



Кафедре
микробиологии ПГФА **50 лет**

**Всероссийская
научно-практическая
конференция
«Менделеевские чтения»**

**26 ноября 2024 г.
г. Пермь**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Всероссийская научно-практическая
конференция
«МЕНДЕЛЕЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ»*

*Сборник материалов
(26 ноября 2024 года)*

Пермь

УДК 61:615.1(043.2)

ББК 5:52.8

В 387

Редакционная коллегия:

кандидат биологических наук, доцент В.Г. Лужанин (отв. ред.),
кандидат фармацевтических наук, доцент Н.В. Дозморова,
доктор фармацевтических наук, доцент В.В. Новикова
кандидат фармацевтических наук, доцент А.В. Курицын,
ассистент Д.О. Семакин

В387 Всероссийская научно-практическая конференция
«Менделеевские чтения»: Сборник материалов (26 ноября 2024
года) / отв. ред. В.Г. Лужанин. – Пермь, ПГФА, 2024. – 125 с.

978-5-91247-126-1

УДК 61:615.1(043.2)

ББК 5:52.8

В сборнике представлены материалы всероссийской научно-практической конференции «Менделеевские чтения». Участники конференции: аспиранты, докторанты, ординаторы, студенты вузов.

Материалы сборника актуальны для всех интересующихся перспективными направлениям развития фармацевтической науки и могут быть применены при выполнении научно-исследовательских работ и в учебном процессе.

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за интерпретацию и изложение результатов научно-исследовательских работ, подбор и точность приведенных статистических данных, фактов, цитат, подлежащих открытой публикации.

Материалы размещены в сборнике в авторской правке.

ISBN 978-5-91247-126-1

© Пермская государственная
фармацевтическая академия, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Новикова В.В. КАФЕДРЕ МИКРОБИОЛОГИИ ФГБОУ ВО ПГФА 50 ЛЕТ: ЧТИМ ИСТОРИЮ, СМОТРИМ В БУДУЩЕЕ.....	6
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА И АНАЛИЗА НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ	
Андрюков К.В. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ В ПОСТРОЕНИИ МОДЕЛИ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ 2 В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ.....	11
Бомбела Т.В., Меланина Ю.В., Лужанин В.Г. РАЗРАБОТКА ТСХ-МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ГАЛЕГИ ВОСТОЧНОЙ (GALEGA ORIENTALIS LAM.).....	13
Бомбела Т.В., Якушина К.Е., Лужанин В.Г. КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>HERACLEUM SOSNOWSKYI</i> MANDEN.....	18
Бочев А.В., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ВИРТУАЛЬНЫЙ БИОСКРИНИНГ ПАРАМЕТРОВ АДМЕТ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА.....	21
Бузмакова Н.А., Подчезерцева К.В., Роледер П.А., Эл Хилали Лоубна СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2- <i>a</i>]ПИРИМИДИН-2(1 <i>H</i>)-ОНОВ.....	25
Гончарова Ю.М., Лыскова Т.Л. АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, РЕАЛИЗУЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ.....	28
Гызыева М.Х. ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПИОНА САДОВОГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД.....	31
Девяткин И.О., Чернов И.Н., Зверева О.В., Чащина С.В., Игидов Н.М. СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-N-(4- ГИДРОКСИ-2-ИЗОПРОПИЛ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНАМИДОВ.....	33
Жеребцова А.Г., Мальгина Д.Ю. СИСТЕМА ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВАЛИДАЦИИ ОЧИСТКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ.....	37
Игидов С.Н., Турышев Ю.А., Чернов И.Н., Зверева О.В., Чащина С.В., Игидов Н.М. СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛ 2-АМИНО-1-(ФУРАН-2- КАРБОКСАМИДО)-5-МЕТОКСИ-5-(2-АРИЛ-2-ОКСОЭТИЛ)-4-ОКСО-4,5- ДИГИДРО-1 <i>H</i> -ПИРРОЛ-3-КАРБОКСИЛАТОВ.....	39
Киба А.В. ПРИМЕНЕНИЕ КСАНТАНОВОЙ КАМЕДИ В КАЧЕСТВЕ ЗАГУСТИТЕЛЯ ДЛЯ ГЕЛЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.....	42

Ковязина Н.А. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ.....	46
Коровина Е.С., Попова О.И. КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАНИНОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО, СОРТ «ДРУГ», ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В БОТАНИЧЕСКОМ САДУ ПЯТИГОРСКОГО МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА.....	50
Котегов В.П. ОПТИМИЗАЦИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА КРЫС.....	53
Краснова А.И., Павлова А.Н., Канюкова Д.Н., Пулина Н.А. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКСОВАНАДИЕВОГО ХЕЛАТА КАИ-19 НА ДВИГАТЕЛЬНО-КООРДИНАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	57
Михайловский А.Г., Юсов А.С., Чащина С.В., Першина Н.Н. СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗОНОВ РЯДА 2-(3,3- ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ИЛ)-N-(2,4-КСИЛИЛ)- АЦЕТАМИДА.....	61
Мишунина Н.А., Гейн В.Л., Новикова В.В. СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АЦИЛМЕТИЛЕН-2-ОКСО- 1,4-БЕНЗОКСАЗИН-6-СУЛЬФОКИСЛОТ И ИХ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ.....	64
Потураев Н.С., Зверева О.В., Чернов И.Н., Чащина С.В., Игидов Н.М. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-N-(2- ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)-1-ФЕНИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ.....	66
Пучнина С.В., Сульдин А.С. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ ПРИ АНАЛИЗЕ СУБСТАНЦИИ ГЛИТИФЕНА.....	70
Сазыкина А.А., Вдовенко-Мартынова Н.Н. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В СЫРЬЕ SPIRAEA WANGOUTTEI (Briot.).....	72
Телеусова Д.Д., Мальгина Д.Ю. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ РИБОФЛАВИНОВОГО ТЕСТА ПРИ ВАЛИДАЦИИ ОЧИСТКИ БИОРЕАКТОРА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ.....	75
Фокина А.И., Фоминых Е.Г., Товстик Е.В., Нилова А.Б., Козачок С.С., Киреева А.Р. ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В СЫРЬЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ.....	77
Хаджиева Е.О. ФИТИХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ОСНОВНЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ СУМАХА ПУШИСТОГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД.....	81
Харченко Е.А., Зорина Е.В. ВЛИЯНИЕ ПЛОТНОСТИ ПОСАДКИ МАНЖЕТКИ МЯГКОЙ НА НАКОПЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ.....	83

Шавлидзе Л.О., Зыкова С.С., Касьянов З.В. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ СУХОГО БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО ЛИСТЬЕВ НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У КРЫС.....	87
К 50-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ ПГФА - МИКРОБИОЛОГИЯ И ЭКОЛОГИЯ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ В ФАРМАЦИИ	
Воронина Э.В., Дубровина С.С. ДИСКУССИЯ КАК АКТИВНЫЙ МЕТОД ОБУЧЕНИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКОЛОГИИ».....	91
Гагарина А.А. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИГРОВЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ В ДИСЦИПЛИНЕ «МИКРОБИОЛОГИЯ».....	94
Дозморова Н.В., Слепова Н.В., Кылосова И.А., Курицын А.В. ОБ УРОВНЯХ ОБРАЗОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ.....	98
Лыскова Т.Л., Шильникова С.В., Новикова Н.В., Тарасевич В.Н. АКТУАЛЬНОСТЬ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА» В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОВИЗОРА.....	102
Наугольных Е.А. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ПЕРЕВОДУ (НА МАТЕРИАЛЕ ИНСТРУКЦИЙ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ).....	105
Новикова В.В., Алексеева И.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л. РАСШИРЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ.....	107
Семериков В.В., Якобчук Н.О., Терехин Г.А., Софронова Л.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРИ И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В «ДОКОВИДНЫЙ» (2014- 2019 гг.), «КОВИДНЫЙ» (2020-2022 гг.) и «ПОСТКОВИДНЫЙ» (2023 г.) ПЕРИОДЫ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ НА ОТДЕЛЬНОЙ ТЕРРИТОРИИ.....	112
Товстик Е.В., Шуплецова О.Н., Романова А.С. ВЛИЯНИЕ СТРЕССОРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЛЛУСЕ <i>AVENA SATIVA</i> L.....	116
Томилов М.В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА УПАКОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ.....	119
Томилова В.М. ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ ИНОСТРАННЫМ ЯЗЫКАМ.....	122

УДК 579:908

НОВИКОВА В.В.

**КАФЕДРЕ МИКРОБИОЛОГИИ ФГБОУ ВО ПГФА 50 ЛЕТ: ЧТИМ ИСТОРИЮ,
СМОТРИМ В БУДУЩЕЕ**

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Кафедра микробиологии отмечает 50 лет с момента организации как самостоятельного подразделения. Предшествующие события и сотрудники, преподававшие и развивавшие курс микробиологии, заложили учебно-методическую и научную базу для дальнейшего совершенствования кафедры и достижения новых высот.

Ключевые слова: кафедра микробиологии, юбилей, история, сотрудники.

Abstract

The department of microbiology celebrates 50 years since its organization as an independent department. Previous events and employees who taught and developed the microbiology course laid the educational, methodological and scientific foundation for further improvement of the department and achievement of new heights.

Key words: department of microbiology, anniversary, history, staff.

Кафедра микробиологии отмечает 50-летний юбилей. Что кроется за этой фразой? Тысячи прочитанных лекций и проведённых занятий, сотни исследовательских работ со студентами, огромное множество химических и природных веществ, протестированных на противомикробную активность, большие и маленькие научные открытия...

Колыбелью микробиологии как науки в Пермской губернии стал Пермский государственный университет, профессор Здравомыслов В. М. возглавлявший кафедру микробиологии (бактериологии) Пермского государственного университета с 1916 по 1931 год [1]. Владимир Михайлович согласно летописи кафедры микробиологии «был человеком высоко эрудированным, крупным специалистом. Девять лет работал в Париже в Пастеровском институте у И.И. Мечникова и А.М. Безредка».

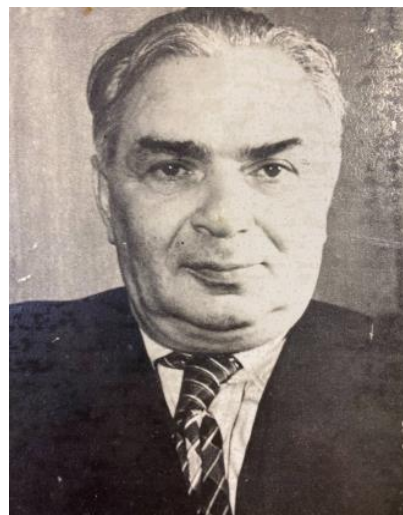
В 1930 году произошло реформирование университета и фармацевтический факультет был прикреплен к Пермскому медицинскому институту, где курс микробиологии возглавлял с 1931 по 1937 гг. профессор Розенгольц Г. П., являясь при этом также директором Пермского бактериологического института [2, 3].

В 1936-1937 гг. фармацевтический факультет преобразован в Пермский государственный фармацевтический институт, где с 1937 по 1941 гг. курсом микробиологии руководила доцент Митрофанова В.И.

С 1941 по 1946 гг. данный курс возглавлял профессор Пшеничнов А. В. – выдающийся советский учёный в области микробиологии и эпидемиологии, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки СССР, Лауреат



Профессор Здравомыслов В.М.



Профессор Розенгольц Г.П.

Государственной (Сталинской) премии СССР, основатель Пермской школы микробиологов [4-6].

В 1925 году он с отличием окончил медицинский факультет Пермского государственного университета (ПГУ). В течение тринадцати лет работал врачом-бактериологом в Нижнем Тагиле. Вернувшись в Пермь, преподавал на кафедре микробиологии ПГУ. В 1937 году защитил докторскую диссертацию, получил звание профессора. В 1938 г. возглавил кафедру микробиологии медицинского института, а через некоторое время также и курс микробиологии в фармацевтическом институте. Одновременно руководил вирусно-рикетсиозным отделом в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток, г. Пермь (в настоящее время - НПО "Биомед", г. Пермь, филиал концерна "Микроген". Инициировал открытие в Перми лаборатории генетики и селекции микробов АН СССР, позднее Отдела экологии и генетики микроорганизмов ИЭРЖ УрО РАН (ныне Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН).

