначаемой также как Akt – сигнальной макромолекулы, выполняющей ключевые функции в регуляции клеточной активности [1, 6]. Для экстракта живучки туркестанской, содержащего комплекс фитостероидов, отмечено взаимодействие с

сигнальными путями Wnt и Notch. Notch и Wnt участвуют в реализации биологических функций от определения клеточной судьбы до апоптоза. Так как известно, что Akt взаимодействует с Wnt, активирует передачу сигналов Notch и играет роль в восстановлении мышц, может существовать связь между фитостероидами и миогенной компетентностью, индуцированной Notch/Wnt посредством Akt [7].

Заключение. Экстракт живучки туркестанской повышает эффективность аэробного плавательного тренировочного режима и способствует ускорению восстановления сократимости икроножной мышцы после ее электростимуляционного утомления. Результаты исследования позволяют считать методику оценки постэлектростимуляционного восстановления мышечной сократимости применимой для изучения новых препаратов с актопротекторной активностью.

Список литературы

1. Соловьёва, А.Г., Еримбетов, К.Т., Обвинцева, О.В., Федорова, А.В., Михайлов, В.В. Физиологические механизмы действия и перспективы применения фитостероидов в медико-биологических технологиях // Проблемы биологии продуктивных животных. - 2021. - №1. – С. 26-40.

2. Сыров, В.Н., Шахмурова, Г.А., Хушбактова, З.А. Влияние фитостероидов и бемитила на функциональные, метаболические и иммунобиологические показатели работоспособности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. №. 5. – С. 40-43.

3. Оковитый, С. В. Работоспособность. Утомление. Коррекция: монография / С. В. Оковитый, Е. Б. Шустов, В. Ц. Болотова. — Москва : КНОРУС, 2019. — 330 с.

4. Pollari, E., Prior, R., Robberecht, W., Van Damme, P., Van Den Bosch, L. In Vivo Electrophysiological Measurement of Compound Muscle Action Potential from the Forelimbs in Mouse Models of Motor Neuron Degeneration // J. Vis. Exp. — 2018. — №136. — P. 57741.

5. Gregory, N.S., Gibson-Corley, K., Frey-Law, L., Sluka, K.A. Fatigue-enhanced hyperalgesia in response to muscle insult: induction and development occur in a sex-dependent manner // Pain. — 2013. — Vol. 154. №12. — P. 2668-2676.

6. Gorelick-Feldman, J., Maclean, D., Ilic, N., Poulev, A., Lila, M.A., Cheng, D., Raskin, I. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells // J. Agric. Food Chem. – 2008. -Vol. 56. № 10. - P:3532-37.

7. Arthur, S.T., Zwetsloot, K.A., Lawrence, M.M., Nieman, D.C., Lila, M.A., Grace, M.H., Howden, R., Cooley, I.D., Tkach, J.F., Keith, M.D., Demick, J.L., Blanton, S.E., Greiner, R.S., Bradley, A.M., Davenport, M.E., Badmaev, V.,

Shanely, R.A. Ajuga turkestanica increases Notch and Wnt signaling in aged skeletal muscle // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2014. – Vol.18. №17. - P:2584-2592.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-623-628

УДК 615.015.1:599.323.4

Селективный антагонист вазопрессиновых V_{1A} -рецепторов усиливает анксиолитическое действие пептидного аналога С-концевого фрагмента вазопрессина у мышей Balb/c в приподнятом крестообразном лабиринте

Саванец О.Н., Бородина К.В.

e-mail: savanets@iboch.by, borodina@iboch.by

Институт биоорганической химии

Национальной академии наук Беларуси

Аннотация: В результате оценки воздействия селективного антагониста вазопрессиновых V_{1a} -рецепторов – $V_{1a}R$ (SR 49059, 1,0 мг/кг), пептидного аналога С-концевого фрагмента вазопрессина – В-5 (N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, 1,0 мкг/кг) и их комбинации на показатели тревожно-фобического статуса мышей Balb/c в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) выявлены: 1) статистически значимое анксиолитическое действие антагониста $V_{1a}R$, В-5 по показателям $T_{центр}$ и $T_{закр}$; 2) достоверное усиление анксиолитического действия тетрапептида при совместном применении с SR 49059 по критериям $T_{центр}$ (но не $T_{закр}$) и D ; 3) стимуляция двигательной активности особей Balb/c (возрастание $N_{закр}$, $p > 0,05$) при применении комбинации вышеуказанных соединений.

Ключевые слова: N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, селективный антагонист $V_{1a}R$, приподнятый крестообразный лабиринт, мыши Balb/c

Введение. Вазопрессин – нонапептид, регулирующий физиологические функции организмов, находящихся на разных ступенях эволюции (беспозвоночные и позвоночные) [1]. У млекопитающих (в т.ч. у лабораторных грызунов и людей) аргинин-вазопрессин (АВП) наряду с периферическими эффектами (антидиуретическим и вазоконстрикторным) действует как нейротрансмиттер/нейромодулятор и проявляет центральные эффекты [2]. АВП играет ключевую роль в регуляции социального поведения у млекопитающих, птиц и рыб [3], участвует в ответной реакции организма на стресс [4]. Указанный гормон проявляет свои свойства через три подтипа рецепторов, связанных с G-белком: рецепторы 1а типа (V_{1a} -), 1b типа (V_{1b} - или V_3) и 2-го типа (V_2) [5].

Основываясь на вышеприведенных результатах, учитывая возрастающее число пациентов с тревожными расстройствами, актуален поиск

соединений с анксиолитической активностью среди соединений, влияющих на V_{1a} -рецепторы ($V_{1a}R$) к АВП. В результате многочисленных исследований показаны индивидуальные фенотипические различия у линейных мышей Balb/c и C57Bl/6 J. Так, у мышей линии Balb/c отмечается пассивный тип реакции на эмоционально-стрессирующее воздействие, проявляющееся застыванием (freezing), в отличие от линии мышей C57Bl/6J, характеризующихся активным типом поведения [6, 7].

Известно, что процедура инъекции провоцирует у лабораторных животных тревожно-фобические реакции и расценивается как слабое стрессорное воздействие [8]. В связи с этим нами было изучено возможное противотревожное влияние В-5 и SR 49059 на поведение особей Balb/c в ПКЛ на фоне «инъекционного» стресса.

Цель исследования – оценка воздействия селективного антагониста вазопрессиновых V_{1a} -рецепторов (1,0 мг/кг, в/б), N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мкг/кг, и/н) и их комбинации на показатели тревожно-фобического статуса мышей Balb/c в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ).

Материалы и методы. Исследования проводили на инбредных мышках-самцах Balb/c (n=32), полученных в секторе биоиспытаний лаборатории токсикологии Института биоорганической химии НАН Беларуси. В эксперименте использовались половозрелые мышки-самцы Balb/c с массой тела 25–35 г, содержащиеся в соответствии с требованиями Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006.

Определение тревожно-фобического статуса в условиях слабого «инъекционного» стресса проводили с использованием методики ПКЛ, основанной на навыве предпочтения грызунами темных нор, естественного страха нахождения на открытых площадках и боязни высоты (аппаратный комплекс «Приподнятый крестообразный лабиринт» производства фирмы «Columbus Instruments», США). Животное помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву, и в течение установленного интервала времени (поминутно 5 минут) регистрировали число заходов в открытые ($N_{откр}$) и закрытые ($N_{закр}$) рукава, число свешиваний с открытых рукавов ($N_{свеш}$), продолжительность пребывания в открытых ($T_{откр}$) и закрытых ($T_{закр}$) рукавах, продолжительность пребывания на центральной площадке ($T_{центр}$), латентный период захода в открытый рукав (LPI), а также определяли долю животных (D) с умеренным ($U_{свеш}$ – 1-5 реакций) и высоким ($B_{свеш}$ – 5 и более реакций) числом реакций свешиваний с открытых рукавов ПКЛ ($D = D U_{свеш} + D B_{свеш}$). Эксперименты проводили в течение 3 суток в режиме 12 часов «день»/12 часов «ночь» (лампы подсвета Я – 100 Л -12 В ($\lambda=670-680$ нм)). Накануне третьих суток актометрии, а также перед тестированием в ПКЛ животные подвергались слабому «инъекционному» стрессу.

Особи контрольной группы (КГ) интраназально (и/н) получали ДВ (в объеме 1,0 мкл/10 г); внутрибрюшинно (в/б) – растворитель (р, смесь, содержащая 15 % диметилсульфоксида (ДМСО), 2 % Твин-80 и 83 % физиологического раствора) в объеме 0,1 мл/10 г массы тела животного. Животным группы ОГ-1 и/н вводили тетрапептид N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (В-5) в дозе 1,0 мкг/кг, синтезированный в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси [9]; в/б вводили растворитель. Мыши группы ОГ-2 и/н получали ДВ, а в/б – релковаптан (антагонист V_{1a}-рецепторов вазопрессина (далее – SR 49059) в дозе 1 мг/кг, производство Sigma Aldrich, США). Особи группы ОГ-3 получали и/н В-5, а в/б – SR 49059 в тех же дозах с использованием тех же растворителей.

При обработке результатов исследования использовали методы непараметрической статистики (критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Анализ качественных данных проводили с использованием критерия z. Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 6.0, Biostat 4.03.

Результаты и их обсуждение. Контрольные животные предпочитали большую часть времени проводить в закрытых, тёмных рукавах (94,3%) от общего времени нахождения в ПКЛ. Применение N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мкг/кг), SR 49059 (1,0 мг/кг) и их комбинации приводило к статистически значимому снижению T_{закр} и тенденции к повышению T_{откр}: так, продолжительность нахождения в открытых рукавах за 5 минут наблюдения в ПКЛ у особей групп ОГ-1, ОГ-2 и ОГ-3 в 3,7; 4,9 и 7,4 раза соответственно превышала тот же показатель в контроле ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Влияние N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, SR 49059 и их комбинации на поведение лабораторных мышей Valb/c в приподнятом крестообразном лабиринте

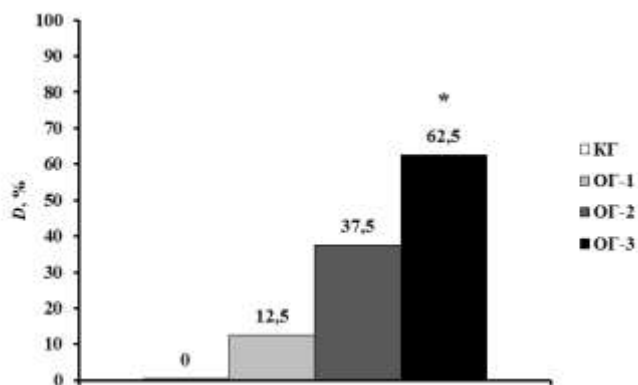
Группа, кол-во жив-х	T _{откр}	T _{закр}	T _{центр}	N _{откр}	N _{закр}	ЛП	N _{свеш}
КГ (n=8)	5,6±4,7 (0,0)	279,0±5,9 (283,0)	15,4±4,4 (11,0)	0,5±0,3 (0,0)	3,9±1,1 (3,0)	205,3±47,9 (300,0)	0,1±0,1 (0,0)
ОГ-1 (n=8)	20,9±9,4 (12,5)	227,3±21,3 (244,0)*	51,9±19,4 (42,5)*	1,6±0,7 (1,0)	5,6±1,5 (5,5)	180,4±43,8 (206,5)	0,5±0,3 (0,0)
ОГ-2 (n=8)	27,4±10,4 (21,5)	236,5±13,2 (247,5)*	36,1±8,7 (30,5)*	1,6±0,5 (1,5)	4,8±1,3 (3,5)	90,5±45,9 (29,5)	1,9±1,0 (1,0)
ОГ-3 (n=8)	41,5±16,8 (28,5)	168,9±22,3 (140,0)*	89,6±17,3 (79,5)* ^х	3,6±1,4 (3,0)	6,4±1,2 (5,5)	129,9±50,3 (57,0)	3,9±2,2 (2,0)

Примечание – КГ – ДВ и/н + р в/б; ОГ-1 – В-5 1,0 мкг/кг, и/н + ДВ в/б; ОГ-2 – ДВ и/н + SR 49059 1,0 мг/кг, в/б; ОГ-3 – В-5 1,0 мкг/кг, и/н + SR 49059 1,0 мг/кг, в/б; * – $p < 0,05$ в сравнении с КГ, критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса; [×] – то же, в сравнении с ОГ-1; [°] – то же, в сравнении с ОГ-2.

У мышей всех основных групп выявлено существенное возрастание показателя «время пребывания на центральной площадке» относительно соответствующих значений в КГ, а у мышей ОГ-3 – относительно ОГ-1 и ОГ-2, что указывает на достоверное увеличение времени принятия решения на фоне пептида и SR 49059 (в большей степени – их комбинации), т. е. отсрочивание захода в «безопасные» темные рукава ПКЛ. Статистически достоверные эффекты в отношении критериев $T_{\text{закр}}$ и $T_{\text{центр}}$ можно расценивать как указание на наличие анксиолитического действия как и у В-5, так и у SR 49059.

Число заходов в открытые рукава возрастало в группах ОГ-1 и ОГ-2 (в 3,2 раза), ОГ-3 (в 7,2 раза) относительно контроля ($p > 0,05$). В условиях эксперимента отмечено снижение латентного периода 1 захода в открытый рукав ($p > 0,05$) у особей групп ОГ-1, ОГ-2 и ОГ-3 в 1,1; 2,3 и 1,6 раза соответственно. В выбранных условиях эксперимента оба соединения и их комбинация усиливали двигательную активность мышей Valb/c, для которых характерна freezing-реакция, что, с одной стороны подтверждает анксиолитический эффект изученных веществ, а, с другой стороны – указывает на отсутствие нежелательного седативного эффекта.

Введение N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ и SR 49059 способствовало увеличению доли мышей в популяции, у которых число свешиваний с открытых рукавов превышало 1 ($p > 0,05$), которое становилось достоверным при применении комбинации указанных соединений мышам Valb/c, что указывает на наличие анксиолитического действия (рисунок 1).



КГ – ДВ и/н + р в/б; ОГ-1 – В-5 1,0 мкг/кг, и/н + ДВ в/б; ОГ-2 – ДВ и/н + SR 49059 1,0 мг/кг, в/б; ОГ-3 – В-5 1,0 мкг/кг, и/н + SR 49059 1,0 мг/кг, в/б; * – $p < 0,05$ в сравнении с КГ, критерий z; D – доля мышей в группе, у которых число свешиваний с открытых рукавов превышало 1

Рисунок 1 – Влияние N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, SR 49059 и их комбинации на поведение мышей Valb/c в ПКЛ при наблюдении продолжительностью 5 минут

Заключение. В результате оценки воздействия селективного антагониста вазопрессиновых V_{1a} -рецепторов – $V_{1a}R$ (SR 49059, 1,0 мг/кг), пептидного аналога С-концевого фрагмента вазопрессина – В-5 (N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, 1,0 мкг/кг) и их комбинации на показатели тревожно-фобического статуса мышей Balb/c в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) выявлено статистически значимое анксиолитическое действие антагониста $V_{1a}R$, В-5 по показателям $T_{центр}$ и $T_{закр}$; достоверное усиление анксиолитического действия тетрапептида при совместном применении с SR 49059 по критериям $T_{центр}$ (но не $T_{закр}$) и D ; стимуляция двигательной активности особей Balb/c (возрастание $N_{закр}$, $p > 0,05$) при применении комбинации вышеназванных соединений.

Список литературы

1. Sparapani, S. The Biology of Vasopressin / S. Sparapani [et al.] // Biomedicines. – 2021 – Vol. 89, № 9. – P. 1–32.
2. Белокоскова, С. Г. Нейропептид вазопрессин и процессы памяти / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 3–12.
3. Johnson, Z. V., Young, L. J. Oxytocin and vasopressin neural networks: Implications for social behavioral diversity and translational neuroscience / Z. V. Johnson, L. J. Young // Neuroscience Biobehavioral Reviews. – 2017. – № 76. – P. 87–98.
4. Белокоскова, С. Г. Агонист рецепторов вазопрессина 2 типа, 1-дезамино-8-d-аргинин-вазопрессин (ДДАВП) восстанавливает чувствительность у больных, перенесших инсульт / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 18–20.
5. Белокоскова, С. Г. Роль вазопрессина в регуляции функций ЦНС / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // Мед. акад. журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 218–228.
6. Tang, X. Differential effects of two types of environmental novelty on activity and sleep in BALB/cJ and C57BL/6J mice / X. Tang [et al.] // Physiology & Behavior. – 2005. – Vol. 85, № 4. – P. 419–429.
7. Кашкин, В. А. Различия в поведении мышей двух линий C57Bl/6 и BALB/c в тесте открытого поля на фоне введения прегабалина / В. А. Кашкин // Лабораторные животные для научных исследований. – 2020. – № 4. – С. 86–95.
8. Бейер, Э. В., Антистрессорные возможности эпифизарного гормона мелатонина в зависимости от экспериментальной модели и выраженности стресса / Э. В. Бейер [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 59–63.

9. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357–370.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-628-632

УДК 615.322

Панкрео- и гепатопротекторные свойства сфероидной формы дигидрокверцетина

Савина А.Д.¹, Иванов С.В.², Терехов Р.П.¹, Селиванова И.А.¹

e-mail: savina_a_d@student.sechenov.ru

¹ Институт фармации им. А.П. Нелюбина,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Лаборатория психофармакологии,
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Аннотация: Цель - изучить протекторные свойства сфероидной формы дигидрокверцетина (ДКВс) на клетки печени и поджелудочной железы крыс на фоне сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином. Установлено, что пероральное введение суспензии ДКВс в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 4 недель приводит к уменьшению площади атрофии в поджелудочной железе и нормализации морфологической структуры островков Лангерганса. Кроме того, у этих животных отмечен меньший отек паренхимы печени, менее выражены дистрофия и фиброз, чем у животных при отсутствии лечения. Выявленное защитное действие на изучаемые органы подтверждает перспективность разработки противодиабетических препаратов на основе ДКВс.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, сахарный диабет, стрептозотоцин, гистохимический анализ.

Введение. Сахарный диабет (СД) сопровождается повышением концентрации свободных радикалов и снижением уровня эндогенных антиоксидантов [1]. Особенно эти процессы выражены в бета-клетках поджелудочной железы [2]. Накопление свободных радикалов и их взаимодействие с мембранными фосфолипидами вызывает структурные изменения в клетках, оказывает цитотоксический и воспалительный эффекты [3,4]. Антиоксиданты могут уменьшать негативное влияние данного процесса, что позволяет рассматривать их в качестве кандидатов для разработки новых противодиабетических лекарственных препаратов.

Дигидрокверцетин — природный антиоксидант из семейства флавоноидов, который производится в промышленных масштабах из комлевой части древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* Turcz.). Это соединение может существовать в виде различных фазовых

модификаций, что влияет на его растворимость, биологическую доступность и фармакологическую активность [5–8]. Сфероидная форма дигидрохверцетина (ДКВс) характеризуется более высокой растворимостью в воде при комнатной температуре и пролонгированным режимом высвобождения из таблеток, такие свойства могут быть полезны в длительной терапии [9]. Таким образом, представляет интерес оценка защитного действия ДКВс на органы при сахарном диабете.

Цель исследования – изучение протекторных свойств ДКВс на клетки печени и поджелудочной железы крыс на фоне СД.

Материалы и методы. Взрослые самцы крыс линии Wistar с начальной массой тела 270-290 г из питомника «Столбовая» (Россия) содержались в соответствии с ГОСТ 33215-2014. В качестве диабетогенного токсина применяли 4,5 % раствор стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США), который вводили внутривентриально в дозе 45 мг/кг. ДКВс (АО «Аметис», Россия), полученный по ранее описанной технологии [10], вводили перорально в форме суспензии в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 4 недель.

Органы фиксировали в 10%-ном формалине (pH 7,4, Sigma-Aldrich США) в течение 24 ч, обезвоживали и заливали парафином. Из блоков получали срезы толщиной 2 мкм на вращающемся микротоме Leica RM2265 (Германия). Остатки парафина удаляли на теплой водяной бане, и срезы размещали на нагревательном столе Leica HI 1220 (Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином в соответствии со стандартным протоколом производителя (BioVitrum, Россия) с использованием Leica Autostainer XL (Германия), после чего их накрывали стеклом. Микропрепараты анализировали на микроскопе Leica DM2000 (Германия) с цифровой камерой TourCam UCMOS03100KPA (Китай) при увеличении в 600 раз.

Результаты и их обсуждение. На рисунке 1 представлена репрезентативная гистологическая картина срезов поджелудочной железы в различных группах животных, включенных в эксперимент: здоровые крысы, крысы с сахарным диабетом – нелеченные и леченные ДКВс. У всех образцов ацинусы поджелудочной железы расположены тесно друг к другу и переходят в выводные протоки. Островки Лангерганса имеют овальную вытянутую форму, однако у животных с СД количество клеток в них уменьшено. У нелеченных крыс в экзокринной части поджелудочной железы в апикальном полюсе клеток обнаружено большое количество оксифильных гранул. Эндокринные клетки в центральной части островков Лангерганса имеют признаки умеренной гипертрофии. Патология усугубляется повреждением кровеносных сосудов с их замещением на соединительную ткань и отеком стенок. Введение ДКВс оказывает защитный эффект на поджелудочную железу, который проявляется в

уменьшении площади атрофии, нормализации морфологической структуры островков Лангерганса и увеличении их количества, а также в снижении признаков повреждения кровеносных сосудов.

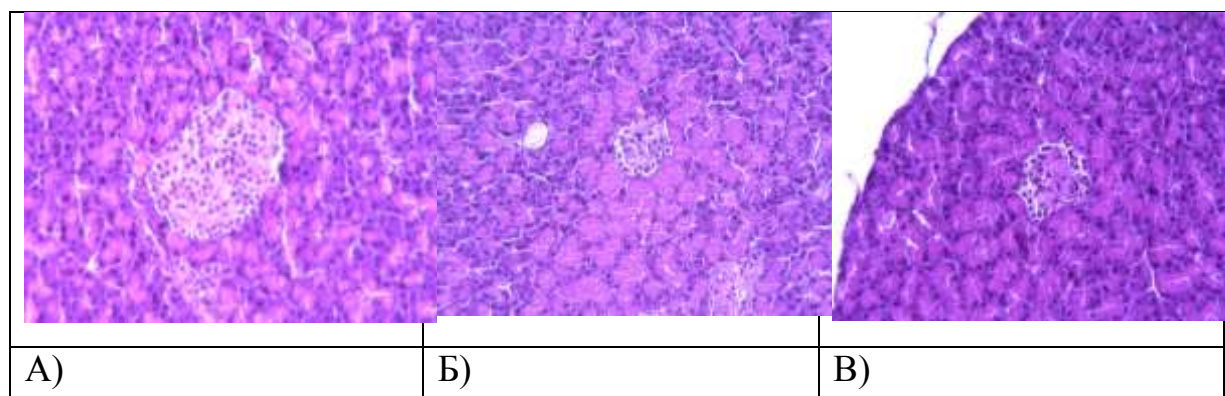


Рисунок 1 – микрофотографии гистологических препаратов поджелудочной железы в экспериментальных группах при увеличении в 600 раз: А) здоровые; Б) нелеченные с СД; В) леченные ДКВс. Гематоксилин-эозин.

Гистоархитектоника печени здоровых животных характеризуется центральной веной, от которой радиально чередуются печеночные балки с синусоидами (рисунок 2А).

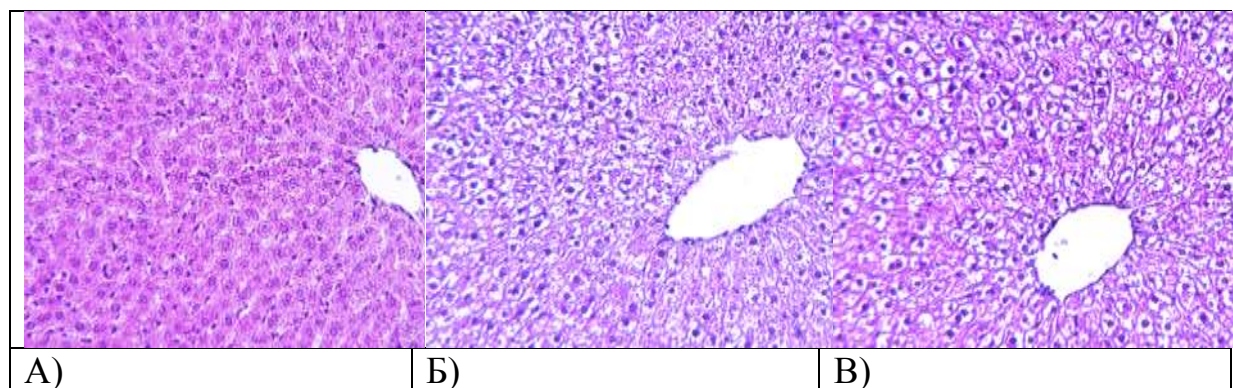


Рисунок 2 – микрофотографии гистологических препаратов печени в экспериментальных группах при увеличении в 600 раз: (А) здоровые; (Б) нелеченные с СД; (В) леченные ДКВс. Гематоксилин-эозин.

Печеночная балка состоит из двух-трех рядов гепатоцитов полигональной или кубической формы с центрально расположенным большим круглым ядром. Междольковые септы тонкие, образованы рыхлой неоформленной волокнистой соединительной тканью. Междольковые кровеносные и лимфатические сосуды, а также желчный капилляр формируют триаду/тетраду в вершинах классической печеночной дольки. У крыс с СД лучевая гистологическая структура печени незначительно нарушена из-за стеатогепатоза диффузного характера (рисунок 2Б и 2В). Наблюдается жировая дегенерация гепатоцитов с инфильтрацией и трансформацией. По

сравнению с нелечеными крысами, на фоне ДКВс крупных, вакуолизированных гепатоцитов, цитоплазма которых содержит измельченные липидные включения в 2 раза меньше. Выявленные патоморфологические изменения приводят к функциональным нарушениям структурных единиц портальной дольки и ацинуса печени. Кроме того, у леченных крыс отмечен меньший отек паренхимы печени, менее выражены дистрофия и фиброз, чем у животных при отсутствии лечения.

Заключение. Впервые проведено исследование протекторных свойств ДКВс на клетки печени и поджелудочной железы при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс. Выявлено защитное действие ДКВс на изучаемые органы, что подтверждает перспективность дальнейшей разработки противодиабетических препаратов на основе данной формы дигидрокверцетина.

Список литературы

1. Rolo, A.P. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress / A. P. Rolo, C.M. Palmeira// *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 2006. - V. 212. I. 2. - P. 167-178.
2. Dinić, S. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management / S. Dinić [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. - 2022. - V. 13. - 1006376.
3. Argaev-Frenkel, L. Redox Balance in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential and the Challenge of Antioxidant-Based Therapy / L. Argaev-Frenkel, T. Rosenzweig // *Antioxidants*. - 2023. - V. 12. I. 5. - 994.
4. John, A. Exercise alleviates diabetic complications by inhibiting oxidative stress-mediated signaling cascade and mitochondrial metabolic stress in GK diabetic rat tissues / A. John, F. C. Howarth, H. Raza // *Frontiers in Physiology*. - 2022. - V. 13. - 1052608.
5. Terekhov, R.P. Taxifolin tubes: crystal engineering and characteristics / R. P. Terekhov [et al.] // *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. - 2019. - V. 75. I. 2. - P. 175-182.
6. Stenger Moura, F.C. Exploring Taxifolin Polymorphs: Insights on Hydrate and Anhydrous Forms / F. C. Stenger Moura [et al.] // *Pharmaceutics*. - 2021. - V. 13. I. 9. - 1328.
7. Terekhov, R.P. Solubility Enhancement of Dihydroquercetin via “Green” Phase Modification / R.P. Terekhov [et. al] // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2022. - V. 23. I. 24. - 15965.
8. Tzeng, C.W. Enhancement of Dissolution and Antioxidant Activity of Kaempferol Using a Nanoparticle Engineering Process / C. W. Tzeng [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. - 2011. - V. 59. I. 9. - 5073-5080.
9. Terekhov, R.P. Assembling the Puzzle of Taxifolin Polymorphism / R.P. Terekhov [et al.]// *Molecules*. - 2020. - V. 25. I. 22. - 5437.

10. Taldaev, A. Modification of Taxifolin Properties by Spray Drying / A. Taldaev [et al.]// Scientia Pharmaceutica. - 2022. - V. 90. I. 4. - P. 67.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-632-635

УДК 615.214

Оценка нейротропного действия тетрапептида Arg-Pro-Gly-Pro

Сергалиева М.У., Мурталиева В.Х., Самотруева М.А.

e-mail: charlina_astr@mail.ru

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования явилось изучение нейротропного действия пептида Arg-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы. Исследование проведено на крысах-самцах, разделенных на группы: I-ая – интактные крысы (контроль); II-ая – особи с экспериментальным гипертиреозом; III-я – животные с индуцированным гипертиреозом, получавшие Arg-Pro-Gly-Pro. Поведенческую активность грызунов изучали, применяя тест «Открытое поле». В ходе исследования установлено, что тетрапептид Arg-Pro-Gly-Pro на фоне гиперфункции щитовидной железы оказывает нейротропное действие на поведенческий статус лабораторных животных.

Ключевые слова: гипертиреоз, тиреоидные гормоны, нейропептиды, поведение.

Введение. Исследования последних лет показывают, что в последние десятилетия наблюдается тенденция роста заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), опосредованных нарушением регулирующих механизмов со стороны центральных структур гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного комплекса. Научными исследованиями выявлено, что возникающий тиреоидный гормональный дисбаланс при заболеваниях ЩЖ обуславливает развитие нейропсихических изменений, которые часто являются первыми клиническими проявлениями тиреопатологии [1, 2].

Показано, что заболевания ЩЖ сопровождаются поведенческими и когнитивными нарушениями, степень выраженности которых зависит от уровня тиреоидных гормонов (ТГ). Установлено, что тиреопатии часто протекают на фоне замедления процессов высшей нервной деятельности, мышления и речи, снижения памяти, депрессивного расстройства и др. [3, 4].

Учитывая имеющиеся данные научной литературы, посвященные изучению нейропсихических расстройств при тиреопатиях, необходимым становится поиск и изучение средств коррекции возможных нейроэндокринных нарушений. В настоящий момент с целью коррекции нарушенных функций нейроэндокринной системы, могут быть рассмотрены

нейропептидные соединения, которые на сегодняшний день используются в качестве основы для разработки лекарственных средств, что объясняется их разносторонним фармакологическим спектром [5, 6, 7].

Цель исследования – оценка нейротропного действия пептида Arg-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы.

Материалы и методы. Исследование нейротропной активности пептида Arg-Pro-Gly-Pro выполнено на 24 крысах-самцах в тесте «Открытое поле» в условиях гиперфункции ЩЖ в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и в эксперименте были распределены на группы (n = 8): I-ая группа – интактные крысы (контроль); II-ая – особи с моделью экспериментального гипертиреоза, сформированного путем внутрижелудочного введения пентагидрата натриевой соли L-тироксина фирмы «Sigma» (США) в дозе 50 мкг/кг, ежедневно в течение 42 дней; III-я – животные с индуцированным гипертиреозом и получавшие внутрибрюшинно Arg-Pro-Gly-Pro в дозе 42 мкг/кг/сут в течение 21 дня. Двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также уровень эмоциональности грызунов изучали в условиях теста «Открытое поле» (ОП).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Вычисляли среднее значение показателя и ошибку среднего. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. У крыс с гиперфункцией ЩЖ наблюдалось увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности на 72% и 66% ($p \leq 0,01$) соответственно, по сравнению с группой «контроль» (рисунок 1).

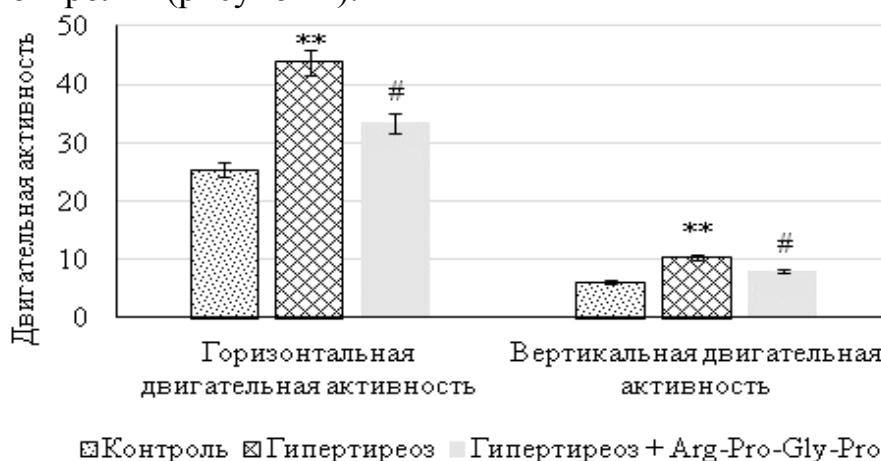


Рисунок 1 – Влияние Arg-Pro-Gly-Pro на двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле» в условиях гиперфункции щитовидной железы
 Примечание: ** – $p \leq 0,01$ относительно контроля; # – $p \leq 0,05$ относительно гипертиреоза.

Кроме того, у гипертиреодных особей отмечалось снижение «норкового» рефлекса на 24% ($p \leq 0,05$), а также повышение груминга на 41% ($p \leq 0,05$), числа болюсов – на 60% ($p \leq 0,01$) и фризинга – на 40% ($p \leq 0,05$) по отношению к группе «контроль» (рисунок 2, 3).

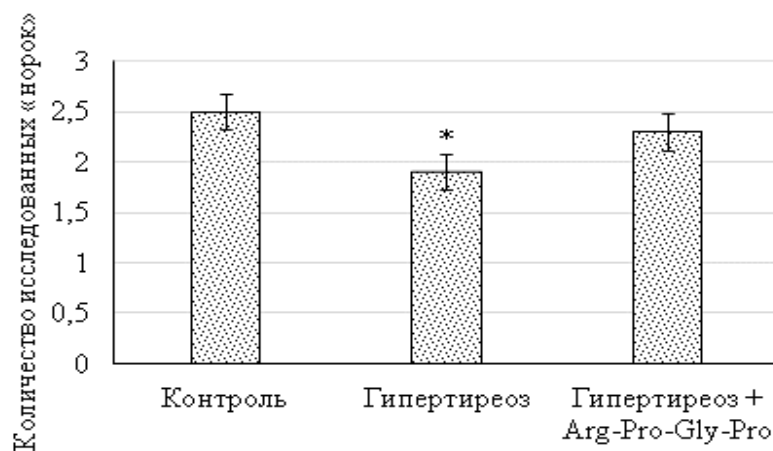


Рисунок 2 – Влияние Arg-Pro-Gly-Pro на специфическую «норковую» активность крыс в тесте «Открытое поле» в условиях гиперфункции щитовидной железы

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля.

При применении тетрапептида Arg-Pro-Gly-Pro на фоне гиперфункции ЩЖ у лабораторных животных по сравнению с группой «гипертиреоз» было отмечено снижение горизонтальной на 23% и вертикальной двигательной активности – на 22% ($p \leq 0,05$) (рисунок 1); груминга – на 12% ($p \geq 0,05$); числа дефекаций – на 29% ($p \leq 0,05$); времени фризинга – на 43% ($p \leq 0,01$); а также повышение количества исследованных «норок» на 21% ($p \geq 0,05$) (рисунок 2, 3).

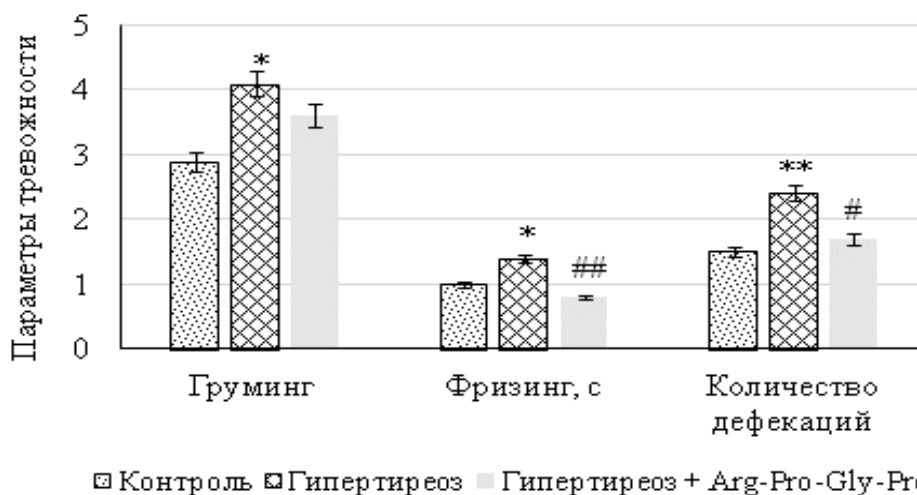


Рисунок 3 – Влияние Arg-Pro-Gly-Pro на уровень тревожности крыс в тесте «Открытое поле» в условиях гиперфункции щитовидной железы

Примечание: *,** – $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$ относительно контроля; #, ## – $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$ относительно гипертиреоза.

Заключение. Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено, что в условиях экспериментального гипертиреоза нейропептид Arg-Pro-Gly-Pro проявляет нейротропное действие, восстанавливая психоэмоциональный статус лабораторных животных.

Список литературы

1. Мельниченко Г. А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Е. А. Панфилова, А. А. Рыбакова, Ф. М. Абдулхабирова, Ф. А. Бостанова // *Consilium medicum*. - 2019. - Т. 21. № 4. - С. 14-20.
2. Аскаръянц В. Щитовидная железа и ее стадии развития в аспекте физиологии / В. Аскаръянц, Г. Исомадинова, К. Эргашов // *in Library*. - 2022. - Т. 22. № 3. - С. 26-33.
3. Дёмин Д. Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) / Д. Б. Дёмин // *Журнал медико-биологических исследований*. - 2018. - Т. 6. № 2. - С. 115-127.
4. Liu Y. Y. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury / Y. Y. Liu, G. A. Brent // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2018. - Vol. 186. - P. 176-185.
5. Миронова Е. С. Нейропротекторные эффекты пептидов / Е. С. Миронова, Н. С. Линькова, И. Г. Попович, Л. С. Козина, В. Х. Хавинсон // *Успехи геронтологии*. - 2020. - Т. 33. № 2. - С. 299-306.
6. Ясенявская А. Л. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // *Астраханский медицинский журнал*. - 2020. - Т. 15. № 3. - С. 79-85.
7. Сергалиева М. У. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза / М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова, Э. И. Абдулкадырова, Л. А. Андреева, О. А. Башкина, М. А. Самотруева, Н. Ф. Мясоедов // *Астраханский медицинский журнал*. - 2021. - Т. 16. № 2. - С. 53-61.

**Анализ ассортимента топических лекарственных препаратов,
содержащих глюкокортикостероиды,
в аптечных организациях г. Воронеж**

Трофимова Т.Г., Семенова А.А., Ивановская Н.П.,

Измалкова И.Е., Колосова О.А.

e-mail: tgtrof@yandex.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства
науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Целью исследования являлось проанализировать ассортимент топических лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, представленных в аптеках г.Воронеж.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, дерматозы, фармакология.

Введение. За последнее десятилетие в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки, данная тенденция ставит перед практической дерматологией непростые проблемы выбора топических лекарственных средств с учетом их состава и лекарственной формы [2, 3].

Цель исследования - проанализировать ассортимент топических лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, представленных в аптеках г. Воронеж и представить распределение по составу и по лекарственным формам.

Результаты и их обсуждение.

В аптеках г. Воронеж представлено 42 лекарственных препарата для топического применения, содержащих глюкокортикостероиды, из них 21 – монокомпонентные препараты и, соответственно, 21 – многокомпонентные [1].

Монокомпонентные топические лекарственные препараты, в состав которых входят глюкокортикостероиды могут быть разделены на четыре группы, в соответствии с силой действия.

К слабым глюкокортикостероидам относятся два и по МНН и по ТН: Гидрокортизона ацетат (Гидрокортизон-АКОС) и Преднизолон (Преднизолон).

К глюкокортикостероидам средней силы действия также относятся два и по МНН и по ТН: Алклометазон (Афлодерм) и Триамцинолон (Триакорт).

Сильных глюкокортикостероидов на рынке представлено максимальное количество – шесть по МНН и, соответственно, 14 по ТН: Гидрокортизона бутират (Латикорт, Локоид Крело, Локоид, Локоид Липокрем), Бетаметазон

(Целестодерм-В, Белодерм), метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм, Адвантан), мометазон (Момейд), Флуоцинолона ацетонид (Флуцинар, Синаflan, Синодерм), Флутиказон (Кутивейт, Фенивейт).

Очень сильный глюкокортикоид представлен лишь одним ЛС по МНН, 3 по ТН: Клобетазол (Дермовеит, Кловейт, Этривекс).

Многокомпонентных препаратов на рынке представлено также 21. Из них 15 двухкомпонентных, 4 трехкомпонентных и 2 четырехкомпонентных. Топические глюкокортикоиды комбинируют с противогрибковыми, антибактериальными, антисептическими лекарственными средствами, а также с кальципотриолом и мочевиной.

Среди двухкомпонентных препаратов в комбинации с противогрибковым компонентом представлено 2 лекарственных препарата Кандид Б (Беклометазон + Клотримазол) и Травокор (Дифлукортолон + Изоконазол); в комбинации с антибактериальным – 6 ЛП: Целестодерм-В с гарамицином, Бетадерм (Бетаметазон + Гентамицин), Фуцикорт (Бетаметазон + Фузидовая кислота), Супироцин-Б (Бетаметазон + Мупиоцин), Гиоксизон (Гидрокортизон + Окситетрациклин), Флуцинар-Н (Неомицин + Флуоцинолона ацетонид); в комбинации с кальципотриолом 2 ЛП: Ксамиол и Дайвобет (Бетаметазон + Кальципотриол); в комбинации с мочевиной – один ЛП: Комфодерм М2 (Метилпреднизолона ацепонат + Мочевина); в комбинации с антисептиком – 4 ЛП: Дипросалик, Белосалик (Бетаметазон + Салициловая кислота), Лоринден А (Флуметазон + Салициловая кислота), Лоринден-С (Флуметазон + Клиохинол).

Трехкомпонентные ЛС представлены 4 лекарственными препаратами, содержащими, кроме глюкокортикостероида противогрибковый и антибактериальный компоненты: Кандидерм (Беклометазон + Гентамицин + Клотримазол), Тридерм и Канизон плюс (Бетаметазон + Гентамицин + Клотримазол) и Пимафукорт (Гидрокортизон + Натамицин + Неомицин).

Четырехкомпонентных ЛП на рынке представлено только два: Тетрадерм (Мометазон + Гентамицин + Декспантенол + Эконазол) и Ауробин (Преднизолон + Декспантенол + Лидокаин + Триклозан)

В аптеках г. Воронеж представлены все формы выпуска топических глюкокортикоидов: мази, кремы, спреи, эмульсии, гели, линименты, лосьоны, растворы и шампуни. С учетом всех лекарственных форм на рынке представлено 35 лекарственных препаратов [1].

В таблице 1 представлены все формы выпуска однокомпонентных топических глюкокортикоидов.

Таблица 1 - Лекарственные формы однокомпонентных лекарственных препаратов

Торговое наименование	Мазь	Крем	Гель	Спрей	Раствор	Эмульсия	Линимент	Шампунь
Афлодерм	+	+	-	-	-	-	-	-
Целестодерм-В Белодерм	+	+	-	-	-	-	-	-
ГидрокортизонАКОС	+	-	-	-	-	-	-	-
Локоид Крело	-	-	-	-	-	+	-	-
Локоид	+	-	-	-	-	-	-	-
ЛокоидЛипокрем	-	+	-	-	-	-	-	-
Латикорт	-	+	-	-	+	-	-	-
Дермовейт	+	+	-	-	-	-	-	-
Кловейт	+	+	-	-	-	-	-	-
Этривекс	-	-	-	-	-	-	-	+
Комфодерм К	+	+	-	-	-	-	-	-
Адвантан	+	+	-	-	-	+	-	-
Момейд	+	+	-	-	-	-	-	-
Преднизолон	+	+	-	-	-	-	-	-
Триакорт	+	-	-	-	-	-	-	-
Флуцинар	+	-	+	-	-	-	-	-
Синодерм	-	+	-	-	-	-	-	-
Синафлан	+	-	-	-	-	-	+	-
Кутивейт	+	+	-	-	-	-	-	-
Фенивейт	+	+	-	-	-	-	-	-

Большинство препаратов представлено в форме мази и крема, соответственно 43% (15 ЛП) и 37% (13 ЛП). 10 ЛП представлены и в форме мази, и в форме крема. Остальные формы выпуска единичные.

В таблице 2 представлены лекарственные формы многокомпонентных лекарственных препаратов.

Таблица 2 - Лекарственные формы многокомпонентных лекарственных препаратов

Торговое наименование	Мазь	Крем	Гель	Лосьон
Кандидерм	-	+	-	-
Кандид Б	-	+	-	-
Целестодерм-В с гарамицином	+	+	-	-
	+	+	-	-

Торговое наименование	Мазь	Крем	Гель	Лосьон
Бетадерм				
Тридерм	+	+	-	-
Канизон плюс	+	+	-	-
Ксамиол	-	-	+	-
Дайвобет	+	-	-	-
Супироцин-Б	+	-	-	-
Дипросалик	+	-	-	+
Белосалик	+	-	-	-
Фуцикорт	-	+	-	-
Тетрадерм	-	+	-	-
Пимафукорт	+	+	-	-
Гиоксизон	+	-	-	-
Травокорт	-	+	-	-
Лоринден С	+	-	-	-
Комфодерм М2	-	+	-	-
Флуцинар Н	+	-	-	-
Лоринден А	+	-	-	-
Ауробин	+	-	-	-

Многокомпонентные препараты представлены в форме мази, крема, лосьона и геля, таких форм выпуска, как эмульсия, спрей, раствор, линимент и шампунь у многокомпонентных препаратов нет. С учетом лекарственных форм на фармацевтическом рынке Воронежа представлено 27 многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикоиды. Большинство препаратов также, как и монокомпонентные, представлены в форме мази 51% (14 ЛП) и крема 40% (11 ЛП). 5 ЛП представлены и в форме мази, и в форме крема.

Заключение.

На фармацевтическом рынке г. Воронеж представлено 42 топических лекарственных препарата, в состав которых входят глюкокортикоиды. Из них однокомпонентных препаратов – 21 (50%) и многокомпонентных – 21 (50%).

Среди многокомпонентных топических лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикоиды, большинство 57% (12 ЛП) комбинированы с антибактериальным компонентом.

Лекарственные препараты представлены в следующих лекарственных формах: мази, кремы, спреи, эмульсии, гели, линименты, лосьоны, растворы, шампуни. С учетом различных лекарственных форм, на фармацевтическом рынке Воронежа представлено 62 ЛП (монокомпонентных – 35 ЛП, многокомпонентных – 27 ЛП). Большинство представлено в форме мазей – 47% (29 ЛП).

Список литературы

1. Базы данных по ценам и наличию препаратов в аптечной сети: URL: <https://voronezh.po-aptekam.ru/> (дата обращения: 04.05.2023).
2. Стратегия и тактика лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями кожи / О. Ю. Олисова [и др.] // Дерматология. Приложение к журналу Concilium Medicum. – М., 2017. – Т.1. – С. 42–47.
3. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии / А. Н. Львов [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – М., 2016. – Т.1. – С. 78–84.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-640-644

УДК 811.124:615.2

Структура латинских названий лекарственных веществ растительного и животного происхождения в Государственной Фармакопее РФ XIV издания

Туровский А.В.

e-mail: turovsky@pharm.vsu.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Рассматриваются особенности терминологического оформления латинских названий лекарственных веществ растительного и животного происхождения в ГФ РФ XIV издания и соответствие их грамматике латинского языка

Ключевые слова: Государственная Фармакопея, лекарственное сырьё, лекарственная форма

Введение. В Государственной Фармакопее РФ XIV издания, как и в предшествующих редакциях, мы традиционно имеем дело с двуязычным оформлением всех названий лекарственных веществ, на русском и латинском языках [1]. Роль латинского языка особенно важна, как языка-посредника между Фармакопеями различных государств и Мировой Фармакопеей, несмотря на некоторые различия в применяемой латинской терминологии. Поэтому особое значение приобретает грамотность употребления используемых терминов.

Цель исследования — выявление специфики используемых в Государственной Фармакопее РФ латинских названий лекарственных веществ растительного и животного происхождения и выработка рекомендаций по унификации их терминологического оформления.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использованы латинские фармацевтические термины, встречающиеся во II и IV томах Государственной Фармакопеи РФ XIV издания.

Результаты и их обсуждение. В современной редакции Государственной Фармакопеи РФ латинские названия встречается во II томе в разделах «Лекарственное растительное сырьё и методы его анализа» и «Гомеопатические лекарственные средства».

В разделе «Лекарственное растительное сырьё и методы его анализа» на латинском языке приведены названия используемых в лечебной практике частей растений. Это всё однословные термины, не вызывающие при их употреблении никаких затруднений. Более сложная ситуация наблюдается в разделе «Гомеопатические лекарственные средства», который вводится в Государственную Фармакопею впервые. Приведённая там систематика источников сырья животного происхождения вызывает много вопросов, потому что очень серьёзно расходится с зоологической систематикой, используемой в современной биологии.

Так, одним из источников сырья животного происхождения были названы позвоночные (Vertebrata), среди которых выделяются змеи (Ophidia), рыбы (Pisces) и земноводные (Batrachia). К большому сожалению, такое деление не используется в биологической номенклатуре с очень давних времён (как минимум с XIX века). Змеи — современное название Serpentes, являются подотрядом класса пресмыкающихся (Ophidia — группа чешуйчатых рептилий, празмеи, вымершие ещё в мезозое). Рыбы в современной биологической номенклатуре или отсутствуют, или определяются как надкласс, есть классы Chondrichthyes (хрящевые рыбы) и Osteichthyes (костные рыбы). Так же, как и земноводные давно уже определяются как класс Amphibia (Batrachia — это клада или инфракласс подкласса беспанцирные Lissamphibia) [2].

Среди беспозвоночных отдельно была выделена группа насекомых (Articulata), к которым отнесены пауки (Arachnida), шпанские мушки (Cantharis) и перепончатокрылые (Hymenoptera). В современной биологической номенклатуре к типу Членистоногие (Arthropoda) относятся в том числе классы Паукообразные (Arachnida), Насекомые (Insecta; в ряде последних изданий вообще разделяются на целых два класса, насекомых скрыточелюстных и насекомых открыточелюстных), к которым относится отряд перепончатокрылые (Hymenoptera), шпанские мушки — к отряду жесткокрылые Coleoptera (вид. *Lytta vesicatoria*, название *Cantharis* используется только в гомеопатии); ну а Articulata — это членистые (устаревшее название, сейчас относят к полностью вымершему классу членистоногих замковые) [3].