Пшеничнов А. В. разработал оригинальный метод заражения кровососущих насекомых на эпидермомембранах для культивирования риккетсий (рис. 1): метод питания кровососущих насекомых дефибринированной кровью через пленку эпидермиса с целью поддержания их жизнедеятельности или заражения риккетсиями в лабораторных условиях. В 1942 году создал эффективную вакцину для профилактики сыпного тифа. За эти работы в 1946 г. был удостоен звания лауреата Государственной премии. Автор более 200 научных работ. Подготовил 6 докторов и более 50 кандидатов наук.

С 1947 по 1961 гг. курс микробиологии фармацевтического института возглавляла кандидат медицинских наук, доцент Пшеничнова Н.Г. [7]. С 1962 по 1965 гг. курсом заведовал доцент Кожевников Ю.А., продолжавший научные изыскания Пшеничнова А.В. [8].

С 1965 г. курс микробиологии был объединён с курсом ботаники. Юридически главой единой кафедры ботаники и микробиологии стал профессор Глумов Г. А. В 1974 году кафедра,



Профессор Пшеничнов А.В.

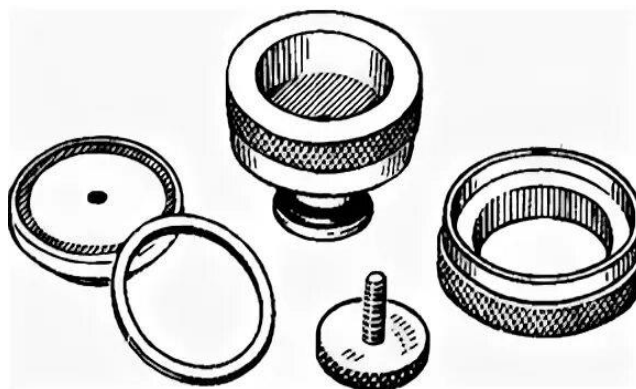


Рис. 1. Приспособление для метода эпидермомембран, разработанное Пшеничновым А.В.



Преподавательский состав кафедры микробиологии: верхний ряд в центре: доцент Кожевников Ю.А.; нижний ряд: доцент Шустов А.Д., зав. кафедрой, доцент Плаксина А.Н., доцент Колеватова Е.А., ассистент Семенова З.Н.

имевшая два курса, была разделена на две самостоятельные кафедры – ботаники и микробиологии. Глумов Г. А. продолжал оставаться заведующим кафедрой ботаники, а новую молодую кафедру микробиологии возглавила и руководила ее работой вплоть до 1996 года кандидат медицинских наук, доцент Плаксина А. Н. Ученица профессора Пшеничнова, она являлась продолжателем традиций Пермских микробиологов, ее научные изыскания посвящены серологической диагностике риккетсиозов. Совмещая заведование кафедрой с работой в должности декана заочного факультета, Апполинария Николаевна много сил и энергии вложила в совершенствование всех разделов работы кафедры.

В 1979 году количество сотрудников кафедры увеличилось за счет присоединения курса гигиены.

Из воспоминаний старшего лаборанта кафедры микробиологии Яковлевой О.С.: «Работа кипела, был творческий подъем. Было много общественной работы, соцсоревнование, учитывалось участие в спортивных соревнованиях, сдача норм ГТО, общественно-полезный труд, выезды на уборку картофеля. Работы было очень много, коллектив был дружный, все работали с большим желанием и высокой отдачей».

С 1996 по 2014 гг. кафедру возглавляла доктор фармацевтических наук, профессор Одегова Т.Ф.

Заведующим кафедрой с 2014 по настоящее время является доктор фармацевтических наук (2022 г.), доцент Новикова В. В., автор более 200 научных публикаций, из которых более 50 в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 15 патентов, 2 монографий и более 50 учебно-методических пособий.

В настоящее время коллектив кафедры представлен заведующим кафедрой д.фарм.н. Новиковой В.В., доцентами Гагариной А.А., к.фарм.н., Рябовой О.В., к.б.н., Дубровиной С.С., к.фарм.н., Ворониной Э.В., к.х.н., Романовой А.В., к.б.н., ассистентом Баландиной А.В., к.б.н., аспирантом Васильевым В.О., старшим лаборантом Майоровой Т.И., лаборантом Неждановой О.М.

На кафедре микробиологии осуществляется обучение по следующим направлениям подготовки: 33.05.01 Фармация (специалитет); 33.02.01 Фармация (СПО); 19.03.01



Состав кафедры микробиологии, 1979 г, нижний ряд слева направо: ассистент Новоселова Г.Н., ассистент Глазачева Л.Е., доцент Воронова П.Н., зав. кафедрой, доцент Плаксина А.Н., доцент Колеватова Е.А.; верхний ряд: лаборант Яковлева О.С., ассистент Пушкарева М.В., лаборант Величко В.С., ассистент Семенова З.Н., лаборант Вихарева Н.В.



Состав кафедры, 2007 г, нижний ряд слева направо: зав. кафедрой, доцент Одегова Т.Ф., старший лаборант Яковлева О.С.; верхний ряд: старший преподаватель Винокурова О.В., доцент Новикова В.В., ассистент Николаева Н.В., лаборант Нежданова О.М., лаборант Баландина А.В., старший преподаватель Дубровина С.С., доцент Воронина Э.В.

Биотехнология (бакалавриат); 18.03.01 Химическая технология (бакалавриат); 33.08.03 Фармацевтическая химия, фармакогнозия (ординатура); 33.08.01 Фармацевтическая технология (ординатура). Разработаны и реализуются 14 рабочих программ дисциплин по данным направлениям подготовки.

Научно-исследовательская работа проводится на базе экспериментальной микробиологической лаборатории ФГБОУ ВО ПГФА, имеющей лицензию на работу с микроорганизмами 3-4 группы патогенности. В проведении научных исследований принимают участие все преподаватели кафедры.

Основным направлением научных исследований кафедры микробиологии является Фармакологический скрининг и доклинические исследования продуктов органического синтеза и природных соединений, включающий следующие фрагменты: Скрининг и поиск веществ, обладающих противомикробной активностью (руководитель д. фарм. н., доц. Новикова В.В.), Актиномицеты, ассоциированные с лекарственными растениями (руководитель к. биол. н. Рябова О.В.). Ежегодно исследуются до 300 новых синтетических и природных соединений на противомикробную активность по отношению к трем тест штаммам микроорганизмов: грамотрицательному – кишечной палочке (*E. coli*) и грамположительному – золотистому стафилококку (*S. aureus*), дрожжевым грибам *C. albicans*. Соединения, проявляющие высокую антимикробную активность, исследуются на расширенный спектр типовых и клинических резистентных штаммов микроорганизмов.

Результаты научных исследований отражаются в статьях, тезисах, в том числе в журналах перечня ВАК и РИНЦ. В течение 2020-2024 г сотрудниками кафедры опубликовано более 120 научных работ, в том числе в рецензируемых изданиях (журналы «Антимикробная химиотерапия», «Химико-фармацевтический журнал», «Разработка и регистрация лекарственных средств», и др.) более 40 статей. Получено 9 патентов на изобретение. Сотрудники кафедры участвуют в научно-практических конференциях, Международных конгрессах и симпозиумах. Результаты научных исследований используются в учебном процессе и в практическом здравоохранении.

На кафедре работает студенческое научное общество, в котором занимается ежегодно 10-12 студентов по тематике НИР кафедры. По результатам научных исследований ежегодно выполняется 4-5 научно-исследовательских работ, публикуется 6-8 печатных работ, готовятся 7-8 докладов на студенческую научную конференцию.

Сегодня кафедру микробиологии представляет активный трудоспособный коллектив профессионалов, который чтит традиции кафедры, заложенные нашими предшественниками, и готов к новым вызовам и дальнейшему развитию.

Список литературы

1. Здравомыслов, Владимир Михайлович // Свободная энциклопедия Википедия. Режим доступа:
https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D1%81%D0%BC%D1%8B%D1%81%D0%BB%D0%BE%D0%B2,%D0%92%D0%BB%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%80_%D0%9C%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87 (дата обращения 28.10.2024)
2. Гладышев В. Ф. Оправдать свое существование на земле // Годы террора : Книга памяти жертв политических репрессий. – Пермь : Издат. дом «Типография купца Тарасова», 2010. – Ч. 6, т. 2. – С. 142-153.
3. Труды Пермского института микробиологии и эпидемиологии. – Т.1. – Вып.1. – 1934.
4. Пшеничнов, Алексей Васильевич // Свободная энциклопедия Википедия. Режим доступа:
https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B2,%D0%90%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B5%D0%B9_%D0%92%D0%B0%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87 (дата обращения 28.10.2024)
5. Архив ФГБОУ ВО ПГФА. Личное дело Пшеничнова А.В. №4594.

-
6. Пантюхина А.Н., Шпынов С.Н., Белоусова Л. С., Тарасевич И.В. Исторические аспекты разработки и применения вакцин против эпидемического сыпного тифа (материалы для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. №1 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoricheskie-aspekty-razrabotki-i-primeneniya-vaktsin-protiv-epidemicheskogo-sypnogo-tifa-materialy-dlya-podgotovki-lektsii> (дата обращения: 21.10.2024).
7. Архив ФГБОУ ВО ПГФА. Личное дело Пшеничновой Н.Р. №4595.
8. Кожевников, Ю. А. Метод эпидермомембран в экспериментальной работе с блохами [Текст] : Автореферат дис. на соискание учен. степени кандидата биол. наук. - Молотов : [б. и.], 1956.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА И АНАЛИЗА НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 615.212 : 577.151.042 : 544.183.26 : 547.583.5 : 303.723.032.2

Андрюков К.В.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ В ПОСТРОЕНИИ МОДЕЛИ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ 2 В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Проведено построение модели виртуального скрининга производных антралиловой кислоты на противовоспалительную активность (ПВА), с использованием коррелируемой с ПВА энергии молекулярного докинга по ИЛ-2 и квантово-химических расчётов, проведённых программой Gaussian 03. Наибольшее значение коэффициента корреляции прогнозируемых значений $Be_{IL-2\text{ ПВА}}$ с экспериментальными значениями ПВА, равное 0,856, получено для модели, основанной на уравнении 1 ($Be_{IL-2\text{ ПВА расщ. 1}} = 0,286 + 3,349 \times O(E) - 0,054 \times C + 0,016 \times H(\text{pot}) - 3,170 \times N(|q|) - 0,040 \times M \text{ vol.} - 0,073 \times O(\text{pot}); R = 0,779; F = 3,87; S = 0,787; p = 0,015; N = 22$).

Ключевые слова: антралиловая, скрининг, интерлейкин, противовоспалительная активность.

Abstract

A model of virtual screening of anthranilic acid derivatives for anti-inflammatory activity (AIA) was constructed using the AIA -correlated energy of molecular docking according to IL-2 and quantum chemical calculations carried out by the Gaussian 03 program. The highest correlation coefficient of the predicted values of $Be_{IL-2\text{ AIA}}$ with experimental values of AIA, equal to 0,856, was obtained for a model based on equation 1 ($Be_{IL-2\text{ AIA calculation 1}} = 0,286 + 3,349 \times O(E) - 0,054 \times C + 0,016 \times H(\text{pot}) - 3,170 \times N(|q|) - 0,040 \times M \text{ vol.} - 0,073 \times O(\text{pot}); R = 0,779; F = 3,87; S = 0,787; p = 0,015; N = 22$).

Key words: anthranilic, screening, interleukin, anti-inflammatory activity.

Введение

Биологические эффекты малых молекул в организме являются результатом благоприятных взаимодействий между молекулами и их целевыми белками, в оценке этого взаимодействия используется метод молекулярного докинга. В ранее опубликованной работе, основанной на корреляционном моделировании дескриптора противовоспалительной активности (ПВА), проведён отбор энергий докинга по интерлейкину 2 (ИЛ-2) [1].

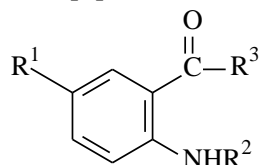
Цель работы – построение модели виртуального скрининга производных антралиловой кислоты на ПВА, с использованием коррелируемой с ПВА энергии молекулярного докинга по ИЛ-2 и квантово-химических расчётов.

Материалы и методы

Множественный линейный регрессионный анализ проведен с применением Microsoft Excel 2007 и пакета Statistica 10. Молекулярная стыковка в отношении интерлейкина 2 изучена при помощи программы Autodock 4. Модель биомолекулы ИЛ-2 (PDB ID code: 1m48 [2]). Квантово-химические расчёты проведены программой Gaussian 03.

Результаты и обсуждение

Для построения модели виртуального скрининга, проведён множественный линейный регрессионный анализ зависимости коррелируемой энергии молекулярного докинга ($Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$) анализируемого ряда производных антраниловой кислоты: амиды и гидразиды *N*-ароилантраниловых кислот (22 соединения) **I – XXII**, от квантово-химических дескрипторов. Расчёт значений $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$ по результатам молекулярного докинга в отношении ИЛ-2, приведён в ранее опубликованной работе [1].



$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**I**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHC}_6\text{H}_{11}$ (циклогексил) (**II**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**III**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**IV**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNHCOCH}_2\text{Cl}$ (**V**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**VI**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**VII**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_3$ (**VIII**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO 3, 4, 5-(OCH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**IX**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**X**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**XI**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**XII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XIII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XIV**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNH}_2$ (**XV**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO 4-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**XVI**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**XVII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 4-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NHC}_6\text{H}_5$ (**XVIII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XIX**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{NHCH}_3$ (**XX**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**XXI**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XXII**).

С целью установления зависимости между $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$ и структурой, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с помощью программы Statistica 10, в ходе которого было использовано 16 квантово-химических дескрипторов, характеризующих электронные свойства исследуемых соединений: суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\text{pot})$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и водорода ($\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma H(E)$, $\Sigma C(\text{pot})$, $\Sigma O(\text{pot})$, $\Sigma N(\text{pot})$, $\Sigma H(\text{pot})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$, $\Sigma N(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$); термодинамические (полная тепловая энергия (E), энтропия (S) и молярная теплоемкость (C_v)) и объём молекулы (молекулярный объём ($M \text{ vol}$)).

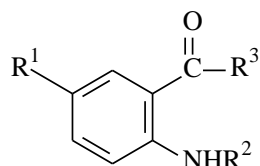
Всего было сгенерировано свыше 20 уравнений регрессии, из которых были отобраны два наиболее значимых уравнения (табл.).

Таблица

Уравнения регрессии зависимости $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$ от квантово-химических дескрипторов

№	Уравнение регрессии	R	F	S	p	N
1.	$Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}} \text{ расч. 1} = 0,286 + 3,349 \times \Sigma O(E) - 0,054 \times C_v + 0,016 \times \Sigma H(\text{pot}) - 3,170 \times \Sigma N(q) - 0,040 \times M \text{ vol} - 0,073 \times \Sigma O(\text{pot})$	0,779	3,87	0,787	0,0150	22
2.	$Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}} \text{ расч. 2} = 0,605 + 1,977 \times \Sigma O(E) - 0,037 \times M \text{ vol} + 0,015 \times \Sigma H(\text{pot}) - 2,997 \times \Sigma N(q) - 0,063 \times C_v$	0,775	4,82	0,768	0,0070	22

Проведена проверка полученных двух регрессионных уравнений, прогнозированием $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$, на независимой выборке из 6 соединений.



$R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-COONHC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XXIII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHCH}_3$ (**XXIV**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNHCO 2-фурил}$ (**XXV**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 2-фурил}$, $R^3 = \text{NHNHCO 2-COONHC}_6\text{H}_4$ (**XXVI**); $R^1 = \text{I}$, $R^2 = \text{CO C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**XXVII**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{CO 4-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{NH}_2$ (**XXVIII**).

Выполнена оценка прогнозирования $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$, с использованием коэффициента корреляции прогнозируемых значений $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}_{\text{расч. 1-3}}}$ с экспериментальными $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$, полученными программой Autodock 4 ($R_{\text{прогн.}}$). Наибольшее значение коэффициента корреляции ($R_{\text{прогн.}} = 0,941$) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{\text{прогн.}} = 1,12$) получено для уравнения 1.

Проведена оценка найденной модели, на возможность использования для проведения виртуального скрининга, соединений ряда производных антралиловой кислоты на ПВА. Оценку проводили корреляционным анализом, прогнозируемых значений $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}}$ с экспериментальными значениями ПВА, определёнными на модели каррагенинового отёка в % [3]:

$$\text{ПВА}_{\text{эксп.}} = -27,52 \times \text{Ве}_{\text{ИЛ-2 ПВА}_{\text{расч. 1-3}}} - 92,54; R_{\text{прогн.}} = 0,856.$$

Выводы

Полученные результаты проверки на независимой выборке из 6 веществ, позволяют сделать вывод, о перспективности использования модели прогнозирования $Ve_{\text{ИЛ-2 ПВА}_{\text{расч. 1}}}$, основанной на квантово-химических расчётах, для виртуального скрининга производных антралиловой кислоты на ПВА.

Список литературы:

1. Андрюков К. В. Корреляционное моделирование дескриптора противовоспалительной активности с использованием молекулярного докинга по интерлейкину 2 в ряду амидов и гидразидов N-ароилантралиловых кислот в оценке биологической мишени / К. В. Андрюков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2024. – № 8. – С. 68 - 72. DOI: 10.17513/mjpf.13651.

2. Binding of small molecules to an adaptive protein-protein interface / M. R. Arkin, M. Randal, W. L. DeLano [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100 (4). – P. 1603 - 1608.

3. Андрюков К. В. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N- ароилзамещенных галоген(H) антралиловых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Химико- фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 29-32. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-29-32.

УДК 615.322

Бомбела Т.В., Меланина Ю.В., Лужанин В.Г.

РАЗРАБОТКА ТСХ-МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ГАЛЕГИ ВОСТОЧНОЙ (GALEGA ORIENTALIS LAM.)

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Разработана методика идентификации травы галеги восточной при помощи тонкослойной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовали хроматографические пластинки «TLC Silica gel F₂₅₄», подвижная фаза толуол-этилацетат-муравьиная кислота-вода (10:20:5:2), расстояние подвижной фазы 7,5-8 см, количество наносимого образца – 20 мкл. В качестве маркеров выбраны хлорогеновая кислота и лютеолин, приведен регламент описания хроматографических зон при длине волны 254 и 365 нм.

Ключевые слова: галега восточная, идентификация, фенольные соединения, определение подлинности, хроматография в тонком слое сорбента

Abstract

The method of identification of the herb *Galega orientalis* by thin-layer chromatography was developed. The chromatographic plates "TLC Silica gel F254" were used as stationary phase, the mobile phase was toluene-ethyl acetate-formic acid-water (10:20:5:2), the distance of the mobile phase was 7,5-8 cm, the amount of applied sample was 20 µl. Chlorogenic acid and luteolin were chosen as markers and the regulations for the description of the chromatographic zones at wavelengths of 254 and 365 nm are given.

Key words: *Galega orientalis*, identification, phenolic compounds, authentication, thin layer sorbent chromatography

Введение

Растения семейства *Fabacea* - бобовые являются перспективной группой культур, экологическая и экономическая функция которых имеет большое значение в сельском хозяйстве [9]. Представители этого семейства используются в официальной медицине – донник лекарственный, термопсис ланцетный, кассия остролистная, солодка голая, стальник полевой [3]. В народной медицине применяется значительно большее число видов, в том числе и растения рода галега *Galega* L. [6]. Род представлен восемью видами, из них наибольшую ценность имеет два вида – галега восточная (*Galega orientalis* Lam.) и галега лекарственная (*Galega officinalis* L.). В эксперименте доказано сахароснижающее действие данных растений, однако наиболее перспективным видом является *G. orientalis*, т.к. она почти не содержит алкалоидов [5,8]. Кроме того, г. восточная относится к инвазивным видам, во вторичном ареале имеет большой габитус, формирует обширные одновидовые заросли, что характеризует ее высокий ресурсный потенциал [7]. Исходя из сказанного, дикорастущий вид *G. orientalis* является перспективным для внедрения в медицинскую практику, а разработка методик стандартизации лекарственного сырья актуальной задачей.

Статья посвящена одному из начальных этапов исследования, а именно выбору оптимальных условий проведения ТСХ анализа травы галеги восточной.

Материалы и методы

Объект исследования. Трава г. восточной, заготовленная в период цветения в Кировской области в 2023 году, высушенная воздушно-теневым способом.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г измельченного сырья добавляют 10 мл этанола (70%), кипятят 10 минут, охлаждают и фильтруют.

Неподвижная фаза. Для ТСХ анализа использовали хроматографические пластинки «TLC Silica gel F₂₅₄» (Германия), «Silufol UV 254» (Чехия), «Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ» (Россия).

Подвижная фаза. Использовали различные системы растворителей [1,4]:

1. толуол-этилацетат-муравьиная кислота-вода (10:20:5:2)
2. бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2);
3. бутанол-уксусная кислота-вода (6:8:2);
4. этилацетат-толуол-метанол (8:6:1);
5. муравьиная кислота- вода-этилацетат (2:2:16).

Стандартные образцы. Для идентификации использовали доступные аутентичные образцы фенольных соединений (апигенин, кемпферол, лютеолин, дигидрокверцетин, мирицетин, кофейная кислота, галловая кислота, синаповая кислота, хлорогеновая кислота, феруловая кислота).

Детектирование. Пластинки высушивали и опрыскивали 5% спиртовым раствором алюминия хлорида. Пластинку сушили при температуре 100–105°C и просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм (проявление I) и 365 нм (проявление II).

Результаты и обсуждение

Нанесение образца. В ходе первого этапа исследований изучали влияние объема испытуемого раствора. Извлечение наносили с помощью пипетки-дозатора, полосами 8 мм x

2 мм; расстояние между полосами 1 см. При сравнении хроматографических профилей, полученных при нанесении исследуемого раствора в количестве 5, 10, 15, 20 мкл установили, что наиболее подходящим выбран объем нанесения 20 мкл для образца и 2 мкл – для свидетелей.

Расстояние, которое должна пройти подвижная фаза. Сравнили влияние расстояния, которое должна пройти подвижная фаза: 7,5–8 и 10 см. Анализ полученных хроматограмм позволяет утверждать, что для разделения хроматографических зон достаточно расстояния 7,5–8 см.

Выбор неподвижной фазы. Определяли влияние ТСХ-пластинок «TLC Silica gel F₂₅₄» (Германия), «Silufol UV 254» (Чехия) и «Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ» (Россия). При использовании выбранной подвижной фазы на всех использованных ТСХ-пластинках обнаружены близкие хроматографические профили исследуемого образца, однако наиболее четкие границы и интенсивность окраски зон адсорбции установлена для пластинок «TLC Silica gel F₂₅₄».

Выбор подвижной фазы. На этапе выбора оптимальной системы растворителей установлено, что наилучшее разделение БАВ наблюдалось в системе толуол-этилацетат-муравьиная кислота-вода (10:20:5:2) при температуре окружающей среды 25-27°C и времени насыщения хроматографической камеры не менее 30-40 мин.

После того, как фронт растворителя проходил расстояние 8 см от линии старта, пластинку вынимали из камеры, высушивали до удаления следов растворителей под тягой (при комнатной температуре) и просматривали при 254 и 365 нм. При данных условиях на хроматограмме наблюдали, появление от 7 до 10 зон адсорбции (таблица 1, рисунок 1).