В IV томе Государственной Фармакопеи латинская фармацевтическая терминология встречается в разделах «Фармацевтические субстанции

растительного происхождения», «Лекарственное растительное сырьё», «Лекарственные препараты на основе субстанций растительного происхождения», «Лекарственные препараты животного происхождения» и «Гомеопатические фармацевтические субстанции».

Подавляющее большинство из указанных терминов представлено многословными наименованиями, сама конструкция которых предполагает обязательное соблюдение грамматических правил используемого латинского языка. Нужно отметить, что фармакопейное терминологическое оформление немного отличаются от общепринятого в рецептуре; если в рецептуре используется классический порядок слов (сперва главное слово, за ним идут несогласованные и согласованные определения), то в фармакопейных названиях главный упор делается на название лекарственного вещества или лекарственного растения (родительный падеж), а название лекарственной формы уходит назад. Эта практика принята во многих современных Фармакопеях и она не нарушает правил латинского языка, т.к. он синтетический и допускает свободный порядок слов, в отличие от аналитических языков. Также необходимо учитывать ряд сложившихся традиций в фармацевтической терминологии, так, в Европейской Фармакопее части растений всегда употребляются в единственном числе (листа, плода, цветка), в российской традиции (в том числе рецептурной) они за редкими исключениями используются только во множественном числе [4].

К большому сожалению, в рассматриваемом издании Государственной Фармакопеи РФ встречается большое количество грамматически некорректных терминов. В разделе «Фармацевтические субстанции растительного происхождения» из 5 фармакопейных статей в 2 листах употреблены в единственном числе, а ещё в 2 — во множественном, *Belladonnae folii tinctura* (красавки листьев настойка, если дословно — получается листа), но *Eucalypti foliorum oleum aethereum* (эвкалипта листьев масло эфирное); таким образом, некорректными можно считать 40% названий раздела. При этом в Европейской Фармакопее, например, такие вольности не встречаются и все латинские многословные наименования оформляются в единой традиции.

В разделе «Лекарственное растительное сырьё» некорректные латинские термины обнаружены в 16 из 107 фармакопейных статей (15%). К громадному сожалению, все эти ошибки являются грамматическими: либо неправильное склонение одного или нескольких слов, например, белены чёрной листья обозначены как *Hyoscyami nigri foliae* — правильно *Hyoscyami nigri folia* (это 2 склонение, средний род, множественное число); либо неправильное согласование, например, ревеня дланевидного корни представлены как *Rhei palmatum radices* — правильно *Rhei palmati radices* (дланевидный у нас ремень, а он в родительном падеже). Также вряд ли

можно считать оправданными попытки словообразования, так, аронии черноплодной сухие плоды переведены как *Aroniae melanocarpaе siccofructus* (зачем, когда в рецептуре есть устойчивое традиционное выражение «fructus sicci»?), тем более что в соседней фармакопейной статье для близкого термина приведена уже совсем другая грамматическая конструкция: аронии черноплодной свежие плоды представлены как *Aroniae melanocarpaе recens fructus* (тоже не без ошибки, т.к. надо *Aroniae melanocarpaе fructus recentes*).

В разделе «Лекарственные препараты на основе субстанций растительного происхождения» сохраняется та же тенденция, тем более приводимые там термины являются ещё более сложными по своему количественному и качественному словарному составу. Здесь мы снова сталкиваемся с некорректным употреблением грамматических форм названий частей растений. Например, боярышника плодов настойка обозначена как *Crataegi fructi tinctura*, что не является правильным, т.к. слово плод *fructus*, *us m* является именем существительным не 2, а 5 склонения; соответственно, правильным вариантом написания будет *Crataegi fructus tinctura*. Какао семян масло жирное, представленное как *Cacao seminis oleum pingue*, должно правильно писаться как *Cacao seminum oleum pingue*, т.к. семена в отечественной традиции всегда указываются во множественном числе. Более того, в этом разделе обнаружили серьёзные расхождения с общей фармакопейной статьёй «Экстракты»; в ней написано, что по консистенции различают экстракты сухие (*extracta sicca*); экстракты густые (*extracta spissa*); экстракты жидкие (*extracta fluida*). Тем не менее, более чем в половине случаев применяется неправильный синоним слова «жидкий», так, горца перечного (водяного перца) травы экстракт жидкий переведён как *Polygoni hydropiperi herbae extractum liquidum*, тогда как правильным является перевод *Polygoni hydropiperis herbae extractum fluidum* (здесь ещё и слово *hydropiper* склоняется по согласному типу 3 склонения). Ну и явной ошибкой является замена прилагательного «эфирный» сложным существительным «эфирное масло» в названии скипидара «терпентинное масло эфирное очищенное» — *Terebinthinae oleum aetheroleum rectificatum* (правильно — *Terebinthinae oleum aethereum rectificatum*). Таким образом, в 14 фармакопейных статьях допущено 10 некорректных терминов, что составляет 71%.

В разделе «Лекарственные препараты животного происхождения» в настоящее время присутствует только одна фармакопейная статья, и единственный многосложный термин оказался некорректным. Рыбий жир, представленный как печени рыб масло жирное (*Jecoris pisces oleum pingue*), согласно правил латинской грамматики должен был писаться как *Jecoris piscium oleum pingue* (слово рыба, *piscis*, *is m* — смешанный тип 3 склонения).

Хотелось бы отдельно отметить, что по сравнению с другими Фармакопеями, в том числе с Европейской, у нас представлен очень ограниченный выбор лекарственных форм и классификационных признаков и, соответственно, снижена сложность представленных в фармакопейных статьях латинских терминов. И наличие такого количества ошибок в изначально упрощённой номенклатуре отнюдь не добавляет положительных оценок нашему имиджу на международной арене [5].

Самым бесппроблемным в плане латинского языка оказался впервые введённый раздел «Гомеопатические фармацевтические субстанции». Это связано с тем, что все используемые в гомеопатии названия являются традиционными, применяемыми в неизменном виде на протяжении несколько столетий, и они никак не связаны с изменяющимися биологической и химической номенклатурами, с которыми очень тесно связана терминология современной фармации.

Заключение. На основе вышесказанного можно рекомендовать внести изменения в текст действующей Государственной Фармакопеи Российской Федерации для исправления выявленных некорректных терминов, а перед введением в неё новых статей сделать обязательной лингвистическую экспертизу принимаемой латинской терминологии. Также необходимо разработать и внедрить унификацию требований, предъявляемых к латинским названиям терминологических наименований лекарственных веществ и лекарственных препаратов, для сближения Фармакопей разных государств в целях дальнейшего развития фармации.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. — URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>
2. Ананьева Н.Б. Земноводные и пресмыкающиеся / Н.Б. Ананьева, Л.Я. Боркин, И.С. Даревский. — М. : АБФ, 1998. — 574 с.
3. Шарова И.Х. Зоология беспозвоночных / И.Х. Шарова. — М. : Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС, 2002. — 592 с.
4. Лазарева М.Н. Латинские названия жидких лекарственных форм растительного происхождения в российской и европейской фармакопеях / М.Н. Лазарева // Классические языки в современном профессиональном образовании : сб. статей / под ред. Н.Г. Николаевой, А.В. Ермошина ; сост. И.А. Рассохина. — Казань : ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 2022. — С. 55-64.
5. European pharmacopoeia 10th edition [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-645-648

УДК 811.124:615.2

Особенности полусистематических латинских названий лекарственных веществ в Государственной Фармакопее РФ XIV издания

Туровский А.В.

e-mail: turovsky@pharm.vsu.ru

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Аннотация: Рассматриваются особенности терминологического оформления полусистематических химизированных латинских названий лекарственных веществ в ГФ РФ XIV издания и соответствие их грамматике латинского языка и современной химической номенклатуре

Ключевые слова: Государственная Фармакопея, полусистематическое название, лекарственное вещество, лекарственная форма

Введение. Современная фармацевтическая номенклатура, корни которой уходят в глубокую древность, в современных условиях не может существовать без пересечения с современными биологической и химической номенклатурами, хоть и имеет ряд особенностей, связанных с удобством применения для медицинских работников и населения. Так, для обозначения тех или иных химических соединений, особенно сложного состава, чаще всего используются тривиальные названия или так называемые полусистематические названия, отражающие самые важнейшие химические особенности в сочетании с тривиальными названиями лекарственных веществ. Но эти полусистематические названия всё равно вынуждены опираться на современную нам химическую номенклатуру для предотвращения неправильного понимания выделяемых особенностей химического строения. Хоть современная химическая номенклатура, базирующаяся на правилах IUPAC, и основана на английской терминологической базе, но все эти названия имеют латинское происхождение, что облегчает их использование в медицине и фармации [1].

Цель исследования — выявление специфики используемых в Государственной Фармакопее РФ латинских полусистематических названий лекарственных веществ и соответствие их современной химической номенклатуре.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использованы латинские полусистематические названия лекарственных веществ, встречающиеся в III томе Государственной Фармакопее РФ XIV издания.

Результаты и их обсуждение. В современной редакции Государственной Фармакопеи РФ лекарственным средствам синтетического и минерального происхождения посвящён III том, соответственно, все интересующие нас полусистематические названия лекарственных веществ встречаются именно там. Всего в составе тома присутствует 308 фармакопейных статей, в заголовке каждой из которых приводятся как русское, так и латинского название каждого лекарственного вещества. Расположенные в конце тома приложения содержат ИК-спектры стандартных образцов фармацевтических субстанций и латинские названия лекарственных веществ там отсутствуют [2].

При более ближайшем ознакомлении обнаруживается, что далеко не все названия построены с учётом последних изменений в химической номенклатуре.

В Государственной Фармакопее РФ XIV издания впервые появилось большое количество названий лекарственных веществ в форме гидратов. Окончательно это понятие сформировалось не очень давно по историческим меркам, и изначально обозначало любые вещества, способные выделять воду при нагревании. В наше время этим понятием мы определяем вещества, содержащие воду в виде отдельной структурной единицы в составе кристаллической решётки. В рецептуре применяются понятия *hydricus* и *anhydricus* (водный и безводный), но они используются в отношении лекарственных веществ с неясным или сильно варьирующим химическим составом, например, *Lanolinum hydricum*. В случае гидратов мы имеем дело с химическим взаимодействием, формированием водородных связей, в связи с чем и в латинских названиях этих соединений было бы логично употребление слова *hydras*, например, *Amoxicillini trihydras* вместо предложенного *Amoxicillinum trihydricum* (в 12 фармакопейных статьях).

Часто встречаются названия натриевых, калиевых и кальциевых солей сложных органических соединений, образованных старым способом. Так, амоксициллина натриевая соль в Государственной Фармакопее прописана как *Amoxicillinum natricum*, тогда как в современной рецептуре она пишется как *Amoxicillinum-natrium*. Ну а такое вещество, как аминосалицилат натрия дигидрат, в рецептуре носит название аминосалициловая кислота (*acidum aminosalicylicum*), именно под таким названием мы его встречаем и в справочниках лекарственных веществ. Подобные названия встречаются в 11 фармакопейных статьях.

Ряд вопросов вызывает написание ряда названий сложных эфиров. Например, бензилбензоат прописан как *Benzylis benzoas*. Но в современной химической номенклатуре латинские названия радикалов образуются с использованием окончания *-ium* и склоняются по 2 склонению. То есть это название должно было быть написано как *Benzylii benzoas*. Подобная проблема есть в 4 фармакопейных статьях.

Ну и есть вопросы к правомерности использования полного химического названия водорода в химических соединениях. Принято не использовать корень *-gen-* (образующий) в названиях тех веществ, которые содержат химические элементы с подобными названиями. Но почему в названии гидрокарбоната натрия не отказались от его использования (в Фармакопее обозначен как *Natrii hydrogenocarbonas*) — немного непонятно. Есть 2 фармакопейных статьи с такой же проблемой.

Если вопрос применения устаревших названий является дискуссионным под предлогом сложившихся за многие десятки лет традиций их применения, то грамматические ошибки в тексте такого важнейшего документа являются абсолютно недопустимыми. Тем более, что любой приказ Министерства Здравоохранения, касающийся рецептуры, подтверждает, что медицинский рецепт должен быть написан без ошибок и исправлений. К сожалению, III том Государственной Фармакопеи изобилует подобными ошибками в латинских названиях лекарственных веществ, причём они встречаются не только и не столько в сложных грамматических конструкциях, включающих большое количество косвенных падежей и, соответственно, применение редкоупотребимых падежных окончаний. Увы, ошибки встречаются и в неизменяемых частях слова, в том числе утверждённых ВОЗ частотных отрезках.

Одна из наиболее распространённых в действующей редакции Государственной Фармакопеи ошибок — неправильное написание слов «оксид», «гидроксид», «пероксид». Например, раствор пероксида водорода на латыни прописан как *Hydrogenii peroxidii solutio*, хоть в большинстве остальных случаев слово «пероксид» пишется без всякой ошибки как *peroxidum*. Ошибка встречается в 6 фармакопейных статьях.

Необъяснимыми являются ошибки в тривиальных названиях. Например, *Gentamicini sulfas* вместо *Gentamycinii sulfas*, *Pentoxifyllinum* вместо *Pentoxiphyllinum*, даже общепризнанное химическое название этилового спирта везде пишется как *Aethanolum* (но в Фармакопее почему-то **E**thanolum). При этом в действующих справочниках лекарственных веществ эти названия пишутся без ошибок. [3]

Итак, если суммировать все ошибки, связанные только с полусистематическими латинскими названиями лекарственных веществ, они допущены в 58 фармакопейных статьях из 308, в которых вообще присутствуют подобные названия (при этом не учитывались ошибки, не связанные с самими полусистематическими названиями, например, в лекарственных формах и т.п.). Получается, что некорректными являются латинские названия почти пятой части (19%) фармакопейных статей III тома Государственной Фармакопеи РФ XIV издания.

Заключение. На основе вышерассмотренного можно рекомендовать внести изменения в текст действующей Государственной Фармакопеи

Российской Федерации для исправления выявленных некорректных как полусистематических химических названий, так и остальных использованных в фармации латинских терминов, а перед введением в неё новых статей сделать обязательной лингвистическую экспертизу принимаемой терминологии на латинском языке.

Список литературы

1. Чернявский М.Н. Латинский язык и основы фармацевтической терминологии / М.Н. Чернявский. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 393 с.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. — URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
3. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.rlsnet.ru>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-648-653

УДК 615.28:616.12-008.331.1:636.028

Выбор первой линии антигипертензивной терапии при коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar

Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П., Елисеева Р.С.
e-mail: xavjelinell@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Цель – изучить эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии (АГТ) при развитии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии (АГ) в эксперименте у нормотензивных крыс линии Wistar для определения первой линии терапии кардиотоксичности по типу АГ. Результаты: перед началом АГТ – через 12 дней после 1 инъекции бевацизумаба или через 5 дней после 2 инъекции бевацизумаба уровень АД во всех экспериментальных группах повысился с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$). У животных, получавших комбинацию телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + амлодипин 0,4 мг/кг/сутки, АД снижалось эффективнее, чем у животных, получавших комбинацию лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки ($p < 0,05$).

Ключевые слова: бевацизумаб, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, кардиоонкология

Введение. Варианты терапии артериальной гипертензии (АГ), индуцированной химиотерапией (ХТ), предложенные Европейским обществом кардиологов (ESC) оппонируют Евразийским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии [1,2]. ESC считает, что

дигидропиридованные блокаторы кальциевых каналов (БКК) следует рассматривать как препараты первой линии в лечении АГ, индуцированной препаратами моноклональных антител, в то время как ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) отмечены в качестве фармакологических групп препаратов способствующих повышению выживаемости без прогрессирования [1]. При этом Евразийская ассоциация кардиологов отводит решающее место в антигипертензивной терапии при кардиотоксичности иАПФ/БРА [2].

В связи с этим выбор адекватной и эффективной схемы лечения VEGF (vascular endothelial growth factor)-индуцированной АГ остается спорным моментом в кардиоонкологии и требует проведения дополнительных исследований для определения однозначности в понимании первоочередности выбора линий терапии.

Цель исследования – изучить эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии при развитии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии в эксперименте у нормотензивных крыс линии Wistar для определения первой линии терапии кардиотоксичности по типу АГ.

Материал и методы. Гипотензивный эффект изучен у самцов крыс линии Wistar с нормотензивными показателями артериального давления (АД) до проведения исследования. АГ у крыс линии Wistar смоделирована введением внутривенно препаратом бевацизумаб. При весе крыс 400 ± 40 г вводимая доза бевацизумаба составляла ≈ 15 мг/кг в неделю, а кумулятивная доза при внутривенном введении – 60 мг/кг, что приходится на 4 инъекции для каждого животного.

Осуществлялась запись гемодинамических показателей: систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) у крыс-самцов линии Wistar аппаратно-программным комплексом для электрофизиологических исследований MP150 производства («Biopac Systems, Inc.», США) с последующей обработкой данных программой «AcqKnowledge 4.4».