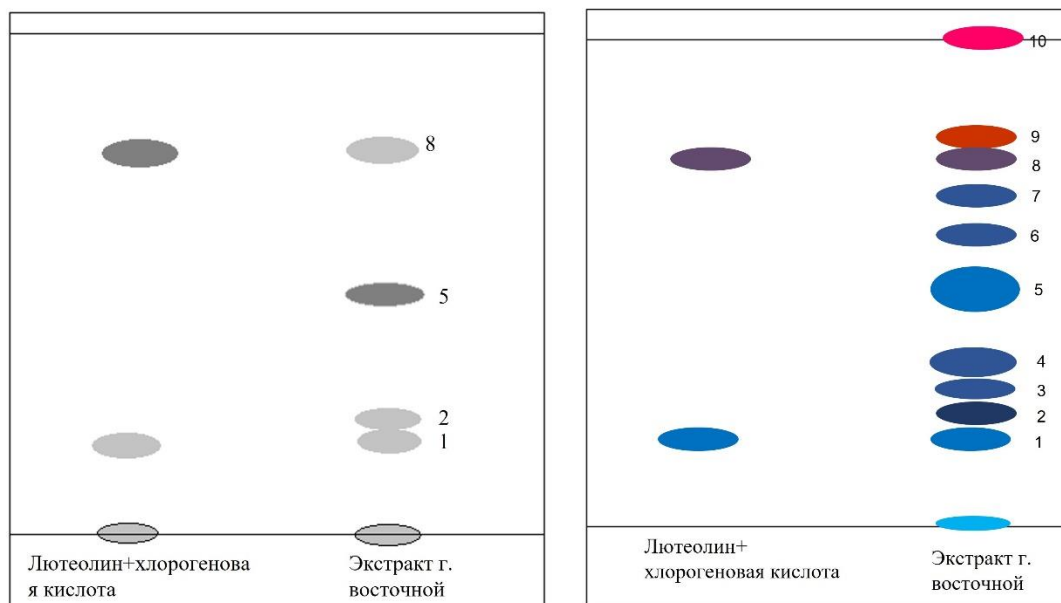
Таблица 1

Хроматографическая характеристика БАВ травы галеги восточной

№ пятна	Rf	Окраска зон адсорбции в УФ-свете			Свидетели	
		254 нм	365 нм	+AlCl ₃	Rf	вещество
1	0,12	светло серая	голубая	--	0,12	Хлорогеновая кислота
2	0,20	серая	тёмно синяя	бледно желтая	--	--
3	0,24	--	синяя	--	--	--
4	0,32	--	синяя	--	--	--
5	0,49	темно серая	ярко синяя	--	--	--
6	0,55	--	синяя	--	--	--
7	0,62	--	синяя	--	--	--
8	0,69	--	бледно розовая	--	--	--
9	0,74	светло серая	фиолетовая	бледно желтая	0,73	Лютеолин
10	0,95	--	ярко красная	--		

После проведения валидационных исследований разработанной методики в качестве маркеров было решено использовать хлорогеновую кислоту и лютеолин расположение зон которых в разработанных хроматографических условиях охватывал практически весь диапазон характерных зон на хроматограммах испытуемых растворов, полученных из галеги восточной.

В результате проведенных исследований различных образцов галеги восточной травы был выбран следующий регламент описания хроматографических зон при проведении идентификации сырья методом ТСХ (схема 1).



I

II

Рисунок 1. Хроматограмма экстракта травы галеги восточной при 254 нм (I) и 365 нм (II)

Проявление I:

Верхняя часть пластинки	
Раствор сравнения	Испытуемый раствор
Лютеолин: серая зона	светло серая зона интенсивная серая зона
Хлорогеновая кислота: серая зона	серая зона светло серая зона

Проявление II:

Верхняя часть пластинки	
Раствор сравнения	Испытуемый раствор
Лютеолин: темно фиолетовая зона	фиолетовая флуоресцирующая зона, которая перекрывается красной флуоресцирующей зоной синяя флуоресцирующая зона синяя флуоресцирующая зона ярко синее синяя флуоресцирующая зона синяя флуоресцирующая зона тёмно синее
Хлорогеновая кислота: голубая флуоресцирующая зона	голубая флуоресцирующая зона

Схема 1. Хроматографический профиль для идентификации травы галеги восточной

Проявление I: на хроматограмме раствора сравнения в нижней части должна проявляться серая зона (хлорогеновая кислота), в верхней части – серая зона (лютеолин). На

хроматограмме испытуемого раствора выше зоны, соответствующей хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения, должна проявляться серая зона. В средней части хроматограммы должны проявляться серая зона интенсивно окрашенная. В верхней части хроматограммы испытуемого раствора на уровне зоны, соответствующей лютеолину на хроматограмме раствора сравнения, должна проявляться светло серая зона. На хроматограмме испытуемого раствора могут проявляться и другие зоны.

Проявление II: на хроматограмме раствора сравнения в нижней части должна проявляться голубая флуоресцирующая зона (хлорогеновая кислота), в верхней части – темно фиолетовая зона (лютеолин). На хроматограмме испытуемого раствора выше зоны, соответствующей хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения, должна проявляться темно синяя флуоресцирующая зона, выше нее, в порядке возрастания Rf в средней части, должны проявляться интенсивная ярко синяя флуоресцирующая зона. На уровне зоны лютеолина должна проявляться фиолетовая флуоресцирующая зона, которая перекрывается красной флуоресцирующей зоной. На хроматограмме испытуемого раствора могут проявляться и другие зоны.

Заключение

Изучены хроматографические условия проведения ТСХ анализа для идентификации травы галеги восточной. Разработанная методика предложена для включения в НД на новый вид лекарственного растительного сырья. Проведен анализ различных образцов галеги восточной в условиях разработанной методики.

Список литературы

1. Бакун, А.С. Определение биологически активных соединений в траве галеги лекарственной (*Galega officinalis* L.) методом тонкослойной хроматографии / А.С. Бакун, Н.С. Гурина // Новые горизонты - 2023: сборник материалов X Белорусско-Китайского молодежного инновационного форума, 9-10 ноября 2023 года / Белорусский национальный технический университет. – Минск: БНТУ, 2023. – Т. 1. – С. 149-151.
2. Изучение компонентного состава надземной части галеги восточной (*Galega orientalis*) / Т.В. Бомбела, О.А. Кроткова, А.К. Уэйли [и др.] // V Гаммермановские чтения : Сборник научных трудов по материалам научно-методической конференции, Пермь, 09–10 ноября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2023. – С. 48-51.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIV издание, Том II. – М.: «Медицина», 2018.
4. Вишняков Е.В. Синтез, установление структуры и скрининговая оценка биологической активности комплексов металлов с фенольными соединениями растительного происхождения: дис. канд. фарм. наук: 3.4.2.. - СПб., 2024. - 145 с.
5. Османова Н.А. Фармакогностическое изучение травы галеги лекарственной и галеги восточной: автореф. ... канд. фарм. наук: 3.4.2.. – СПб, 2003. – 23 с.
6. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3. Семейства *Fabaceae* – *Apiaceae*/ Отв.ред. А.Л. Буданцев. – СПб; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010 – 601с.
7. Шелепова О. В., Куклина А. Г., Виноградова Ю. К. Перспективы использования в фитотерапии некоторых инвазионных видов семейства Бобовые //Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – №. 114. – С. 415-430.
8. Shymanska, O., Vergun, O., Rakhmetov, D., & Brindza, J. (2018). Antiradical activity of plant extracts of *Galega officinalis* L. and *G. orientalis* Lam. *Plant Introduction*, 78, 12-19.
9. Shymanska O., Vergun, O., Rakhmetov D., Brindza J., Ivanišová E. A total content of phenolic compounds in the ethanol extracts of *Galega officinalis* L. and *G. orientalis* Lam. // Abstract. Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality. – 2018. – Vol. – 2. – P. 140–145.

УДК 615.322

Бомбела Т.В., Якушина К.Е., Лужанин В.Г.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *HERACLEUM SOSNOWSKYI* MANDEN.

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Хроматографией в тонком слое сорбента изучен компонентный состав биологически активных веществ травы *Heraculum sosnowskyi*. В исследуемом образце установлены кумарины, фуранокумарины, флавоноиды, хлорофиллы и каротиноиды. Шесть веществ в сравнении с аутентичными образцами идентифицированы как ангелицин, псорален, бергаптен, умбеллиферон, хлорофилл а и каротин.

Ключевые слова: *Heracleum sosnowskyi*, хроматография в тонком слое, фуранокумарины, флавоноиды, пигменты.

Abstract

The component composition of biologically active substances of *Heraculum sosnowskyi* herb was studied by chromatography in a thin layer of sorbent. Coumarins, furocoumarins, flavonoids, chlorophylls and carotenoids were found in the studied sample. Six substances in comparison with authentic samples were identified as angelicin, psoralen, bergapten, umbelliferon, chlorophyll a and carotene.

Keywords: *Heracleum sosnowskyi*, chromatography in a thin layer, furocoumarins, flavonoids, pigments.

Введение

Борщевик Сосновского – *Heracleum sosnowskyi* Manden. (сем. Зонтичные - *Umbeliferae*) с одной стороны является инвазивным видом, ареал которого с каждым годом расширяется в огромных масштабах, в связи с чем требуется вести активное изъятие его из природы; с другой стороны борщевик по многочисленным литературным данным является источником различных биологически активных веществ таких как: сахара, аминокислоты, фурукумарины, дубильные вещества, алкалоиды, микро- и макроэлементы [1,2,5,6]. Богатый химический состав обуславливает широкий спектр биологической активности, установленной в многочисленных экспериментах [3,4]. В настоящее время борщевик рассматривается как перспективный объект для внедрения в медицинскую практику. Однако, в соответствии с современными требованиями, для широкого внедрения и регистрации любого растительного объекта, как лекарственного средства, необходима полноценная фармацевтическая разработка, включающая в себя фитохимический анализ исходного растительного сырья для определения доминирующих групп БАВ, отвечающих за биологическую активность и качество препарата.

Цель работы – исследование компонентного состава биологически активных веществ травы *Heracleum sosnowskyi*.

Материалы и методы

Образец травы *H. sosnowskyi* заготавливали в период плодоношения в Пермском крае близ станции Янычи в конце сентября 2024 года, высушивали воздушно-теневым способом.

Анализ проводили методом одно- и двумерной хроматографии в тонком слое в системах: для *флавоноидов* – этилацетат - гексан - хлороформ - ацетон (2:2:4:2); для *пигментов* – петролейный эфир - этилацетат - бензол - этанол (6:3:1:1); для *фурукумаринов* первое направление (I) - петролейный эфир - этилетат - бензол - этанол (6:3:1:1); второе направление (II) – бензол - этилацетат – гексан (1:1:1). На хроматографические пластинки «TLC Silica gel F₂₅₄» (Германия) наносили испытуемый раствор, полученный: для *фенольных соединений* экстракцией сырья на водяной бане 70% этиловым спиртом в соотношении 1:10 в течении 10 минут; для *пигментов* растиранием в ступке 1,0 сырья с ацетоном в присутствии стеклянного песка и кальция карбоната до обесцвечивания сырья. Для идентификации

веществ хроматограммы просматривали в УФ свете при длине волны 254 и 365 нм, до и после обработки хромогенными реактивами: для флавоноидов – 5% спиртовый раствор хлорида алюминия, для пигментов - 10% спиртовый раствор фосфорно-молибденовой кислоты; для фурукумаринов – 10% спиртовый раствор гидроксида натрия.

Значение R_f рассчитывали для каждого вещества (среднее значение для 5-10 повторностей). Для идентификации использовали доступные аутентичные образцы: хлорогеновая кислота, галловая кислота, кофейная кислота, феруловая кислота, синаповая кислота, лютеолин, мирецетин, апигенин, кемпферол, дигидрокверцетин, β -каротин ангелицин, умбеллиферон, пимпенеллин, хлорофилл а).

Результаты и обсуждение

Проведенное хроматографическое исследование показало, что компонентный состав травы *H. sosnowskyi* разнообразен и представлен более чем 20 веществами. Соединения флюоресцируют в УФ свете от фиолетового до темно фиолетового, от розового до ярко красного, а так же от голубого до ярко синего цвета (таблица 1).