После достижения стабильной бевацизумаб-индуцированной АГ вводились нефиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП): 1 комбинация - иАПФ + диуретик (лизиноприл + гидрохлоротиазид), 2 комбинация - БРА + БКК (телмисартан + амлодипин).

Антигипертензивная терапия препаратами проводилась внутривенно через зонд ежедневно 1 раз в день в течение 20 дней. В исследовании было 3 группы крыс (возраст – 8 месяцев), по 20 крыс-самцов в каждой группе. Терапия исследуемыми препаратами начиналась через 2 недели после первой инъекции бевацизумаба и продолжалась в течение 20

дней. Давление у животных непрямым методом (на хвосте) измерялось за 1 день до 1-й инъекции бевацизумаба (исходное базовое давление) и далее один раз в неделю до выведения животных из эксперимента. На следующий день после 3-й инъекции бевацизумаба начинали внутривенное введение исследуемых препаратов.

Группа № 1 – «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в течение 4-х недель. Группа № 2 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + комбинация лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки с гидрохлортиазидом в дозе 2 мг/кг/сутки. Группа № 3 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + комбинация телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки с амлодипином в дозе 0,4 мг/кг/сутки.

Обеспечена статистическая обработка цифровых экспериментальных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.6. Полученные точки измерения гемодинамических параметров соответствовали нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка, $p < 0,001$), поэтому группы с равной дисперсией подвергались оценке критерием Стьюдента. Достоверные различия принимались между сравниваемыми показателями при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Гемодинамические показатели были измерены у крыс после прохождения адаптационного периода и до начала введения бевацизумаба (день «0»). Как можно видеть, из данных, представленных в таблице, адаптация крыс перед началом эксперимента прошла успешно и показатели давления и ЧСС близки к нормальным значениям во всех экспериментальных группах. Данные гемодинамических показателей у крыс после начала лечения исследуемыми комбинациями лекарственных препаратов на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензией после начала лечения ($M \pm m$, $n=20$)

N п/ п	День измерения	Показатель	Группа животных		
			№1 Контроль	№2 Лизиноприл + Гидрохлортиази д	№3 Телмисарта н + Амлодипин
1	До начала введения бевацизумаба / день «0»	САД	126,5±2,9* *	127,9±3,1**	130,3±3,0**
		ДАД	84,1±1,8**	86,3±1,7**	81,9±2,2**
		ЧСС	339±5	344±6	355±9
2	Контрольное измерение / день 12 после 1-й инъекции бевацизумаба	САД	165,8±5,2	166,8±6,0	158,6±4,9
		ДАД	130,4±4,4	132,3±5,4	127,9±6,4

N п/ п	День измерения	Показатель	Группа животных		
			№1 Контроль	№2 Лизиноприл + Гидрохлортиазид	№3 Телмисартан + Амлодипин
		ЧСС	348±12	328±18	370±15
3	+1 день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг	САД	154,5±6,3	145,3±5,3*	139,6±4,8*
		ДАД	125,6±7,7	116,5±4,2*	111,2±3,7*
		ЧСС	347±11	336±10	365±10
4	+8 дней после начала лечения	САД	157,3±6,4	131,7±4,3**	120,1±3,1**
		ДАД	127,4±3,7	99,7±5,7**	94,2±3,3**
		ЧСС	342±12	353±9	363±12
5	+15 дней после начала лечения	САД	157,3±4,1	123,0±2,8**	118,6±3,3**
		ДАД	127,4±4,4	92,3±3,0**	79,8±2,5**
		ЧСС	350±9	331±14	347±6
6	+19 дней после начала лечения	САД	168,2±6,4	120,3±3,1**	115,4±2,9**
		ДАД	133,1±6,0	88,3±2,2**	76,5±3,4**
		ЧСС	332±11	351±12	359±12

Примечание: * - при $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольного измерения; ** - при $p < 0,01$ по сравнению с показателями в день контрольного измерения.

Из данных представленных в таблице 1 следует, что у контрольной (нелеченой) группы животных АД давление до конца периода наблюдения оставалось очень высоким и, не смотря на продолжающиеся инъекции бевацизумаба, достоверно не изменялось по сравнению с контрольной точкой артериальной гипертензии на 12 день после 1-й инъекции бевацизумаба. В группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных средств, АД начало снижаться уже на 2-й день после начала лечения ($p < 0,05$), а уже на 8 день терапии АД в группах № 2 и № 3 существенно не отличалось от показателей зафиксированных в день «0» до начала введения бевацизумаба. К моменту завершения наблюдения АД в группах, получавших лечение нефиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов,

постепенно снижалось и в целом соответствовало уровню давления, зарегистрированному в день «0».

САД в группе №3 в сравнении с группой №2 максимально снизилось к 8 дню лечения (8,81%), в то время как ДАД отразило наибольшее снижение на 15 день после лечения (13,54%). Причем наименьшая динамика между сравниваемыми комбинациями по САД наблюдается на 15 день коррекции гипертензивного статуса (3,58%). По ДАД наименьший показатель при сравнении комбинаций по эффективности друг с другом зафиксирован на 1 день после начала коррекции АД. После достижения максимальных значений снижения САД и ДАД в сравнительной характеристике групп антигипертензивной терапии отмечаются незначительные темпы по продолжающейся коррекции САД к 15 дню (3,58%) и 19 дню (4,07%) после начала лечения, ДАД демонстрирует снижение к 19 дню после начала лечения (13,36%), что позволяет отметить большее влияние комбинации Телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + Амлодипин 0,4 мг/кг/сутки на темпы снижения ДАД. И тем не менее обе комбинации эффективно не только снижали повышенное АД в результате применения у крыс бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в неделю, но и не позволили повыситься АД на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба.

Более значимая эффективность в терапии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии продемонстрирована на нефиксированной комбинации Телмисартан 3,1 мг/кг/сутки + Амлодипин 0,4 мг/кг/сутки при изначальных кардиотоксических явлениях, которые опосредованы гладкомышечными клетками сосудов, и, таким образом, дигидропиридиновые БКК оказывают прямое сосудорасширяющее действие через гладкие мышцы артериол, тем самым снижая проявления кардиотоксичности в виде АД [3].

Заключение. Инъекции бевацизумаба крысам в дозе 15 мг/кг один раз в неделю в совокупной дозе 60 мг/кг приводят к стойкому повышению артериального давления. Использование нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств Лизиноприл + Гидрохлортиазид и Телмисартан + Амлодипин позволяют нормализовать артериальное давление, повышенное в результате применения бевацизумаба, и не допустить его повышения при продолжении введения бевацизумаба. В случае отсутствия противопоказаний, применение нефиксированной комбинации Телмисартан + Амлодипин при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является более рациональным.

Список литературы

1. Lyon, A.R. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch

[et al] // European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23. - №10. – P. e333-e465.

2. Чазова, И.Е. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2022. - №1. – С. 6-79.

3. Melgari, D. T-Type Calcium Channels: A Mixed Blessing. / D. Melgari, A. Frosio, S. Calamaio [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. - №17. – P.1-20.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-653-658

УДК 621.039.332:677.163.1

Компонентный состав и биологическая активность гидролата из плодов *Opuntia engelmannii* Salm Dyck ex Engelmann var. *lindheimeri* (Engelm.) B.D. Parfitt & Pinkava (Cactaceae Juss.)

Чичканова Е.С.¹, Сатаева Т.П.²,

Бакова Н.Н.¹, Палий А.Е.¹, Федотова И.А.¹

e-mail: lena.chichkanovarevenko@mail.ru

¹ФГБУН «Никитский ботанический сад – Национальный Научный Центр РАН»,

²Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
Минобрнауки России

Аннотация: Определена антиоксидантная активность гидролата из плодов опунции (*Opuntia engelmannii* Salm Dyck ex Engelmann var. *lindheimeri* (Engelm.) B.D. Parfitt & Pinkava) – $0,70 \pm 0,06$ мг/дм³. Физико-химическая плотность гидролата составляет – $995,0$ кг/м³, показатель преломления – $1,334^*$. Выявлен компонентный состав гидролата, который представлен летучими соединениями – эвкалиптолом ($0,03$ мг/дм³), Енеролидолом ($0,085$ мг/дм³), α -бисабололом ($0,085$ мг/дм³), тимолом ($0,04$ мг/дм³), α -бисаболоном оксидом А ($0,09$ мг/дм³), изокаламендиолом ($0,045$ мг/дм³). Присутствие в гидролате опунции эвкалиптола, неролидола и бисаболола обуславливает его противовоспалительное, бактерицидное, антисептическое, успокаивающее, заживляющее, увлажняющее свойства. Установлено антимикробное, угнетающее действие на штаммы патогенных микроорганизмов – *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*. Полученные результаты могут свидетельствовать о перспективности использования гидролата опунции в производстве косметологических препаратов.

Ключевые слова: опунция; гидролат; антимикробная и антиоксидантная активность; компонентный состав.

Введение. В настоящее время, несмотря на увеличение числа косметических средств, препаратов, полученных синтетическим путем, в косметологической и фармацевтической практике, всё большую популярность приобретают средства растительного происхождения.

В косметологических линиях всё чаще вводят парфюмированные продукты в виде гидролатов. Это лучшие природные тоники для кожи разного типа, которые обладают высокой физиологической активностью и используются в качестве средств для лечения кожных заболеваний (дерматит, экзема) (Uriage, Vichi, Lierac, *et al.*).

Нами впервые в Никитском ботаническом саду получен и исследован продукт переработки опунции, в виде гидролата. В естественных условиях опунции произрастают в Южной и Северной Америке, Мексике, Перу, Чили, Западной Индии, на Галапагоских островах [7]. К настоящему времени известно, что на территории Республики Крым натурализовалось не менее 8 таксонов видового и внутривидового ранга [2], которые уже на протяжении многих лет проходят все фазы роста и развития.

Одним из перспективных растений среди опунций является не только – *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. [1], известная во всем мире, как колючая груша но и *Opuntia engelmannii* Salm Dyck ex Engelmann var. *lindheimeri* (Engelm.) B.D. Parfitt & Pinkava (Cactaceae Juss.), которая натурализовалась в Крыму и как лекарственное растение может применяться в косметических целях [1; 3; 4; 8; 10].

Следует отметить, что используемые в настоящее время антибиотики не всегда способны остановить многие бактериальные инфекции из-за появления и распространения мультирезистентных штаммов. В связи с этим, возродился интерес к растительным препаратам.

Цель исследования – определение антиоксидантной, антимикробной активности; изучение химического состава гидролата из плодов *Opuntia engelmannii* var. *lindheimeri* его перспективности использования в парфюмерно-косметической отрасли.

Материалы и методы. Гидролат получен из плодов опунции коллекции Никитского ботанического сада (условия открытого грунта). Образцы плодов опунции (*Opuntia engelmannii* Salm Dyck ex Engelmann var. *lindheimeri* (Engelmann) B.D. Parfitt & Pinkava) были собраны в осенний период (3-я декада ноября) в фазу конец «плодоношение». Гидролат получали методом паровой дистилляции с помощью установки «Альфа-Эфир» (11). Компонентный состав летучих веществ экстрактов определяли с помощью аппаратно-программного комплекса на базе хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000.2», оснащённого масс-спектрометрическим детектором (Национальный Институт Стандартов и Технологий, США). Программа поиска и идентификации спектров MS Search (США). Антиоксидантную активность гидролата определяли амперометрическим

методом на приборе Цвет Яуза-01-АА [9]. В качестве контроля использовали раствор галловой кислоты. Проводилось изучение воздействия гидролата полученного из плодов опунции на колонии следующей грибной и бактериальной микрофлоры [6]: *Staphylococcus aureus* (референтный штамм – АТСС 25923), *Escherichia coli* (референтный штамм – АТСС 25922), *Candida albicans* (референтный штамм – ССМ 885) из коллекции живых культур кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского».

При составлении эксперимента руководствовались следующим принципом: гидролат разбавляли в ростовой питательной среде (агар-агар) с добавлением штаммов в соотношении – 1:1, 1:2, 1:4, где 1 – гидролат, а 1, 2, 4 – питательная среда. Контролем служили образцы с культурами без добавления гидролата опунции (К), которые инкубировали в стерильной дистиллированной воде.

Результаты и их обсуждение. Гидролат полученный из плодов опунции – прозрачный, имеет характерный резко-выраженный травянистый запах, консистенция водянистая. Физико-химическая плотность гидролата составляет – 995,0 кг/м³, показатель преломления – 1,334*. Определена суммарная антиоксидантная активность гидролата, которая составила 0,70±0,06 мг/дм³.

Выявлен компонентный состав гидролата, который представлен летучими соединениями – эвкалиптолом (0,03 мг/дм³), Е-неролидолом (0,085 мг/дм³), α-бисабололом (0,085 мг/дм³), тимолом (0,04 мг/дм³) и α-бисаболоном оксидом А (0,09 мг/дм³), изокаламендиолом (0,045 мг/дм³). Исходя из данных таблицы 1, видно, что основными летучими соединениями гидролата опунции являются: эвкалиптол, тимол, неролидол и α-бисаболол.

Таблица 1 – Компонентный состав летучих соединений, и их концентрация в гидролате опунции *Opuntia engelmannii* var. *lindheimeri*

Компоненты	Концентрация компонента в гидролате, мг/дм ³
eucalyptol (эвкалиптол)	0,03
dodecane* (додекан)	-
thymol (тимол)	0,04
E-nerolidol (Е-неролидол)	0,085
α-bisabolone oxide A (α-бисаболон оксид А)	0,09
α-bisabolol (α-бисаболол)	0,085
unidentified (не идентифицированный компонент)	0,285
isocalamenediol (изокаламендиол)	0,045

*Компонент использован в качестве внутреннего стандарта, в гидролате опунции отсутствует; Unidentified – не распознанный системой компонент.

Эвкалиптол обладает противовоспалительным и антисептическим действием [5]. Тимол обладает сильнейшим антигельминтным, антисептическим, противозудным и противовоспалительным действием.

Е-неролидол используется как компонент парфюмерных композиций и пищевых ароматизаторов, а также как фиксатор запахов. Бисаболол обладает антибактериальным, успокаивающим и противовоспалительным действием; способствует восстановлению и регенерации кожных покровов; смягчает кожу лица. В комплексе, летучие соединения способны оказывать противовоспалительный, бактерицидный, антисептический эффект.

Установлено, что при разведении питательного субстрата с гидролатом опунции в соотношении 1:1, рост колоний микрофлоры, представленной *S. aureus* составил всего – 80,7%, т.е. 19,3% колоний данного штамма подверглись угнетению. При разведении гидролата (1) и питательной среды (4) в соотношении 1:4, рост колонии *S. aureus* составил 93,6 %, т.е. всего 6,4% колонии стафилококка подверглись угнетению (таблица 2). При разведении гидролата с питательной средой 1:1, рост колоний *E. coli* составил 55,6% (показатель угнетения роста колоний составил 44,4%). При разведении гидролата с питательной средой 1 (гидролат): 4 (питательная среда), рост колоний эшерихий составил всего 95,4 %, при этом только 4,6% колонии референтного штамма подверглось угнетению, что указывает на очень низкий показатель результата. На рост *C. albicans* гидролат оказывал также угнетающее действие и при соотношении 1:1, так, рост колонии составил – 65,8%, а угнетению подверглось 34,2%, а при соотношении 1:4 рост колонии составил почти 100% – 98,3%, т.е. всего 1,7% колонии кандиды подверглось угнетению (см. таблицу 2).

Таблица 2 – Результаты воздействия гидролата опунции на бактериальную и грибную патогенную микрофлору

Варианты	К		1:1		1:2		1:4	
	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,280	100	0,226	80,7	0,257	91,8	0,262	93,6
<i>Escherichia coli</i>	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%
	0,324	100	0,180	55,6	0,272	84,0	0,309	95,4
<i>Candida albicans</i>	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%	ΔОП	%
	0,605	100	0,398	65,8	0,561	92,7	0,595	98,3

Примечание: в соотношении 1, 1, 1, – это гидролат; а 1, 2, 4 – питательная среда; ΔОП – разница оптической плотности (у.е.) – это разница между началом роста колоний и его конечной точкой; % – процент выросших колоний определённого штамма в контроле и при разведении инокулята гидролатом.

Заключение. Определена физико-химическая плотность гидролата из плодов опунции, которая составляет – 995,0 кг/м³, показатель преломления – 1,334*; выявлена антиоксидантная активность гидролата – 0,70±0,06 мг/дм³. Установлено, что основными летучими соединениями гидролата

опунции являются: эвкалиптол, тимол, неролидол и а-бисаболол, которые оказывают противовоспалительное, бактерицидное, антисептическое действия. Гидролат оказывает угнетающее, антимикробное действие на штаммы патогенных микроорганизмов – *E. coli*, *C. albicans*, *S. aureus*. Разведение гидролата опунции с питательной средой в соотношении 1:4 оказало очень низкое воздействие на данные штаммы. Однако, разведение гидролата опунции более, чем 1:1 приводило к резкому снижению антимикробной активности, особенно в отношении штаммов *E. coli* и *C. albicans*. На основании анализа антиоксидантной активности, компонентного состава и антимикробного, угнетающего воздействия, гидролат опунции можно рекомендовать, как природный тоник для создания новых видов парфюмерно-косметической продукции и биологической добавки к фармацевтическим препаратам.