Таблица 1

Компонентный состав и хроматографическая характеристика биологически активных веществ *Heracleum sosnowskyi*

№	R _f в системе:		Окраска		Свидетели		
1. Флавоноиды							
Зона	ЭТ-Г-ХЛ-АЦ (2:2:4:2)		УФ	УФ + AlCl ₃	R _f	Окраска в УФ	вещество
1	0,06		фиолетовая	желтая	---	---	---
2	0,12		голубая	---	---	---	---
3	0,21		фиолетовая	ярко желтая	---	---	---
4	0,27		синяя	---	---	---	---
5	0,44		---	желтая	---	---	---
2. Пигменты							
Зона	ПЭ-ЭА-Б-ЭТ (6:3:1:1)		УФ	Р-р фосфорно-молибденовой к-ты	R _f	Окраска в УФ	вещество
1	0,14		бледно розовая	---	---	---	---
2	0,25		бледно розовая	---	---	---	---
3	0,30		ярко красная	---	---	---	---
4	0,35		бледно розовая	---	---	---	---
5	0,70		---	синяя	---	---	---
6	0,73		красная	---	---	---	---
7	0,78		---	синяя	---	---	---
8	0,82		ярко красная	---	---	---	---
9	0,86		ярко красная	---	0,85	ярко красная	хлорофилл а
10	0,97		---	синяя	0,98	---	β -каротин
3. Кумарины и фуранокумарины							
Зона	I	II	УФ 254 нм	УФ+NaOH	R _f	Окраска в УФ	вещество
1	0,04	0,05	синяя	ярко голубая	---	---	---
2	0,11	0,05	бледно голубая	голубая	---	---	---
3	0,47	0,18	синяя	ярко голубая	---	---	---
4	0,59	0,41	голубая	ярко голубая	0,43	голубая	умбеллиферон
5	0,65	0,54	голубая	ярко голубая	---	---	---
6	0,67	0,63	бледно зеленая	желто-зеленая	0,64	бледно зеленая	ангелицин
7	0,68	0,67	бледно зеленая	желто-зеленая	0,69	бледно зеленая	псорален
8	0,77	0,71	голубая	ярко голубая	0,73	голубая	бергиптен
9	0,83	0,85	голубая	ярко голубая	---	---	---

Компонентный состав флавоноидов в изученном образце *H. sosnowskyi* представлен не более чем тремя веществами. После обработки хроматограмм хлоридом алюминия вещества со значение $R_f = 0,06; 0,21; 0,44$ приобретают желтое окрашивание различной

интенсивности, что характерно для флавоноидов. В сравнении с имеющимися аутентичными образцами, данные вещества идентифицировать не удалось.

Компонентный состав пигментов в изученном образце *H. sosnowskyi* разнообразен и представлен 10 веществами. По окраске в УФ и видимом свете установленные вещества разделены на две группы: 2.1 – хлорофиллы, вещества с окраской в УФ свете от розовой до ярко красной; 2.2 – каротиноиды, вещества, при обработке раствором фосфорно-молибденовой кислоты, имеющие синюю окраску в видимом свете. Вещества 9 ($R_f = 0,86$) и 10 ($R_f = 0,97$) в сравнении с аутентичными образцами (по значению R_f и методом добавки в извлечение) определены как *хлорофилл а* и *каротин*, соответственно.

Комплекс кумаринов и фурукумаринов представлен девятью веществами, которые флюоресцируют в УФ свете от голубого до ярко синего цвета (рисунок 1). Четыре вещества идентифицированы в сравнении с аутентичными образцами (по значению R_f и методом добавки в извлечение). Вещество 4 ($R_f = 0,59/0,41$) определено как умбеллиферон. Ряд исследователей считают, что умбеллиферон является предшественником фуранокумаринов. В гликозилированной форме он транспортируется в листьях к местам синтеза фуранокумаринов. Здесь он дегликозилируется, и в зависимости от пренилированного положения – 6 или 8 синтезируются фуранокумарины линейной или угловой формы [7]. В исследуемом образце среди идентифицированных веществ установлены фуранокумарины как линейной, так и угловой структуры. Вещества 7 ($R_f = 0,68/0,67$) и 8 ($R_f = 0,77/0,71$) идентифицированные как псорален и бергаптен, соответственно, характеризуются линейной структурой молекулы, а вещества 6 ($R_f = 0,67/0,63$) установлено как ангелицин, который имеет угловую структуру молекулы.

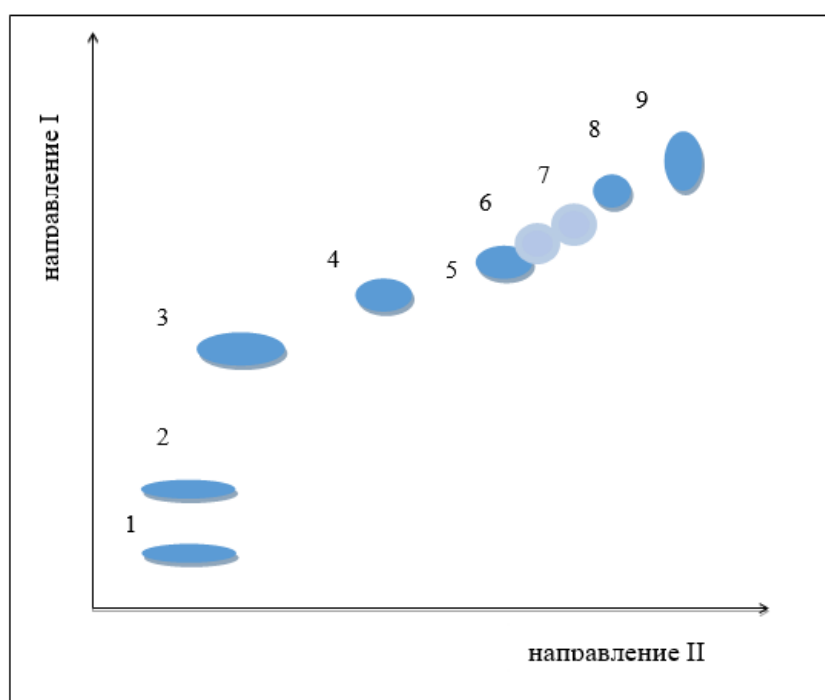


Рисунок 1. Схема хроматографического разделения биологически активных веществ *Heracleum sosnowskyi*

Заключение

Таким образом, изучен компонентный состав травы *H. sosnowskyi* методом ТСХ. Установлено, что в исследуемом образце присутствуют кумарины, фуранокумарины, флавоноиды и пигменты. Шесть веществ в сравнении с аутентичными образцами (по значению R_f и методом добавки в извлечение) определены как ангелицин, псорален,

бергаптен, умбеллиферон, хлорофилл а и каротин. Подобранные оптимальные условия хроматографирования, позволяющие провести разделение и определение исследуемых веществ, могут быть взяты за основу при разработке раздела «Определение основных групп БАВ» нормативного документа.

Список литературы

1. Ламан Н.А., Копылова Н.А. Природные фурукумарины как фотосенсибилизаторы и перспективные компоненты лекарственных препаратов // Ботаника (исследования): Сборник научных трудов. Выпуск 45/Ин-т эксперимент. бот. НАН Беларуси. – Минск: 2016.–446 с. ISSN 2221-9927. 2016. С. 209.
2. Ламан Н.А., Копылова Н.А., Прохоров В.Н. Борщевик Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden) как перспективный источник биологически активных соединений 2018.С. 41–42.
3. Михайловна Ч.Д. Биологическая активность борщевиков // ТМЖ. 2013. №2 (52). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-aktivnost-borschevikov> (дата обращения: 15.11.2024).
4. Рябчинская Т.А., Яковлева Л.Л., Бобрешова И.Ю. Перспективы разработки биоцидного препарата на основе биологически активных веществ из борщевика Сосновского // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. 2023. Т. 16, № 3(78). С. 69–86.
5. Ткаченко, К.Г., Краснов А. А. Борщевик Сосновского: экологическая проблема или сельскохозяйственная культура будущего? (Обзор) // Бюллетень Ботанического сада-института ДВО РАН. – 2018. – № 20. – С. 1-22.
6. Шеплякова, В.Э. Групповой состав и фенольные соединения листьев борщевика Сосновского // Проблемы и перспективы устойчивого развития промышленности в XXI веке: от теории к практике : Материалы студенческой конференции, Санкт-Петербург, 22 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова, 2021. – С. 106-109.
7. Shtratnikova V.Y. Furanocoumarins: History of Research, Diversity, Synthesis, Physiological Role in the Plant, and Medical Application // Fiziologija rastenij. – 2023. – Т. 70. – №. 7. – С. 715-735.

УДК: 615.012.1

Бочев А.В.¹, Бибик Е.Ю.¹, Кривоколыско С.Г.²

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ВИРТУАЛЬНЫЙ БИОСКРИНИНГ ПАРАМЕТРОВ АДМЕТ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

¹ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, г. Луганск

²ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», г. Луганск

Аннотация

В статье рассматриваются особенности синтеза новых гетероциклических соединений 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, потенциально обладающих анальгетической, жаропонижающей и антиэкссудативной активностью. Исследуемые образцы были подвергнуты виртуальному скринингу токсикологических и фармакокинетических параметров с помощью современных сервисов компьютерного прогнозирования.

Ключевые слова: скрининг, токсичность, производные цианотиоацетамида, 3-циано-1,4-дигидропиридины.

Abstract

The article discusses the features of the synthesis of new heterocyclic compounds of 3-cyano-1,4-dihydropyridine, cyanothioacetamide derivatives, potentially possessing analgesic, antipyretic and antiexudative activity. The studied samples were subjected to virtual screening of toxicological and pharmacokinetic parameters using modern computer prediction services.

Key words: screening, toxicity, cyanothioacetamide derivatives, 3-cyano-1,4-dihydropyridines.

Введение

Одним из важнейших этапов доклинических исследований потенциальных лекарственных средств является изучение их безопасности, и неудовлетворительные результаты такого рода исследований могут привести к невозможности дальнейшей разработки препарата.

Ограничения к применению существующих лекарств, обладающих болеутоляющими, жаропонижающими и противовоспалительными свойствами, заключаются в проявлении выраженных нежелательных реакций, которые несут значительную угрозу здоровью и жизни человека. Современные классы анальгетиков и противовоспалительных препаратов, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды, эффективны, но имеют значительные побочные эффекты, включая проблемы с желудочно-кишечным трактом (НПВП), привыкание и толерантность к опиоидам, а также длительное подавление иммунитета (стероиды) [1, 2]. Перспективами разработки новых безопасных лекарственных препаратов, являются новые терапевтические стратегии и пути воздействия лекарств.

Цианотиоацетамид является универсальным полифункциональным реагентом с большими синтетическими возможностями. Молекула ЦТА – важнейший и доступный исходный реагент для синтеза различных гетероциклических соединений, функционально замещенных пиранов, тиопиранов, пиридинов, тиофенов, пирролов, хинолинов, изохинолинов, пиримидинов, тиенопирролов, пиразолопиридинов, пиридотиенопиримидинов и пиримидотиенодиазининов и др [3]. Особенности их синтеза и эксперименты по изучению их биологической активности *in silico* и *in vivo* описаны во многих литературных источниках. Примерами таких соединений могут служить 3-циано-1,4-дигидропиридины, производные цианотиоацетамида, потенциально обладающие анальгетической, жаропонижающей и антиэкссудативной активностью, которые были подвергнуты предикторному анализу токсикологических и фармакокинетических параметров с использованием компьютерных онлайн-ресурсов.

Материалы и методы

Для предикторного анализа возможных биологических мишеней были отобраны 5 перспективных образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида с лабораторными шифрами **mar-137**, **mar-003**, **mar-013**, **mar-019** и **mar-021**. Опытные образцы были синтезированы сотрудниками научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» на базе Луганского государственного университета имени Владимира Даля под руководством доктора химических наук, проф. Кривоколыско С.Г. Синтез экспериментальных образцов основан на последовательном взаимодействии ЦТА с фурфуролом и этил 4-(3-оксобутанамидо)бензоатом в присутствии избытка *N*-метилморфолина в условиях реакции Михаэля. Конденсация вышеуказанных веществ приводит к образованию 6-метил-4-(фуран-2-ил)-3-циано-5-((4-(этоксикарбонил)фенил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-тиолата *N*-метилморфолина **1**. Последующее введение в реакцию галогенпроизводного замещенного ацетанилида приводит к образованию этил 4-(2-метил-6-((2-оксо-2-фенилэтил)тио-4-(фуран-2-ил)-5-циано-)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензоатов **2a-e** с высокими выходами (*рис. 1*).

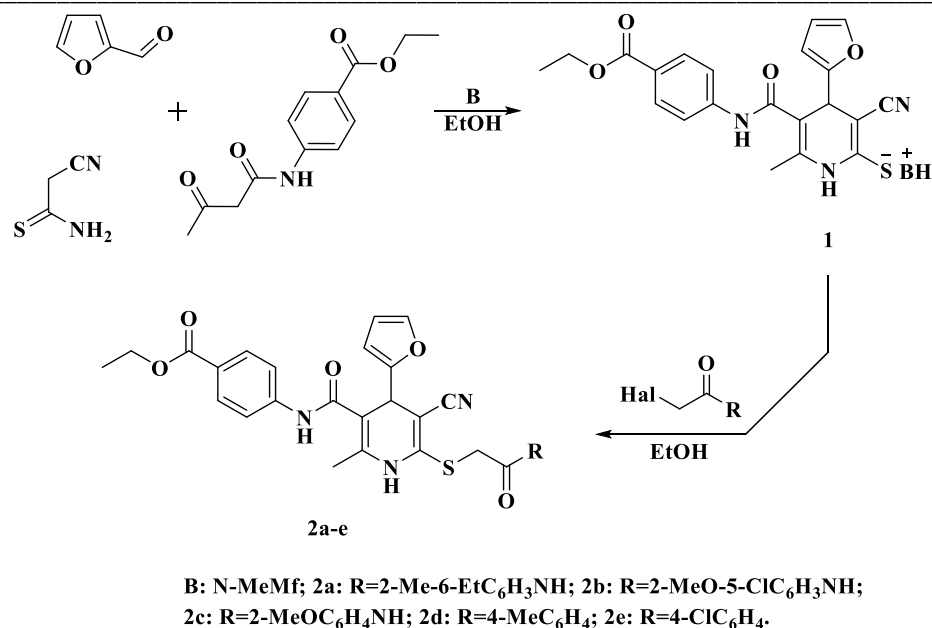


Рис.1. Синтез изучаемых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида с шифрами mar-137 (2d), mar-003 (2e), mar-013 (2b), mar-019 (2c) и mar-021 (2a).

Анализ токсичности и риска побочных эффектов с использованием сервиса ProTox 3.0 – Prediction of toxicity of chemicals, который включает молекулярное сходство, фармакофоры, склонность к фрагментам и модели машинного обучения для прогнозирования различных конечных точек токсичности; таких как острая токсичность, гепатотоксичность, цитотоксичность, канцерогенность, мутагенность, иммунотоксичность и целевые показатели токсичности [4].

Скрининг параметров ADMET (Absorbtion, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовался веб-сервер SwissADME [5].

Для описания состава и химической структуры молекул изучаемых веществ по системе SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) использовался онлайн-сервис Online SMILES Translator and Structure File Generator by National Cancer Institute.

Результаты и обсуждение

Результаты по оценке токсичности исследуемых соединений представлены в *таблице 1*.

Таблица 1.

Предикторный анализ токсичности исследуемых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида с использованием веб-ресурса ProTox 3.0

Шифр, название IUPAC	Цель	Прогноз	Вероятность
mar-137 ethyl 4-(5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-6-((2-oxo-2-(p-tolyl)ethyl)thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	Гепатотоксичность	Активно	0.55
	Нейротоксичность	Неактивно	0.58
	Нефротоксичность	Активно	0.73
	Респираторная токсичность	Активно	0.72
	Кардиотоксичность	Неактивно	0.65
	Канцерогенность	Неактивно	0.56
	Иммунотоксичность	Неактивно	0.99
	Мутагенность	Неактивно	0.68
	Цитотоксичность	Неактивно	0.69
	ГЭБ	Активно	0.50
	Экотоксичность	Активно	0.54
	Клиническая токсичность	Активно	0.55
	Пищевая токсичность	Неактивно	0.53

mar-003 ethyl 4-(6-((2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)thio)-5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	Гепатотоксичность	Активно	0.55
	Нейротоксичность	Неактивно	0.58
	Нефротоксичность	Активно	0.73
	Респираторная токсичность	Активно	0.72
	Кардиотоксичность	Неактивно	0.65
	Канцерогенность	Неактивно	0.56
	Иммунотоксичность	Неактивно	0.99
	Мутагенность	Неактивно	0.68
	Цитотоксичность	Неактивно	0.69
	ГЭБ	Активно	0.50
	Экотоксичность	Активно	0.54
	Клиническая токсичность	Активно	0.55
	Пищевая токсичность	Неактивно	0.53
mar-021 ethyl 4-(5-cyano-6-((2-((2-ethyl-6-methylphenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	Гепатотоксичность	Неактивно	0.52
	Нейротоксичность	Неактивно	0.57
	Нефротоксичность	Активно	0.71
	Респираторная токсичность	Активно	0.69
	Кардиотоксичность	Неактивно	0.62
	Канцерогенность	Неактивно	0.55
	Иммунотоксичность	Неактивно	0.99
	Мутагенность	Неактивно	0.65
	Цитотоксичность	Неактивно	0.65
	ГЭБ	Неактивно	0.51
	Экотоксичность	Активно	0.56
	Клиническая токсичность	Активно	0.57
	Пищевая токсичность	Неактивно	0.52

Параметры растворимости ($\log S$) для изучаемых образцов, оригинальных производных цианотиоацетамида, а также параметры ADME, такие как гастроинтестинальная абсорбция и возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер, приведены в таблице 2.

Таблица 2.
Прогнозирование физико-химических и фармакокинетических параметров 3-циано-1,4-дигидропиридинов с помощью SwissADME

Соединения		mar-013	mar-137	mar-003	mar-019	mar-021
Параметры ADME	logP Липофильность	4,89	4,32	5,37	5,37	4,37
	logS Растворимость	-6,18	-6,82	-6,88	-5,45	-6,14
	Молекулярная масса	623,12	560,06	578,08	588,67	584,69
	Индекс биодоступности	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
	Проникновение через ГЭБ	-	-	-	-	-
	Всасывание в ЖКТ	low	low	low	low	low

Для всех исследуемых образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов, индекс биодоступности составляет 0,55 что указывает на соответствие правилу Липинского, что говорит о том, что химические соединения, производные цианотиоацетамида, являются перорально активными средствами.

Выводы

В ходе реализованного предикторного компьютерного анализа с использованием ресурса ProTox 3.0, было установлено, что 5 исследуемых образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, не обладают мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами, но могут проявлять гепато- и нефротоксические эффекты при применении для фармакотерапии.

Кроме того, прогнозирование физико-химических и фармакокинетических параметров (ADME) с использованием онлайн-сервиса SwissADME, позволило определить плохую растворимость (logS) оригинальных дигидропиридинов в воде, низкие показатели липофильности (logP), а также высокую биодоступность и пероральную активность.

Список литературы

1. Вельц Н. Ю. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т. 6. – №. 1. – С. 11-18.
2. Дядык А. И., Куглер Т. Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов //Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 12. – С. 94-99.
3. Дяченко В. Д., Дяченко И. В., Ненайденко В. Г. Цианотиоацетамид–полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями //Успехи химии. – 2018. – Т. 87. – №. 1. – С. 1-27.
4. Banerjee P. et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals //Nucleic acids research. – 2018. – Т. 46. – №. W1. – С. W257-W263.
5. Gfeller D. et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules //Nucleic acids research. – 2014. – Т. 42. – №. W1. – С. W32-W38.

УДК 615.012.1

Бузмакова Н.А., Подчерзцева К.В., Роледер П.А., Эл Хилали Лоубна

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ

ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-2(1*H*)-ОНОВ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Осуществлен синтез, скрининг анальгетической и противовоспалительной активности новых 3,4-дизамещенных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(1*H*)-онов. Обнаружены соединения, активность которых сопоставима с используемыми препаратами сравнения.

Ключевые слова: анальгетическая активность, противовоспалительная активность, бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидины

Abstract

The synthesis and screening of analgesic and anti-inflammatory activity of new 3,4-substituted tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-2(1*H*)-ones was carried out. Compounds with activity similar to that of comparison drugs were found.

Key words: analgesic activity, anti-inflammatory activity, benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines

Введение

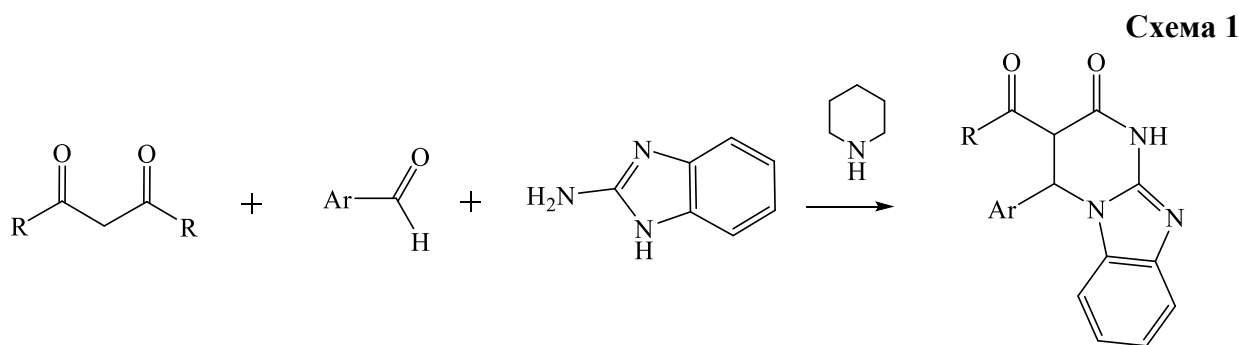
Полициклические гетероциклы являются важными скаффолдами в поиске веществ с высокой фармакологической активностью. Сочетая в себе несколько важнейших фармакофоров, бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидины привлекают внимание ученых-исследователей как потенциальные высокоактивные соединения.

В литературе имеются описания противомикробной [1], нейротропной [2], противовоспалительной [3], цитотоксической [1] активности замещенных имидазо[1,2-*a*]пиримидинов.

Цель данной работы – синтез ранее неизвестных 3,4-дизамещенных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(1*H*)-онов, исследование анальгетической и противовоспалительной активности полученных соединений.

Материалы и методы

Синтез соединений осуществлен реакцией диметил(этил)малоната, ароматических альдегидов и 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амина при кипячении в этаноле в течение 2 часов в присутствии пиперидина.



Получено ранее неизвестных 10 соединений - 3,4-дизамещенных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(1*H*)-онов, строение которых доказано методами ЯМР ¹H- и ЯМР ¹³C спектроскопии.

В спектрах ЯМР ¹H соединений, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют сигналы метокси- или этоксикарбонильных групп, C³H, C⁴H, NH. В ЯМР ¹³C спектрах количество и характер сигналов соответствует предложенной структуре.

Все исследовательские работы с лабораторными животными проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, с соблюдением Правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований, действующих на территории РФ [4].

Исследование анальгетического действия проводилось на половозрелых белых нелинейных мышах обоего пола, массой 20-25 г, по методике «уксусных корчей» [5]. Разрешение этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 5 от 20.05.2024). Уксусную кислоту вводили в виде 0,75%-ного раствора внутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,1 мл на 10г массы животного, подсчет «корчей» производили в течение 20 минут сразу после введения раздражителя. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной кислоты. В контрольной группе животных использовали эквивалентный объем крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использован метамизол натрия (Анальгин, АО «Татхимфармпрепараты», Россия), известное анальгетическое средство, в аналогичной дозе. В контрольную и опытную группы было включено по 6 животных.