Список литературы

1. Багрикова Н.А., Чичканова Е.С. О некоторых морфологических и морфометрических особенностях *Opuntia engelmannii* subsp. *lindheimeri* (Cactaceae), натурализовавшейся в природном заповеднике «Мыс Мартьян» (Крым) // Nature Conservation Research. Заповедная наука. – 2018. – 3(Suppl. 2). – С. 54-65. DOI: 10.24189/ncr.2018.066.
2. Багрикова Н.А., Перминова Я.А. Характеристика и распространение натурализовавшихся в Крыму представителей рода *Opuntia* (Cactaceae) // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. – 2022. – Vol. 183, № 3. – С. 149-160.
3. Волошина И.В. Биохимическая характеристика плодов видов рода *Opuntia* (Tournef.) Mill. в связи с оценкой перспективы их использования в пищевой продукции // Труды Никитского ботанического сада. – 2007. – Т. 128. – С. 33-42.
4. Губанова Т.Б. Особенности накопления некоторых биологически активных веществ у стеблевых и листовых суккулентов с контрастной степенью морозостойкости // Бюллетень ГНБС. – 2015. – Вып. 115. – С. 61-65.
5. Жукович Е.Н., Бобренко Л.М., Семенова М.Ю., Бокарева С.Ю. Некоторые аспекты химического изучения настойки эвкалипта // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – № 5. – С. 23-27.
6. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы контроля бактериологических питательных сред: Методические указания МУК 4.2.2316–08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2008. 67 с.
7. Тахтаджян, А.Л. Флористические области Земли: атлас / А.Л. Тахтаджян. Л.: Наука, 1978. 247 с.

8. Чичканова Е.С., Багрикова Н.А., Гончарова О.И., Науменко Т.С. Лекарственные суккулентные растения в оранжерее Никитского ботанического сада // Овощи России. – 2019. – № 2. – Вып. 46. – С. 53-57.

9. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2008. – Т. LII. – № 2. С. 130-135.

10. Hanane D., Meryem S., Imad E.N.A., Chahid B., Meriem B. Phytochemical screening and antioxidant activity of *Opuntia ficus-indica* seeds from Algeria // Arabian journal of medicinal and aromatic plants. – 2021. – Т. 7. – № 3. – pp. 352-366.

11. <http://ecolgroup.ru/Alfa-Ether.html>

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-658-661

УДК 616.12-008.1

Состояние оксидативного статуса при диклофенак-индуцированном повреждении сердца у крыс.

Щербакова О.А., Олейник С. А., Крыльский Е. Д.

e-mail: olya68rus@bk.ru

ФГБОУ ВО "Воронежский государственный университет"

Аннотация: Проведено исследование активности супероксиддисмутазы и каталазы при введении диклофенака натрия на фоне адьювантного артрита. Показано, что активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови и сердце снижалась, а активность каталазы увеличивалась. Наблюдаемый дисбаланс в работе антиоксидантной системы вызван, вероятно, избыточным накоплением активных форм кислорода.

Ключевые слова: кардиотоксичность, диклофенак натрия, окислительный стресс, каталаза, супероксиддисмутаза.

Введение. Кардиотоксичность является одним из неизбежных побочных эффектов многих лекарственных средств, особенно нестероидных противовоспалительных препаратов, и конечном итоге может привести к различным поражениям сердца – аритмии, инфаркта миокарда и его гипертрофия. Многие исследования показали, что лекарственное повреждение миокарда сопровождается увеличением уровня сердечных биомаркеров в крови и структурной деформацией миокарда, что в конечном итоге приводит к снижению работоспособности сердца [7].

Диклофенак относят к классу нестероидных противовоспалительных препаратов и он является неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ). Его назначают при ревматоидном артрите в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства, оказывающего противовоспалительное действие [1].

ЦОГ являются основными ферментами, продуцирующими различные вещества, которые играют важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Тромбоксан А₂, синтезируется в тромбоцитах с помощью ЦОГ-1, и вызывает агрегацию тромбоцитов. Было установлено, что ингибирование ЦОГ-2, синтезирующего простаглицлины, являющиеся антагонистами Тромбоксана А₂, приводит к тромбозам и в последствие гипоксии и к окислительному стрессу [6, 8].

У клеток имеется система антиоксидантной защиты для нейтрализации или смягчения патогенного воздействия АФК и побочных продуктов свободнорадикальных реакций. Каталаза является одним из важнейших антиоксидантных ферментов, который в значительной степени смягчает окислительный стресс, разрушая перекись водорода с образованием воды и кислорода [5].

Еще одним важным ферментом антиоксидантной системы является супероксиддисмутаза (СОД). Он представляет собой металлопротеин, способный катализировать превращение супероксид-аниона в перекись водорода тем самым препятствуя повреждению клеток [3]. В различных работах указывают, что СОД регулирует окислительный стресс, предотвращая перекисное окисление липидов, окисление липопротеинов низкой плотности в макрофагах, образование липидных капель и адгезию воспалительных клеток в эндотелиальных монослоях [4].

Целью исследования – проанализировать активность СОД и каталазы в сыворотке крови и сердце крыс при введении диклофенака натрия на фоне адьювантного артрита.

Материалы и методы. Для проведенного эксперимента использовались самцы белых лабораторных крыс линии Wistar массой 200-250 грамм, которые содержались в стандартных лабораторных условиях с соблюдением 12-часового цикла день/ночь и свободным доступом к пище и воде. После акклиматизации крысы случайным образом были разделены на две группы. Опытная группа животных в первый день получала 100 мкл адьюванта Фрейнда, однократно, в левую подошвенную поверхность задней лапы путем подкожной инъекции. Затем с 15 дня животным внутрибрюшинно вводили диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг в течение 7 дней. Контрольная группа крыс содержалась на стандартном режиме вивария и с 15 дня эксперимента получала внутрибрюшинно физиологический раствор на протяжении 7 дней. На 21 день от начала эксперимента крыс усыпляли, извлекали сердце и собирали кровь. Затем полученную сыворотку крови и гомогенат сердца использовались для дальнейшего эксперимента.

Активность СОД определяли с помощью спектрофотометра Shimadzu U1900 (Япония) при длине волны 540 нм. Активность фермента оценивали по ингибированию скорости восстановления тетразолия нитросинего в

неэнзиматической системе феназинметасульфата и НАДН. Исследование активности СОД производили в среде следующего состава: 0,1 М калийфосфатный-буфер (рН 7,8); содержащий 0,33 мМ ЭДТА; 0,41 мМ нитросинего тетразолия; 0,01 мМ ФМС; 0,8 мМ НАДН.

Активность каталазы определяли спектрофотометрически при длине волны 410 нм. В основе данного метода лежит способность H₂O₂ и молибдата аммония образовывать стойкий окрашенный комплекс, имеющий максим поглощения при 410 нм. Реактивы для проведения анализа: 0,08% раствор H₂O₂; 4,5% раствор аммония молибденовокислого; 0,1 М трис-НСl-буфер, рН 7,4; буферно-субстратная смесь (10 мл трис-НСl-буфера рН 7,4+30 мл 0,08% H₂O₂). Содержание общего белка определяли биуретовым методом.

Результаты экспериментов сравнивали с контролем, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что активность СОД, выраженная в Е на грамм сырой массы ткани, при патологии в сердце была снижена относительно контроля в 1,22 раза, в сыворотке крови – в 2,46 раза. Схожая тенденция наблюдалась для удельной активности СОД при патологии, которая была снижена в сердце относительно контроля в 4,12 раза, в сыворотке – в 2,64 раза.

Активность каталазы в сердце возрастала при патологии 1,48 раза относительно контроля, а в сыворотке крови – в 1,32 раза. Удельная активность каталазы при патологии, относительно контроля в сердце была повышена в 1,29 раза, в сыворотке – в 1,76 раза.

Кардиомиоциты богаты митохондриями, где может производиться большое количество активных форм кислорода. Исходя из этого, миокард особенно восприимчив к повреждениям в результате окислительного стресса, который способен активизироваться в условиях ингибирования ЦОГ и активизации тромбообразования под действием диклофенака. Таким образом, длительное действие нестероидных противовоспалительных препаратов может вызывать серьезные повреждения сердца, инициируя или усугубляя сердечные заболевания, что приводит к инфаркту миокарда и инсульту [6].

Заключение. Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что снижение активности СОД связано с истощением компонентов антиоксидантной защиты, что может происходить на фоне длительного окислительного стресса и приводить к накоплению АФК и разрушению клеток. Повышение активности каталазы происходило, видимо, в результате увеличения концентрации пероксида водорода. Таким образом, избыточное накопление АФК на фоне введения диклофенака могло стать причиной развития дисбаланса в работе антиоксидантной системы [2].

Список литературы

1. Arafa M.H., Mohammad N.S., Atteia H.H., et al. Rho-Kinase inhibitors ameliorate diclofenac-induced cardiotoxicity in chloroquine-treated adjuvant arthritic rats // Life Sci. 2020. Vol. 254.117605. P. 1-11.
2. Berg D, Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance // Cell Tissue Res. 2004. Vol. 318(1). P.201-13.
3. Dubois-Deruy E., Peugnet V., Turkieh A., et al. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 9. 864. P. 1-15.
4. Islam M.N., Rauf A., Fahad F.I., et al. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications // Crit Rev Food Sci Nutr. 2022. Vol. 62(26). P. 7282-7300.
5. Nandi A., Yan L.J., Jana C.K., et al. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol. 2019. 9613090. P. 1-19.
6. Thai P.N., Ren L., Xu W., et al. Chronic Diclofenac Exposure Increases Mitochondrial Oxidative Stress, Inflammatory Mediators, and Cardiac Dysfunction // Cardiovasc. Drugs Ther. 2023. Vol. 37(1). P. 25-37.
7. Wanjun M., Shanshan W., Bikui Z., et al. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug-Induced Cardiotoxicity // Front Cell Dev. Biol. 2020. Vol. 8. 434. P. 1-17.
8. Zhao S., Cheng C.K., Zhang C.L., et al. Interplay Between Oxidative Stress, Cyclooxygenases, and Prostanoids in Cardiovascular Diseases // Antioxid. Redox Signal. 2021. Vol. 34(10). P. 784-799.

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-661-664

УДК 633.88:615.276

Антифлогогенная активность новой производной хлопковой целлюлозы

Юлдашев Ж.И., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.
Ташкентская медицинская Академия
e-mail: yuldashevjurabek@bk.ru

Аннотация: Исследованиями у половозрелых белых крыс-самцах, установлено, что производные хлопковой целлюлозы, содержащей госсипол обладает отчетливым анти экссудативным действием при асептическом артрите индуцированного декстраном. По своей противовоспалительной активности производный хлопковой целлюлозы не уступает эталонному нестероидному противовоспалительному препарату - диклофенаку натрия. Производный хлопковой целлюлозы может быть рекомендован для лечения патологий в патогенезе которых воспаление занимает одной из ведущих мест.

Ключевые слова: воспаление, декстран, хлопковая целлюлоза, диклофенак натрий

Введение. Воспалительный процесс является узловым звеном в развитии многих патологий. Применение противовоспалительных средств чревато развитием различных осложнений вплоть до смертельных исходов [3,5,8,9,10]. Считается, что лекарственная индукция интерферонов поддерживает клеточную защиту, делая её эффективной против активно развивающегося воспаления [1].

Новый полимерный комплекс целлюлозы (ПКЦ), обладает не только выраженным противовирусным действием, но и является антиоксидантом, ибо в своей молекуле содержит полифенольное соединение - госсипол. Как известно, полифенольные соединения обладают ярко выраженным противовоспалительным действием [2].

Целью исследования - изучение влияния нового производного хлопковой целлюлозы на течение асептического артрита.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.).

Антиэкссудативное действие изучали на модели острого воспалительного отека лапы крысы, индуцированного введением субплантарно по 0,1 мл 6% раствора декстрана [6]. Предварительно подопытным животным за 1 час до воспроизведения модели воспаления внутрижелудочно вводили: первой группе - диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг; второй, третьей и четвертой группе ПКЦ в дозах 10, 25 и 50 мг/кг соответственно. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды. Измерение объема правой задней лапы животных проводили с помощью плетизмометра (Ugo Basile Srl, Италия) до и с 60 минутным интервалом в течении 4 часов после введения флагогена. Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009. За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что под влиянием декстрана развивается ярко выраженный отек лапки крыс с максимальным эффектом через 1 час после инъекции флагогена, который сохранялся и в последующие 4 и более часы опыта. Противовоспалительные средства подавляют развитие отека лапок крыс. Так, превентивное введение диклофенака натрия уменьшает объем лапки животных, позволяющий констатировать его противовоспалительную активность: через 1 час на 41,0%, через 2 часа - 43,0%, через 3 часа - 45,0% и через 4 часа 47,0%. Как показали результаты исследования, введение ПКЦ также проявлял отчетливую противовоспалительную активность. Так,

противовоспалительная активность препарата в дозе 10 мг/кг в исследованных сроках эксперимента составляла 24,0-28,0%, а увеличение дозы до 25 мг/кг приводила к возрастанию антифлагогенного действия. При этом препарат в дозе 50 мг/кг подавлял воспалительный процесс практически на таком же уровне, что и диклофенак натрия.

Следовательно, ПКЦ обладает ярко выраженным антиэкссудативным действием, что проявляется в подавлении асептического артрита, индицированного декстраном.

Считается, что развитие асептического воспаления, индуцированного декстраном, обусловлено высвобождением из тучных клеток гистамина и серотонина, являющихся одним из важных медиаторов воспаления [11]. Механизм антиэкссудативного действия ПКЦ, возможно связан с антиоксидантным действием препарата, так как известно, что полифенольные соединения, в том числе госсипол, тормозят свободно радикальное окисление фосфолипидов биологических мембран и тем самым уменьшают освобождение арахидоновой кислоты - субстрата необходимого для синтеза простагландинов [7]. При этом снижение интенсивности свободно радикального окисления липидов укрепляет мембраны клеток и субклеточных структур, что вероятно подавляет высвобождение медиаторов воспаления при воздействии флагогенных агентов. Наряду с этим, как отмечалось выше, ПКЦ стимулирует синтез и высвобождение эндогенного интерферона [4] - противовирусного белка, обладающего, кроме антивирусного действия, свойствами стимулировать иммунную реактивность организма, повышать фагоцитарную активность лейкоцитов и выработку антигена и ряда других не противовирусных эффектов [4], что, вероятно, играет важную роль в реализации противовоспалительной активности препарата.

Заключение. ПКЦ, при экспериментальном асептическом артрите индуцированного декстраном, проявляет ярко выраженное противовоспалительное действие и по своей антиэкссудативной активности не уступает известному эталонному нестероидному противовоспалительному препарату - диклофенаку натрия. Учитывая высокое антиэкссудативное действие, ПКЦ может быть рекомендован к применению в медицинской практике в качестве эффективного противовоспалительного средства.

Список литературы

1. Григорян С.С., Романцев М.Г., Демченко Е.В., Коваленко А.Л. Применение циклоферона в комплексе медикаментозной терапии гиперпластического ларингита как средства снижения частоты рецидивов // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2013. -Том 76, №7. - С.39-42.

2. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2017. -Том 15, №4. - С.5-13.

3. Кутяков В.А., Шадрина Л.Б., Труфанова Л.В. и др. Нестероидные противовоспалительные средства: ключевые механизмы действия и нейропротективный потенциал //Экспериментальная и клиническая фармакология. -2019. -Том 82, №2. -С.38-46.

4. Саримсаков А.А., Рашидова С.Ш., Арипова Т.У. Новое в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. -Ташкент. - 2010. - 112 с.

5. Усманова Ш.Э. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при индометацин – индуцированной гастропатии //Проблемы биологии и медицины. Самарканд.-2017.-№4.- С.54-63.

6. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р. Исследование противовоспалительной активности суммы сухих экстрактов лекарственных растений местной флоры при асептических воспалениях различной этиологии// Наука и инновационное развитие.-2019.-№2. -С. 54-63.

7. Харкевич Д.А. Фармакология. 12-е издание М.: "ГЭОТАР-Медиа". - 2017. - 760 с.

8. Caner Gunaydin, S.Sirri Bilge. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory //Drugs at the Molecular Eurasian J Med.- 2018.-№ 50.- P.116-121.

9. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly // Aging and Disease. -2018.- Vol. 9, №1.- P.143-150.

10. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways//Br. J.Gen Pract. -2016.-Vol.66, №645. - P.172-173.

11. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh., Mavlanov Sh.R. et al. Investigation of influence of medicinal collection containing flavonoids on the course of histamine induced inflammation//Scientific journal “Fundamentalis scientiam”-2018.-№21.-P.45-47

DOI: 10.17308/978-5-9273-3827-6-2023-664-667

УДК 633.88:615.276

Сравнительная характеристика эффективности сахароснижающих растительных препаратов

Юлдашева У.П.

umeda.yuldasheva@mail.ru

Кафедра фармакологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Министерства образования и науки Республики Таджикистан

Аннотация: На основе лекарственных растений Таджикистана были созданы сборы «Маранкхуч» и «Чордору» обладающие гипогликемическим

действием, результаты их экспериментального изучения представлены в данной работе. Фармакологическое действие указанного сбора изучали на модели аллоксанового диабета, которая вызывалась однократным подкожным введением аллоксангидрата в дозе 100 мг/кг массы крысам, предварительно голодавшим в течение 24 часов.

Ключевые слова. Гипогликемическое действие, сахарный диабет, сахароснижающие лекарственные растения.

Введение. Сахарный диабет (СД) представляет собой мировую проблему, которая с годами только растет. Ситуационный анализ по проблеме сахарного диабета в Республике Таджикистан свидетельствует о том, что из года в год количество больных с сахарным диабетом также увеличивается. Согласно официальной статистике, если в 2007 году зарегистрировано 16816 больных диабетом, в 2010 году их количество увеличилось до 21836, а в 2014 г. зарегистрировано более 22500 больных сахарным диабетом [4].

СД – сложное системное заболевание, с комплексом гормонально-метаболических (обменных) изменений, которые в конечном итоге могут привести к поздним диабетическим осложнениям: развитию инфаркта миокарда, инсульта, тяжелым поражениям сосудов сетчатки глаза, конечностей, почек и других систем. В последнее время возрос интерес к различным фитокомпозициям антидиабетического действия, так как фитокомплексы из растений уже зарекомендовали себя как средства широкого фармакологического диапазона, в том числе ряду фитообъектов свойственны выраженные антидиабетические свойства. Работами многочисленных исследователей показано, что эфиромасличные и полифенолсодержащие лекарственные растения обладают достаточно выраженным антидиабетическим действием. Поэтому, поиск новых, наиболее эффективных лекарственных растений, содержащих эфирные масла, полифенолы и флавоноиды является актуальной проблемой современной фармакологии и диабетологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение гипогликемического действия лекарственного сбора «Маранкхуч» и «Чордору», созданного на основе растений Таджикистана.

Материал и методы исследования. Эксперименты были выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» в отделении «Фармакологии». Эксперименты выполнены на 40 самцах и 42 самках нелинейных белых крыс 3,5–4 месячного возраста в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном

доступе к воде и корму и были приручены. Опыты выполнены в весенне-летний период. Материалом исследования служили сбор «Маранкхуч», «Чордору» и для сравнительной оценки эффективности изучаемого сбора был использован известный антидиабетический сбор «Арфазетин».

Настои и отвар из сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Арфазетин» готовили в соотношении 1:10 и вводили внутривенно в дозе 5 мл/кг массы животного. Фармакологическое действие указанного сбора изучали на модели аллоксанового диабета, которая вызывалась однократным подкожным введением аллоксангидрата в дозе 100 мг/кг массы крысам, предварительно голодавшим в течение 24 часов.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидационным методом, на 15-ые и 30-ые сутки исследования.

Животные были разделены на 4 группы: 1-интактные; 2-животные с аллоксановым диабетом; 3-животные с аллоксановым диабетом, получавшие отвар сбора «Маранкхуч» в дозе 5 мл/кг массы; 4-животные с аллоксановым диабетом, получавшие настой сбора «Арфазетин» по той же схеме. Эксперименты проводили в течение 30 суток.

Результаты и их обсуждение:

В ходе экспериментов у контрольных крыс содержание сахара в крови резко повысилось, составляя $12,5 \pm 1,3$ ммоль/л (286,3%) (табл. 1). Через 30 суток гипергликемия несколько снижалась, в среднем достигая $11,2 \pm 1,1$ ммоль/л (254,4%). У опытных крыс, получавших отвар сбора «Маранкхуч» (1:10) через 15 суток уровень сахара повышался только до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л (146%), т.е. был в 2 раза ниже, чем показатели гипергликемии в контрольной серии.

Настой антидиабетического сбора «Арфазетин» также способствовал уменьшению гипергликемии через 15 суток - 160,5%, а через 30 суток - 155,8%, составляя содержание сахара в крови $6,4 \pm 0,1$ и $6,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно.

Таблица 1. Гипогликемическое действие сборов «Маранкхуч» и «Арфазетин» при аллоксановом диабете у белых крыс

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель принятый за 100%	Концентрация сахара в крови в ммоль/л в % через	
		15 сутки	30 суток
1. Интактные дистил. вода	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$ 100%	$4,2 \pm 0,3$ 97,6%
2. Контрольные аллоксангидрат	$4,4 \pm 0,2$	$12,5 \pm 1,3$ 286,3% p1	$11,2 \pm 1,1$ 254,4% p2
3. Опытные аллоксангидрат + настой сбора «Маранкхуч»	$4,5 \pm 0,03$	$5,9 \pm 0,1$ 146% p1	$5,2 \pm 0,1$ 115,6% p2

Серия опытов и дозы на кг массы	Исходный показатель принятый за 100%	Концентрация сахара в крови в моль/л в % через	
		15 сутки	30сутки
4. Опытные аллоксангидрат + настой сбора «Чордору»	4,3±0,03	6,9±0,1 160,9% p2	6,7±0,1 154,8% p1
5.опытные аллоксангидрат+ настой «Арфазетин»	4,6±0,03	6,4±0,1 160,5% p2	6,3±0,1 155,8% p1

p1< 0,01; p2< 0,05 Примечание: Значение Р для контрольной серии дано по сравнению с интактными животными, а для опытной – по сравнению с соответствующей контрольной серии.

Процент гипергликемии дан по сравнению с исходными показателями, принятое за 100%.

Таким образом, сбор «Маранкхуч» эффективно снижает повышенную концентрацию глюкозы в крови, при этом сбор «Маранкхуч» значительно превосходя аналогичное действие настоя сбора «Чордору» и «Арфазетин».

Выводы. Изучаемый сбор «Маранкхуч» обладает эффективным гипогликемическими гиполипидемическим действием, и может быть рекомендован для комплексного лечения больных сахарным диабетом, а также больных с другими нарушениями метаболизма.

Список литературы

1. Ишанкулова Б.А. , ЮлдашеваУ.П., Сравнительная характеристика некоторых сахароснижающих растений Таджикистана и антидиабетических сборов на их основе. Научно медицинский журнал «ВЕСТНИК АВИЦЕННЫ» ТГМУ им. Абуали ибни Сино №1, 2013 г.с. 121

2. Ишанкулова Б.А. Сравнительное экспериментальное изучение влияния лука Розенбаха и гигантского Гегеля на секреторную функцию желудка и некоторые показатели липидного обмена/ИшанкуловаБ.А., ЮлдашеваУ.П., ХалиловаШ.Н. «Проблемы гастроэнтерологии» №1, Москва, 2018. с.52-56

3.Корсун В.Ф.Фитотерапия против диабета. Травы жизни /Корсун В.Ф., Трумпе Т.К., Корсун Е.В., Ершов Н.В.,Огренич Н.А. Москва, 2016

4. Национальная программа по профилактике, диагностике и лечению сахарного диабета в Республике Таджикистан на 2012- 2017годы. Душанбе, 2012

5. Гиёсзода А., ВЕСТНИК ВГУ, Серия: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ, 2021, № 4

6. Paolo Govema. Phytotherapy in the Management of Diabetes. /Paolo Govema, Giulia Bainsi, VittoriaBorgonetti, Giulia Cettolin et all.. Molecules 2018 Jan; 23(1): 105.

СОДЕРЖАНИЕ

Секция «Непрерывное фармацевтическое образование»	3
Роль ситуационных задач при изучении дисциплины «Токсикологическая химия» для формирования компетенций провизора	
Аносова Л.С., Агафонов А.М.	4
Professional development of students of chemical-pharmaceutical industry on the example of the direction "Drug manufacturing"	
Ahunyanova K.R., Efimova A.A.	10
Исследование мотивов выбора образовательной программы первокурсниками фармацевтического факультета	
Буркут А.М., Бегинина Д.Д., Чупандина Е.Е.	15
Влияние некогнитивных навыков на образовательную траекторию обучающихся	
Буркут А.М., Чупандина Е.Е.	20
Анализ успеваемости студентов онлайн, оффлайн и гибридных форм обучения	
Габбасова И.М., Шумадалова А.В., Мунасипова Д.А., Мещерякова С.А.	25
Проблемы практико-ориентированного обучения клинической фармакологии на фармацевтическом факультете и пути их решения	
Гончарова Н.Ю., Черенкова О.В., Батищева Г.А.	28
Образовательная функция музея	
Гузев К.С., Ноздрин К.В.	33
Вопросы фармацевтической экспертизы рецептурных бланков в педиатрической практике	
Жданова О.А., Батищева Г.А., Любавская С.С.	38
Оценка отношения студентов фармацевтического факультета к лекционным занятиям	
Овод А.И., Солянина В.А., Миленина В.А.	42
Роль преподавателя в формировании профессиональных и универсальных компетенций будущего провизора	
Попова О.И.	46
Интерактивные методы обучения изнутри	
Сафарзода Р.Ш., Шарифзода Ш.Б., Абдукаримзода Х.	51
Оценка качества профессиональной подготовки специалистов фармацевтического профиля г. Воронеж	
Сафонова Е.Ф., Рудакова Л.В., Дьяченко-Каляпина Ю.О.	57
Изучение факторов мотивации выбора специальности фармация студентами первого и второго курса фармацевтического вуза	
Щербакова Н.Г., Мезенцева Е.С.	63

Секция «Промышленная фармация и технология получения лекарств»	66
In vitro моделирование как способ совершенствования разработки стимулочувствительных in situ систем доставки лекарств Бахрушина Е.О.	67
Увеличение растворимости хлорнитрофенола путём получения его твёрдых дисперсий Беленова А.С., Зиновьева С.Ю., Звягинцева Т.К., Бегинина Д.Д., Гудков А.Д.	70
Определение антибиотиков цефалоспоринового ряда ПМО-сенсорами в жидких средах Выборный А.Ю., Петрова О.К., Голопятова А.С., Зяблов А.Н.	73
Изучение антацидных свойств гидрогелей хитозана полученного из рачка <i>Gammarus lacustricus</i> Гартман О.Р.	77
Перспективы применения биополимерного гранулята в разработке средства для лечения глубоких ран Грих В.В. Васильева С.И. , Сливкин А.И. Бондарь М.С., Терских К.А.	80
Перспективы применения рибавирина в форме интраназальной стимулочувствительной системы в терапии опухолей головного мозга Михел И.Б., Бахрушина Е.О.	85
Изучение стабильности скорректированной лекарственной формы – сиропа лимонника китайского плодов в эксперименте Морозов Ю.А.	89
Технологические исследования по получению сиропа с сухим экстрактом караганы гривастой Мурашкина И. А., Сыроватский И. П.	94
Исследования по разработке полиэкстракта на основе листьев <i>Plantago major</i> L. и травы <i>Althaea officinalis</i> L. Никитина Н.В., Рабаданова К.Г., Никитина А.С.	97
Исследования по разработке карамели на основе фитокомплекса из сырья <i>Hissopus officinalis</i> L. Никитина Н.В., Юрьева А.В., Никитина А.С.	102
Влияние температуры и УФ-излучения на каталитическую активность фицина Панкова С.М., Королева В.А., Холявка М.Г., Артюхов В.Г.	107
Изучение взаимодействия липосомы с циннаризином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики Полковникова Ю.А., Бегинина Д.Д.	111

Исследование возможности использования метода влажной грануляции в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига для получения ядра таблетки, содержащего цитиколин с пролонгированным высвобождением Салахетдинов Д.Х., Сысуев Б.Б.	115
Разработка шипучих гранул концентрата клубней топинамбура Сафарзода Р.Ш., Абдукаримзода Х., Шарифзода Ш.Б, Саломзода Ф.	119
Новые подходы к лечению Acne Vulgaris Сапожникова Е.Н., Копейка А.А.	123
Влияние неочевидных факторов на процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра в аппаратах барабанного типа Стрелкова А.В.	127
Разработка технологии получения и доклинические исследования лекарственного препарата «Наносенс» Хромов А.В. , Коган Б.Я., Панкратов А.А.	131
Оценка физико-химических свойств и выбор оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии для нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина Церковная К.М., Коцур Ю.М., Ногаева У.В., Флисюк Е.В.	136
Секция «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»	141
Изучение содержания суммы флавоноидов в листьях некоторых культивируемых видов рода <i>Crataegus</i> L. Андреев А.А., Правдивцева О.Е., Куркина А.В., Рыжов В.М., Браславский В.Б.	142
Изучение содержания суммы флавоноидов в цветках некоторых культивируемых видов рода <i>Crataegus</i> L. Андреев А.А., Авдеева Е.В., Стеняева В.В., Варина Н.Р., Трифонова П.В.	146
Содержание суммы флавоноидов в побегах боярышника кроваво-красного и боярышника вееровидного Андреева Ю.А.	149
Динамика суммы флавоноидов в коре видов рода <i>Crataegus</i> L. Андреева Ю.А., Куркин В.А, Егоров М.В, Розно С.А., Рузаева И.В.	153
Разработка метода ТСХ-скрининга антитромбоцитарных препаратов: клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты для целей химико-токсикологического анализа Аносова Л.С., Агафонов А.М., Ремезова И.П.	157

Исследование фармакокинетики лекарственных средств, производных аконита белоустого (<i>Aconitum leucostomum</i> Worosch) и аконита северного (<i>Aconitum septentrionale</i> Koelle)	
Арчакова О.А., Комаров Т.Н., Шохин И.Е., Багаева Н.С.	162
Терпеноиды и фенольные соединения растений <i>Perovskia angustifolia</i> и <i>Perovskia botschantzevii</i>	
Аскарова О.К., Ганиев А.А., Бобакулов Х.М., Ботиров Э.Х.	165
Влияние УФ-облучения на связывание бычьего сывороточного альбумина с бензилпенициллином	
Башарина О.В., Секретарева У.С., Котова А.О., Якушенко И.В., Артюхов В.Г.	170
Синтез амидов гидрокси- и метоксибензойных кислот с глутаминовой кислотой	
Брель А.К., Сидоренко П.В.	176
Эффект снижения токсичности противовирусной субстанции Рибавирин в средах растворения разной природы	
Бурлакова А.А., Казымова И.В., Успенская Е.В.	179
Исследование особенностей накопления полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Ростовской области	
Вервикина А.А., Павлова Ю.А., Сливкин А.И.	183
Синтез и исследование биологической активности новых серосодержащих производных пиримидина	
Виноградова Ю.И., Мещерякова С.А., Хузин Д.Р., Шумадалова А.В., Мунасипова Д.А., Габбасова И.М.	188
Возможность использования растительных флавоноидов для коррекции гиперхолестеринемии	
Воробьева Е.Н., Батанина И.А.	192
Влияние физиологически активных веществ на рост рододендрона желтого	
Вострикова Т.В., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С.	195
Извлечение элементарных токсикантов из корневищ с корнями валерианы лекарственной в настои	
Галенко М.С., Гравель И. В.	200
Синтез производных азаксантина и их антимикробная активность	
Горохов В.Ю.	204
Фенольные соединения травы базилика обыкновенного (<i>Ocimum basilicum</i> L.), выращиваемого в Краснодарском крае	
Гукева А.Р., Судики Л.С.	208

Выбор оптимальных условий извлечения полифенольных соединений из побегов лапчатки кустарниковой (<i>Dasiphora fruticosa</i> (L.) O. Scwarz)	
Досаева А., Нестерова Н.В., Нестерова О.В.	213
Rheological study of mucoadhesion of Gramicidin S: hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and how it is affected by chitosan	
Drannikov A. A., Di Martino A., Trusova M. E.	217
Оценка подлинности каштана конского обыкновенного цветков свежих методом микроскопического анализа	
Дунилин А.Д., Тринеева О.В.	221
Особенности трассредового перехода макроэлементов по цепи «почва-лекарственное растительное сырье-водные извлечения»	
Дьякова Н.А.	226
Изучение кристаллических включений листьев винограда девичьего	
Евсиков Ф.Д, Красникова В.С., Гудкова В.А., Гудкова А.А.	231
Особенности люминесценции тканей листа винограда девичьего пятилисточкового	
Евсиков Ф.Д, Красникова В.С., Гудкова А.А.	235
Макро- и микроскопическое изучение надземных органов Просвирника маленького	
Ефиценко С.А., Сорокина Е.В.	238
Антирадикальная активность экстрактивных веществ тимьяна енисейского	
Ефремов А.А., Савельева Е.Е, Булгакова Н.А.	240
Влияние основных классов химических соединений на величину антирадикальной активности экстрактивных веществ дикорастущих растений Сибири	
Ефремов А.А., Савельева Е.Е., Булгакова Н.А.	244
Макро- и микроэлементный состав соплодий и кожуры семян <i>Beta vulgaris</i> L. var. <i>conditiva</i> Alef.	
Зеленков В.Н., Чупарина Е.В., Иванова М.И.	249
Повышение антиоксидантной активности микрозелени нуга абиссинского (<i>Guizotia abyssinica</i> Cass), полученной при импульсных режимах светодиодного освещения и термодегидратации при 105 ⁰ С	
Зеленков В.Н., Карпачев В.В.	253
Изучение компонентного состава эфирного масла <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. выращенного в Предгорье Крыма	
Золотилова Е.В.	257