Противовоспалительную активность изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина [5]. Исследование проводилось на нелинейных половозрелых крысах обоего пола массой 180-250 г., контрольная и опытные группы включали по 6 животных. Увеличение объема стопы, после введения флогогенного вещества, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 30 минут до введения флогогенного вещества. В контрольной группе животных использовали эквивалентный объем крахмальной слизи. Препаратом сравнения служил нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А., Испания), его вводили внутривентриально в аналогичной дозе.

Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера - Стьюдента. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований полученных соединений обнаружено, что все исследуемые вещества обладают анальгетической активностью, достоверно уменьшая количество «корчей» у экспериментальных животных на 60-80% по сравнению с контрольной группой. Уменьшение альгогенного действия уксусной кислоты при использовании метамизола натрия составило 65,3%. Полученные результаты сопоставимы с результатом препарата сравнения, но не превышают его.

Только у половины исследуемых соединений обнаружено противовоспалительное действие. Процент торможения воспалительной реакции после введения флогогенного агента был более 30% у трех соединений. Этот результат расценивался как положительный. При профилактическом введении нимесулида процент торможения воспалительной реакции составил 48,8%.

Выводы

Осуществлен синтез ранее неизвестных 10 соединений - 3,4-дизамещенных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(1*H*)-онов. Установлено, что данный класс соединений является перспективным для дальнейшего поиска биологически активных соединений с анальгетическим и противовоспалительным действием. Стоит отметить, что наличие в структуре исследуемых соединений метоксикарбонильной группы и электроноакцепторного заместителя в ароматическом фрагменте в 4 положении гетероцикла приводит к увеличению выраженности действия.

Список литературы

1. Rational design, molecular docking and synthesis of novel homopiperazine linked imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives as potent cytotoxic and antimicrobial agents / M. Mantipally, M.R. Gangireddy, R. Gundla, V.N. Badavath, S.R. Mandha, V.C. Maddipati // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Vol. 29, № 16. - P. 2248-2253
2. Синтез, противосудорожная и транквилизирующая активность гидрохлоридов пирано[4',3':4,5]тиено-[3,2-*e*]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов / А. Ш. Оганисян, А. С. Норавян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, А. Г. Акопян // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2007. – Т. 41, № 11. – С. 22-24.
3. Novel Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives as selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Design, synthesis, docking studies, and biological evaluation / M. Bayanati, M. Khoramjouy, M. Faizi, M.A. Movahed, M. Mahboubi-Rabbani, A. Zarghi *Medicinal Chemistry Research*. – 2023. – Vol. 32. – P. 495 – 505
4. Правила надлежащей лабораторной практики: приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации № 199н от 1 апреля 2016 г. – Москва.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012.

УДК 658.562:661.183.1

Гончарова Ю.М.¹, Лыскова Т.Л.²

**АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА
МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, РЕАЛИЗУЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

²ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Минеральные воды включены в перечень товаров, которые реализуются через аптечные организации, что обуславливает фармацевтических специалистов обеспечивать качество и безопасность данной продукции. Цель статьи: провести ситуационный анализ обращения минеральных вод в аптечных организациях. В анкетировании приняли участие 387 фармацевтических специалистов. Анализ показал, что доминирующими факторами при формировании ассортимента минеральных вод являются потребительский спрос (88,9%), производитель (45,5%) и цена (44,4%). Только 25,3% специалистов при заказе минеральных вод учитывают форму выпуска, а такие характеристики, как назначение, степень минерализации, химический состав и область применения, не принимаются во внимание. Исследование выявило необходимость разработки стандартных операционных процедур по обращению минеральных вод в аптечных организациях.

Ключевые слова: минеральные воды, фармацевтические специалисты, аптека, стандартная операционная процедура

Abstract

Mineral waters are included in the list of goods sold through pharmacies, which obliges pharmaceutical specialists to ensure the quality and safety of these products. The purpose of the article: to conduct a situational analysis of the circulation of mineral waters in pharmacies. 387 pharmacists took part in the survey. The analysis showed that the dominant factors in the formation of the assortment of mineral waters are consumer demand (88.9%), manufacturer (45.5%) and price (44.4%). Only 25.3% of specialists take into account the form of release when ordering mineral waters, and such characteristics as purpose, degree of mineralization, chemical composition and area of application are not taken into account. The study revealed the need to develop standard operating procedures for the circulation of mineral waters in pharmacies.

Key words: mineral waters, pharmacists, pharmacy, standard operating procedure

Введение

Важной задачей аптечных организаций (АО) является обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными товарами аптечного ассортимента (ТАА), в том числе минеральными водами (МВ) [1]. Для проведения исследования были определены основные процессы обращения МВ, влияющие на обеспечение их качества: 1) формирование ассортимента; 2) приемочный контроль; 3) хранение; 4) реализация.

Материалы и методы

Изучение основных процессов обращения МВ в АО проводилось методом анкетирования фармацевтических специалистов (ФС). В ходе проведенного исследования было получено 387 анкет. Анкета для ФС составила 27 вопросов. Структура анкеты была разделена на две части. Первая часть – информационная, включила общие вопросы (должность, пол, образование); вторая – основная, вопросы которой направлены на изучение этапов обращения и выявление необходимости в получении дополнительных знаний в области информации о МВ.

Результаты и обсуждение

Анализ социально-демографических характеристик показал, что среди опрошенных респондентов 91,7% составили женщины. При этом 77,3% респондентов с высшим образованием.

фармацевтическим образованием, а 22,7% – имеют среднее профессиональное фармацевтическое образование. Анкетирование позволило установить следующее должностное распределение ФС: заведующие АО – 20,7%, заместители заведующего АО – 2,1%, провизоры – 54,5%, фармацевты – 22,7%

Исследование наличия автоматической системы «Автозаказ» выявило, что в 70,5% АО данная система внедрена и активно используется, при этом в 66,2% организаций питьевые МВ включены в ассортиментную матрицу.

Анализ показателей выявил, что доминирующими факторами при формировании ассортимента питьевых МВ в АО являются - спрос потребителей (88,9%), производитель питьевых МВ (45,5%) и цена (44,4%). При этом, лишь 25,3% специалистов формируют ассортимент, опираясь на форму выпуска (выбор тары, в которой выпускается МВ – стекло, ПЭТ, объем) питьевых МВ, а такие характеристики вод, как назначение, степень минерализации, химический состав, применение – не учитываются. А 88,6% специалистов считают ассортимент питьевых МВ в АО достаточным.

Для обеспечения соблюдения требований к обращению ТАА в АО проводится приемочный контроль, включающий оценку по показателям «Упаковка», «Маркировка», «Описание»[1]. Данная процедура прописывается в СОП.[1] Нами было установлено, что 58,6% специалистов руководствуются СОП приемочного контроля на все ТАА, 45,5% - СОП приемочного контроля на МВ, при этом в 13,1% - документ отсутствовал.

Анализ мероприятий, проводимых при приемочном контроле выявил, что специалисты проводят оценку правильности оформления сопроводительных документов в 77,8%, количества и качества товаров в 91,9%, внешнего вида, целостности упаковки – 86,9%, соответствия маркировки МВ действующим нормативным документам – 74,7%, наличия сведений о документах, подтверждающих качество товара – 60,6%. Полученные данные свидетельствуют, что не все ФС осуществляют приемочный контроль в полном объеме.

Только часть специалистов имеют доступ к официальным источникам о МВ, таким, как Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию – 33,3%, Единый Реестр свидетельств о государственной регистрации – 38,1%, Сайт Роспотребнадзора – 52,4%. Следует обратить внимание, что 47,5% специалистов не имеют доступ к официальным источникам информации о питьевых МВ.

Маркировка, наносимая на упаковку производителем, является актуальным источником информации о произведенной продукции, как для потребителей, так и для субъектов обращения данной продукции. Согласно данным анкетирования 70,0% специалистов соблюдают проверочные мероприятия по проверке маркировки питьевых МВ. При этом особое внимание уделяется наименованию МВ и наличию уникального штрих-кода.

Однако, несмотря на проведение приемочных мероприятий, только 24,5% специалистов могут идентифицировать питьевые МВ. Специалисты указали следующие средства идентификации питьевых МВ: состав, штрих-код, сопроводительные документы, минерализация, степень газирования, вкусовые предпочтения, физические показатели, внешний вид упаковки и этикетки, наличие маркировки, информации о производителе, информация о регистрации в Едином реестре.

Срок годности упакованной МВ конкретного наименования и условия хранения устанавливает изготовитель [2]. Данное требование должно учитываться в процессе хранения МВ в АО, а также отражаться в соответствующей СОП. Нами было установлено, что 66,7% специалистов руководствуются СОП хранение всех ТАА, 41,4% - СОП хранение МВ, в 8,1% документ, регламентирующий данную процедуру, отсутствовал.

На основе полученных данных, были определены места хранения МВ в АО. В большинстве АО МВ хранят на отдельных полках (45,5%), в отдельных шкафах, стеллажах и прочих местах (47,5%). Меньшая часть хранит МВ в торговом зале (46,5%) и в отдельном холодильнике (19,2%). Данные иллюстрируют разнообразие мест хранения МВ в АО, а также необходимость правильной организации хранения для обеспечения качества продукции.

Нами установлено, что 65,7% специалистов выявляют МВ ненадлежащего качества посредством изучения информации с сайта и писем Роспотребнадзора – 74,7%, рассылки из офиса АО – 57,6%, а 1,0% АО не используют никакой официальной информации.

Регламентация системы качества для АО включает в себя требование к разработке СОП по выявлению фальсифицированных и недоброкачественных ТАА, в том числе МВ [1]. Было установлено, что специалисты руководствуются СОП на все ТАА – 66,7%, СОП на МВ – 43,4%, в 11,1% - документ отсутствует.

Проверка сроков годности МВ является важным элементом при обеспечении безопасности и качества товара и должна проводиться специалистами в АО. Опрос выявил, что только 1,0% специалистов не проверяют срок годности МВ.

Было установлено, что выявленные МВ ненадлежащего качества помещаются в карантинную зону для ТАА (25,3%), в отдельную карантинную зону для МВ (67,7%), а у 7,0% АО карантинная зона – отсутствует.

При реализации МВ важную составляющую имеет информирование и фармацевтическое консультирование, которое нормативно закреплено и является одной из основных трудовых функций ФС [1,3]. Данная процедура также должна быть регламентирована СОП. Исследование показало, что специалисты в равной степени руководствуются СОП на все ТАА (47,5%) и СОП на МВ (47,5%), а в 22,2% - документ отсутствовал.

Анализ необходимости получения дополнительной информации ФС об имеющихся на современном фармацевтическом рынке МВ показал, что 60,6% специалистам не требуется дополнительная информация и 39,4% – считают, что им необходима дополнительная информация о МВ. Респонденты отметили следующие формы получения информации о МВ: представители производителей МВ - 54,5%, конференции (семинары) для специалистов здравоохранения – 49,5%, пособия для специалистов здравоохранения – 36,4%, периодические издания – 28,3%, курсы повышения квалификации – 19,2%.

Выводы

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что процессы обращения МВ в большинстве АО закреплены в соответствующих СОП на весь ассортимент ТАА (58,6%), либо конкретно на МВ (45,5%). Несмотря на наличие СОП только 24,5% специалистов могут идентифицировать питьевые МВ, при этом 39,4% ФС считают необходимым получение дополнительной информации о МВ в форматах конференций (семинаров), пособий.

Результаты проведенных исследований, на наш взгляд, свидетельствует о необходимости изучения структуры, содержания СОП, используемых в АО, и, возможно, разработки образца типового СОП, описывающей порядок обращения МВ в АО и включающей описание процессов обеспечения качества МВ, определение критериев результативности каждого процесса.

Список литературы

1. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // СПС КонсультантПлюс.

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23.06.2017 № 45 «О техническом регламенте Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» (вместе с «ТР ЕАЭС 044/2017. О безопасности упакованной питьевой воды, включая минеральную воду») // СПС КонсультантПлюс.