Применение тонкослойной хроматографии в анализе биологически активных веществ листьев ежевики сизой (<i>Rubus caesius</i> L.)	
Ильина М.Б., Сергунова Е.В.	263
Состав витаминов группы В в листьях облепихи крушиновидной	
Ковалева Н.А., Тринеева О.В.	271
Разработка и валидация методики количественного определения фавипиравира в плазме крови человека	
Комаров Т.Н., Карнакова П.К., Арчакова О.А., Шохин И.Е.	274
Сравнительное изучение аминокислотного профиля наземной и подземной частей лабазника вязолистного, произрастающего в Воронежской области	
Коренская И.М., Штельмашенко А.А., Колосова О.А., Измалкова И.Е.	280
Изучение направленного воздействия солей металлов на вариабельность анатомо-морфологических характеристик листьев культивируемого растения амарант печальный, сорт Воронежский	
Коренская И.М., Матвеева М.В., Рябцева В. Г., Смагина Д.Г. Мирошниченко Л.А.	284
Эколого-биологические особенности произрастания шалфея эфиопского (<i>Salvia aethiopsis</i> L.)	
Крымова А.А., Попова О.И.	288
Оптические методы анализа в контроле качества лакосамида противэпилептического действия	
Кузьмина Е.С., Успенская Е.В.	293
Современная химическая классификация фармакопейных растений как методологическая основа стандартизации лекарственного растительного сырья	
Куркин В.А.	298
Изучение антигельминтной активности функционально замещенных карбаматов с хроменовым, имидазольным, пиррольным, пиридиновым, аллильным и морфолиновым фрагментами	
Кутлалиева Э.Н., Шустова Е.А., Великородов А.В.	302
Предварительная обработка рудбекии шершавой цветков	
Лукашов Р.И., Гурина Н.С.	305
Изучение экстрактивных веществ аперуги лежачей травы	
Лычагин А.П., Гудкова А.А.	311
К определению карбамазепина методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)	
Люст Е.Н., Тумилович Е.Ю., Эль Мортажи З.	314

Изучение адсорбционной активности новой модификации активированного угля на примере парацетамола Малахова А.Ю., Судакова А.В., Арсениев Н.А.	317
Ионометрическое определение пилокарпина гидрохлорида в лекарственных препаратах Матюшкина Ю.И., Захарушкина А.Д.	321
Корреляционная ЯМР спектроскопия в идентификации тиетанилпроизводных пиримидина Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Виноградова Ю.И., Хузин Д.Р.	326
Анатомическое строение листа майника двулистного Морозова К.В.	329
Идентификация кверцетина и его гликозида рутина в траве солодки голой методом ВЭЖХ Недилько О.В., Яницкая А.В., Гришанин Г.В.	333
Изучение состава пигментов в листьях ольхи серой (<i>Alnus incana</i> Moench.) и черной (<i>Alnus glutinosa</i> Gaerth.) Нестеров Г.В.	337
Изучение особенностей накопления эфирных масел в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Ростовской области на примере трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного Павлова Ю.А., Сливкин А.И., Дьякова Н.А.	340
Анализ аминокислотного состава щавеля приморского (<i>Rumex maritimus</i> L.) методом тонкослойной хроматографии Подгурская В. В., Лукша Е. А.	345
Биологическая активность 10-гидрокси- Δ^2 -деценовой кислоты и её хромато-масс-спектрометрическое определение в продуктах пчеловодства Помазанов В.В., Киселева В.А., Марданлы С.Г.	349
Микроскопические исследования цветков рудбекии рассеченной (<i>Rudbeckia laciniata</i>) Посохина А. А., Привалова Е. Г., Рябова А. А., Арутюнян С. М.	353
Количественное определение антоцианов в листьях аронии Мичурина Пугачева О.В., Тринеева О.В., Панова К.Е.	356
Фитохимическое изучение ярутки полевой (<i>Thlaspi arvense</i> L.) Пупыкина К.А., Королева Е.Ф.	360
Анатомическое строение листа <i>Origanum tyttahanthum</i> Gontsch Раджабзода Ф.К., Одиназода С.А., Шарипова Б.Ш.	364

Итоги фармакогностического исследования сырья <i>Artemisia armeniaca</i> Lam. и <i>Artemisia latifolia</i> Ledeb.	
Ржевский С.Г., Потапов М.А.	369
Разработка хиральных лекарственных средств на основе дигидрокверцетина	
Селиванова И.А., Терехов Р.П., Свотин А.А., Панков Д.И., Никитин И.Д.	374
Определение эфирного масла в траве базилика обыкновенного (<i>Ocimum basilicum</i> L.), выращиваемого в Краснодарском крае	
Сергиенко Е.В.	379
Антимикробная активность и компонентный состав эфирного масла ферулы изменчивой	
Смагулов М.К., Ишмуратова М.Ю., Садырбеков Д.Т., Турдиева Ж.А., Атажанова Г.А.	383
Оценка возможных видов активности хедерагенина методом компьютерного моделирования	
Солодухина А.А., Гудкова А.А.	389
Качественное определение некоторых групп биологически активных веществ в листьях плюща обыкновенного	
Солодухина А.А.	394
Определение аскорбиновой кислоты в траве базилика обыкновенного (<i>Ocimum basilicum</i> L.), выращиваемого в Краснодарском крае	
Судики Л.С., Гукева А.Р.	396
Разработка универсальной методики ВЭЖХ для мониторинга чистоты нового ряда производных глутаримида	
Труханова Ю.А., Алексеева Г.М., Куваева Е.В.	400
Трехкомпонентная гетероциклизация замещенных динитроацетонитрила с изохинолином в присутствии диметилбут-2-индиоата	
Тырков А.Г., Юртаева Е.А., Утяганова Е.В.	403
Фитохимическое исследование листьев <i>Aesculus hippocastanum</i> L. и сухих экстрактов, полученных из них	
Ханина М.А., Лежнина М.Г., Швец И.В., Родин А.П.	407
Использование простейших <i>Spirostomum ambiguum</i> для оценки биологической активности раствора цинка сульфата гидрата	
Хоанг Тхи Нгок Куинь, Колдина А.М.	412
Разработка и валидация методики определения производного 2-аминопирролкарбоновой кислоты в плазме крови	
Цечёев А.Т., Карпенко Ю.Н.	415
Изучение адсорбционной способности порошка коры ивы белой	
Чергештов А. М.	420

Анализ свободных аминокислот каштана конского обыкновенного цветков	
Чистякова А.С, Болгов А.С., Дунилин А.Д.	424
Анализ аминокислот зверобоя продырявленного травы, заготовленной в Воронежской области	
Чистякова А.С, Болгов А.С.	427
Сравнительная оценка содержания антоцианов в плодах черемухи обыкновенной (<i>Rudus avium</i> Mill) и Маака (<i>Rudus maackii</i> Rupr.)	
Чувиров Н.Е., Нестерова О.В., Нестерова Н.В.	430
Секция «Организация фармацевтического дела»	434
Анализ ассортимента местных ранозаживляющих средств на примере аптечной организации города Воронежа	
Алексенко Е.А., Бузлама А.В., Трофимова Т.Г., Бурцева А.С., Перова М.Ю.	435
Исследование отношения потребителей к поштучной продаже лекарств в Республике Армения	
Анисян Р.М, Григорян А.С, Айвазян К.Г.	439
Мониторинг фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых при различных заболеваниях нервной системы	
Афанасьева Т.Г., Кушнир А.Ю.	443
Маркетинговый анализ фармацевтического рынка противокашлевых, отхаркивающих и муколитических препаратов в Кыргызской республике	
Барбиева Э.Б., Исмаилов И.З.	447
Исследование манипулятивного воздействия между фармацевтическими работниками в аптечных организациях г. Воронежа	
Вервикина А.А., Буров С.Н., Болдырева Е.В.	453
Анализ российского рынка лекарственных препаратов, применяемых при хронической сердечной недостаточности	
Владимирова О.С., Ефремова А.О., Бабанина Т.Н., Владимиров Д.Б.	458
Исследование способов повышения конкурентоспособности аптечных организаций Сирии	
Дагир Сали Руфайль, Касем Зайнаб Кусай	462
Изучение ассортимента безрецептурного отпуска в аптеке	
Дереглазова Ю.С., Сангалова Ю.Е.	466
Анализ пробиотиков и пребиотиков, зарегистрированных как БАДы и представленных на российском фармацевтическом рынке	
Еригова О.А., Бокарева Ю.А., Чупандина Е.Е.	470

Эмпирические исследования закупок гормональных лекарственных препаратов в медицинской организации в период пандемии COVID-19	
Еригова О.А., Юсупова Ю.В., Чупандина Е.Е.	475
Применение цифровых технологий в аптечной организации в сфере профилактики заболеваний	
Желткевич О.В., Скворцова М.В.	479
История развития собственных торговых марок в аптечном ритейле	
Журавлева Т.И., Чупандина Е.Е.	483
Анализ представленного на российском фармацевтическом рынке ассортимента лекарственных растительных препаратов для ветеринарного применения	
Занина И.А., Евсиков Ф.Д.	487
Особенности применения ветеринарных лекарственных препаратов	
Занина И.А., Аксёнова Е.С., Скибина А.А., Юнусова А.О., Яричина О.А.	493
Анализ конкурентных преимуществ лекарственных препаратов отечественного и импортного производства	
Колесников А.С., Мальцев Е.А., Хуссейн М.А.	498
Исследование показателей заболеваемости населения Воронежской области новообразованиями	
Куролап М.С., Малева А.Б., Чупандина Е.Е.	503
Маркетинговые исследования среди аптечных работников в отношении продукции фармацевтического производства	
Мальцев Е.А., Колесников А.С., Ершова С.И.	507
Внутренний аудит в аптечной организации как средство повышения качества фармацевтической помощи	
Михина Л.П., Болдырева Е.В.	512
Российский фармацевтический рынок гипогликемических препаратов: состояние, особенности и тенденции развития	
Никитин Р.О., Филина И.А., Вареных Г.В.	516
Оценка социально – экономической доступности вакцинации для населения Курской области	
Ноздрачева Т.Е., Овод А.И.	521
Анализ ассортимента мочегонных фитопрепаратов в аптеках города Орла	
Позднякова Т.А., Цыганов В.С.	524

Фармацевтическая отрасль: анализ потребления и оптимизация обеспечения населения лекарственными средствами на региональном уровне Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Кондратова Д.В., Цыганов В.С.	528
Фармацевтическая отрасль: товароведческий анализ физической доступности лекарственных форм ограничительных перечней лекарственных препаратов Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Кондратова Д.В., Цыганов В.С., Лебедев И.А.	533
Изучение удовлетворенности населения Калужской области системой льготного лекарственного обеспечения Устинова Л.П., Филина И.А., Анопочкина Д.А.	537
Исследование диуретической активности дорусим Хахимов З.З., Рахманов А.Х., Бабажанов А.У., Турсунова Л.И.	542
Секция «Фармакология, клиническая фармакология»	546
Результаты сравнительного доклинического исследования безопасности препаратов элтромбопага Аль-Дурайби А. М., Покровский М. В.	547
The effect of new temozolomide analogues on apoptosis of tumor cell lines to justify the creation of drugs for the treatment of oncological diseases Al-Humairi A. H.	551
Изучение влияния густых экстрактов побегов боярышника на выделительную функцию почек Зайцева Е.Н., Волкова Н.А., Цибина А.С., Алтарева А.И., Шарова О.В.	555
Оценка острой токсичности пиримидинового соединения Землянко А. А., Габитова Н.М., Макалатия М. К., Цибизова А. А.	559
Оценка влияния N, N – дизамещенных аминоксидов на сердечно-сосудистую систему крыс Wistar Калдыркаева О.С., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В., Терехова О.А.	562
Разработка нового антидиабетического препарата на основе коричника китайского Коваленко И.В., Бережнова Т.А., Ульянов И.А.	565
Влияние модифицированных наночастиц золота на опухолевые клетки аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2) Копаница М.А., Черных И.В., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Куков Д.В.	569

Дистанционное обучение как элемент медицинского образования: pro et contra	
Корнилов А.А., Жирова А.Ю.	572
Изучение мнестической активности дипептида Pro-Leu и селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 в тесте «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции	
Кравченко Е.В., Бизунок Н.А., Ольгомец О.Н., Дубовик Б.В.	576
Изучение мнестической активности аналогов С-концевого фрагмента молекулы вазопрессина в тесте «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции после воздействия неизбегаемого стресса	
Кравченко Е.В., Пилюцкая А.А., Саванец О.Н., Бородина К.В., Бизунок Н.А.	581
Токсикологическое изучение сангвиритрина геля коллагенового 0,1%	
Крепкова Л.В., Боровкова М.В., Бабенко А.Н., Кузина О.С.	585
Изучение влияния декспантенола на метаболический профиль при стрептозоциновом диабете	
Кузнецов А.Ю., Бузлама А.В., Крыльский Е.Д., Филин А.А., Доба С.Х.	590
Специфические ферментные биотест-системы для оценки биологической активности лекарственных растительных средств	
Лупанова И.А., Мизина П.Г.	595
Изучение фармакологического действия лечебно- косметологических средств, приготовленных на основе некоторых полимерных носителей	
Мамедова А.Э., Мамедова З.Ч., Казымова А.У., Тахиров И.А.	599
Изучение влияния селенопирана в комплексе с β -циклодекстрином на когнитивные способности мышей при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите	
Матузок Т.М., Приходько В.А., Оковитый С.В., Буюклинская О.В.	604
Сравнительная оценка антиоксидантной активности препаратов и БАД фолиевой кислоты	
Мечикова В.Д., Бегун М.А.	608
Влияние аналога тафтцина (селанка) на показатели перекисного окисления липидов в условиях стресс-индуцированного воздействия	
Мурталиева В.Х., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А.	612
Острые поведенческие эффекты целебрекса у взрослых данио рерио в новом аквариумном тесте	
Неруш М.О.	616

Влияние экстракта живучки туркестанской на восстановление сократимости мышц после электростимуляционного утомления у мышцей	
Приходько В.А., Алексеева Ю.С., Захлевная Д.А., Болотова В.Ц.	619
Селективный антагонист вазопрессиновых V1A-рецепторов усиливает анксиолитическое действие пептидного аналога C-концевого фрагмента вазопрессина у мышцей Valb/c в приподнятом крестообразном лабиринте	
Саванец О.Н., Бородина К.В.	623
Панкрио- и гепатопротекторные свойства сферической формы дигидрохверцетина	
Савина А.Д., Иванов С.В., Терехов Р.П., Селиванова И.А.	628
Оценка нейротропного действия тетрапептида Arg-Pro-Gly-Pro	
Сергалиева М.У., Мурталиева В.Х., Самотруева М.А.	632
Анализ ассортимента топических лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, в аптечных организациях г. Воронеж	
Трофимова Т.Г., Семенова А.А., Ивановская Н.П., Измалкова И.Е., Колосова О.А.	636
Структура латинских названий лекарственных веществ растительного и животного происхождения в Государственной Фармакопее РФ XIV издания	
Туровский А.В.	640
Особенности полусистематических латинских названий лекарственных веществ в Государственной Фармакопее РФ XIV издания	
Туровский А.В.	645
Выбор первой линии антигипертензивной терапии при коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar	
Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П., Елисеева Р.С.	648
Компонентный состав и биологическая активность гидролата из плодов <i>Opuntia engelmannii</i> Salm Dyck ex Engelmann var. <i>lindheimeri</i> (Engelm.) B.D. Parfitt & Pinkava (Cactaceae Juss.)	
Чичканова Е.С., Сатаева Т.П., Бакова Н.Н., Палий А.Е., Федотова И.А.	653
Состояние оксидативного статуса при диклофенак-индуцированном повреждении сердца у крыс.	
Щербакова О.А., Олейник С. А., Крыльский Е. Д.	658

Антифлогенная активность новой производной хлопковой целлюлозы	
Юлдашев Ж.И., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.	661
Сравнительная характеристика эффективности сахароснижающих растительных препаратов	
Юлдашева У.П.	664
Содержание	668

Научное издание

**ПУТИ И ФОРМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗРАБОТКИ
И ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Сборник трудов 9-й Международной
научно-методической конференции
«Фармобразование-2023»

г. Воронеж, 28–29 сентября 2023 г.

Под общей редакцией
А. С. Беленовой, А. А. Гудковой, Н. А. Дьяковой

Издано в авторской редакции

Подписано в печать 25.09.2022. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 39,6. Уч.-изд. л. 40,1. Тираж 25 экз. Заказ 517

Издательский дом ВГУ
394018 Воронеж, пл. Ленина, 10
Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательского дома ВГУ
394018 Воронеж, ул. Пушкинская, 3