3. Приказ от 09.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»// СПС КонсультантПлюс.

УДК 547.98:543.061:543.062:582.675.1

Гызыева М.Х.

**ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПИОНА САДОВОГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО
В РЕГИОНЕ КAVКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД**

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

Аннотация

Пион садовый широко культивируется в регионе Кавказских Минеральных Вод. Сырье пиона садового может выступать как альтернатива сырью пиона эндемичного вида пиона уклоняющегося. В работе проведены качественное и количественное определение дубильных веществ травы и подземных органов пиона садового. Результаты сопоставимы с данными, приведенными для сырья пиона уклоняющегося.

Ключевые слова: пион садовый, дубильные вещества, тонкослойная хроматография, количественное определение

Abstract

Garden peony is widely cultivated in the region of the Caucasian Mineral Waters. The raw material of the garden peony can act as an alternative to the raw material of the endemic species of the *Paronia anomala*. In the work, qualitative and quantitative determination of tannins of grass and underground organs of garden peony were carried out. The results are comparable to the data given for the raw material of the *Paronia anomala*.

Key words: garden peony, tannins, thin-layer chromatography, quantitative determination

Введение

Род пион включает по данным сайта The Plant List 36 видов, относящихся к семейству пионовые. Пионы в основном многолетние травы, реже листопадные кустарники. В России эндемичные виды встречаются в горах Кавказа, на юге Сибири. Сырье пиона уклоняющегося – трава и подземные органы – используется для получения препарата «Настойка пиона уклоняющегося», обладающего выраженным седативным действием [1, 2]. Ареал произрастания пиона уклоняющегося по географическим меркам обширный – от Архангельской области и почти во всей Сибири, но его запасы ограничены, в отдельных областях встречается эпизодически и включен во многие региональные Красные книги [3].

Другие виды пиона, произрастающие в России, имеют перспективу для использования в фармацевтической отрасли, но их химический состав мало изучен. Кроме того, многие российские эндемичные виды пиона часто произрастают в труднодоступных регионах Сибири, что будет накладывать дополнительные трудности при их заготовке [4].

В этой связи интересен пион садовый, представляющий собой садовые формы видов пиона, культивируемые в России на протяжении многих лет. Пион садовый берет свое начало от пиона молочноцветкового, эндемика восточной Сибири и Монголии.

Плюсом пиона садового является то, что это растение хорошо культивируется. Особенно массовое выращивание пиона садового наблюдается на юге России: Ставропольский и Краснодарский края. В то же время введение в культуру многих отечественных дикорастущих видов может вызвать трудности, так как растению требуются условия, близкие к местам естественного произрастания.

Одним из компонентов сырья пиона уклоняющегося являются дубильные вещества, по литературным данным дубильных веществ в траве и подземных органах пиона уклоняющегося – 8-9%. Поэтому целью работы стало определение дубильных веществ в надземной части и подземных органах пиона садового, выращиваемого на Кавказских Минеральных Водах.

Материалы и методы

Трава пиона садового, заготовленная в мае 2023 года в фазу цветения; корневища и корни пиона садового, заготовленные в сентябре 2023 года. Сырье заготовлено от растений, 26 ноября 2024 года

выращиваемых в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института, Пятигорск, Ставропольский край. Сушка сырья воздушно-теневая [5].

Качественные реакции на дубильные вещества проводили по известным методикам [6, 7]. Хроматографический анализ и количественное определение проводили по методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания [8].

Результаты и обсуждение

Результаты качественного определения дубильных веществ травы и подземных органов пиона садового, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты качественного определения дубильных веществ травы и подземных органов пиона садового

Качественные реакции		
Реактив	Результат	
	Трава	Подземные органы
раствор желатина	Помутнение извлечения	Помутнение извлечения
раствор основного свинца ацетата	Осадок	Обильный осадок
1% раствор железа (III) аммония сульфата	Черно-синее окрашивание	Черно-синее окрашивание
Тонкослойная хроматография		
Детектирование	Результат	
	Трава	Подземные органы
Видимый свет после обработки железа (III) хлорида 1% спиртовым раствором	Зона адсорбции синевато-коричневого цвета	Зона адсорбции синевато-коричневого цвета

Результаты количественного определения дубильных веществ травы и подземных органов пиона садового, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

Результаты количественного определения дубильных веществ травы пиона садового

№	Навеска сырья, г	Влажность сырья, %	Объем титранта, мл	Объем титранта (контроль), мл	Содержание дубильных веществ, %	Среднее значение, %
1	2,0345	7,5	3,82	0,15	8,11	8,12±0,06
2	2,0630		3,90		8,17	
3	2,0131		3,75		8,04	
4	2,0120		3,78		8,11	
5	2,0145		3,80		8,14	
6	2,0503		3,86		8,13	

Таблица 3.

Результаты количественного определения дубильных веществ подземных органов пиона садового

№	Навеска сырья, г	Влажность сырья, %	Объем титранта, мл	Объем титранта (контроль), мл	Содержание дубильных веществ, %	Среднее значение, %
1	2,0489	7,0	4,36	0,15	9,18	9,20±0,15
2	2,0206		4,28		9,14	
3	2,0613		4,47		9,37	
4	2,0298		4,30		9,14	
5	2,0122		4,25		9,11	
6	2,1037		4,51		9,26	

Выводы

Проведены качественное и количественное определение дубильных веществ в траве и подземных органах пиона садового, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод. Результаты количественного содержания дубильных веществ в траве и подземных органах пиона садового сопоставимы с данными, приводимыми в литературе, по содержанию дубильных веществ в траве и подземных органах пиона уклоняющегося.

Проведенные исследования открывают перспективу для более глубокого изучения пиона садового с целью внедрения данного сырья и препаратов на его основе в фармацевтическую практику.

Список литературы

1. Попова О.И., Коновалов Д.А., Попов И.В. Использование и охрана ресурсов лекарственных растений на Северном Кавказе // Фармация. 2013. № 7. С. 3-6.
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. Kamenetsky R., Dole J. Herbaceous Peony (Paeonia): Genetics, Physiology and Cut Flower Production // Floriculture and Ornamental Biotechnology. 2012. Vol. 6. Special Issue 1. P. 62-77.
4. Попов И.В., Попова О.И. Управление качеством процесса приемки лекарственного растительного сырья // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13. № 1-8. С. 2031-2033.
5. Попов И.В., Тохсырова З.М., Попова О.И. Определение биологически активных веществ в листьях и побегах розмарина лекарственного в зависимости от способов сушки // Инновационные достижения в современной фармации и медицине. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. 2016. С. 94-95.
6. Миронова М.А., Попов И.В. Обоснование использования видов сырья содержащего дубильные вещества в комплексе с гранатовым соком для получения комбинированных лекарственных препаратов // Чтения молодых ученых. Материалы международной научно-практической конференции. Сер. "Научный вестник" Ответственный за выпуск Жукова А.В., 2016. С. 123-125.
7. Попов И.В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения желудочно-кишечных заболеваний // Автореф. дисс. канд. фармацевт. наук. Пятигорск. 2003. 24 с.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.04.2024).

УДК 547.759/ 615.012.01

Девяткин И.О.¹, Чернов И.Н.², Зверева О.В.¹, Чашина С.В.¹, Игидов Н.М.¹

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-N-(4-ГИДРОКСИ-2-ИЗОПРОПИЛ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНАМИДОВ

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

²НИИ химии ФГАОУВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Н. Новгород

Аннотация

При взаимодействии 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов с 4-амино-2-изопропил-5-метилфенолом (6-аминотимол) в ацетонитриле были синтезированы 4-арил-2-гидрокси-N-(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)-4-оксобут-2-енамиды, доказана их структура спектральными методами. Изучена анальгетическая активность полученных соединений. По

результатам проведённых исследований обнаружены вещества, обладающие выраженной анальгетической активностью.

Ключевые слова: 4-арил-2-гидрокси-N-(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)-4-оксобут-2-енамиды, 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионы, анальгетическая активность, синтез, 6-аминотимол

Abstract

By reacting 5-aryl-2,3-dihydro-2,3-furandiones with 4-amino-2-isopropyl-5-methylphenol in acetonitrile, 4-aryl-2-hydroxy-N-(4-hydroxy-2-isopropyl-5-methylphenyl)-4-oxobut-2-enamides were synthesized, their structure was proven by spectral methods. The analgesic activity of the obtained compounds was studied. Based on the results of the studies, substances with pronounced analgesic activity were discovered.

Keywords: 4-aryl-2-hydroxy-N-(4-hydroxy-2-isopropyl-5-methylphenyl)-4-oxobut-2-enamides, 5-aryl-2,3-dihydro-2,3-furandiones, analgesic activity, synthesis, 6-aminothymol

Введение

Ранее проведенные исследования показали, что функциональные производные ароилпирииноградных кислот - N-замещенные амиды и продукты их химических превращений обладают разнообразным фармакологическим действием: противовоспалительным, антиоксидантным, противомикробным, анальгетическим, антигипоксическим и другими видами биологической активности при низкой токсичности [1-7]. Поэтому, дальнейший синтез новых N-замещенных амидов, ароилпирииноградных кислот, включающих фрагмент тимола, а также исследование их биологической активности является актуальной.

Цель работы - получить ранее неизвестные 4-арил-2-гидрокси-N-(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)-4-оксобут-2-енамиды и изучить их биологическую активность.

Материалы и методы

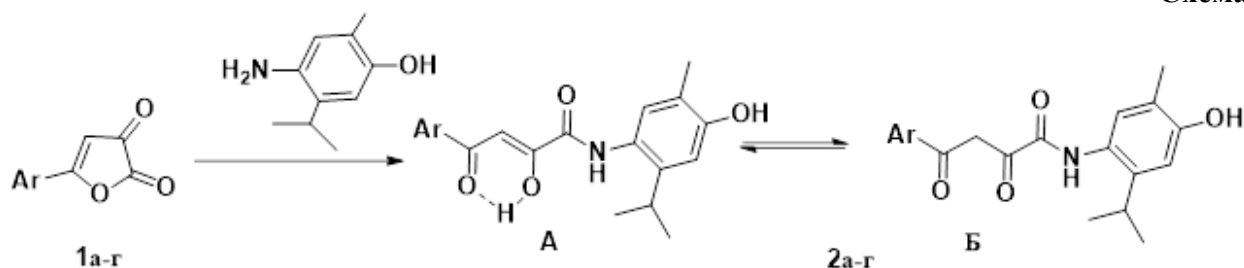
Для получения 4-арил-2-гидрокси-N-(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)-4-оксобут-2-енамидов использовали простые и доступные реактивы. ИК-спектры образцов регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Lumex «InfraLUM® FT-08» (Россия) в диапазоне частот 400–4000 см⁻¹, методом нарушенного полного внутреннего отражения (приставка НПВО MIRacle Pike, США). Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C записаны на приборах Bruker Avance III в ДМСО-*d*₆, рабочие частоты 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C), внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254 в системе эфир - бензол – ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 22-26 г по методу термического раздражения «горячая пластина» (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.-М.: Гриф и К, 2012.-202 с.). Животных помещали на разогретую до 54 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутривентриально за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% растворе крахмала. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 7-8 мышей. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при P<0,05.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что реакция 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов **1а-г** с 4-амино-2-изопропил-5-метилфенолом в ацетонитриле приводит к

образованию продуктов дециклизации - 4-арил-2-гидрокси-N-(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)-4-оксобут-2-енамидов (**2а-г**).



Ar=4-MeC₆H₄ (**1а,2а**), 4-MeOC₆H₄ (**1б,2б**), 4-BrC₆H₄ (**1в,2в**), 4-ClC₆H₄ (**1г,2г**)

Полученные соединения **2а-г**, представляют собой кристаллические вещества оранжевого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, ледяной уксусной кислоте, труднорастворимые в спирте, толуоле и нерастворимые в эфире, гексане и воде. В ИК-спектрах соединений **2** присутствует полоса поглощения NH групп в области 3472-3145 см⁻¹, амидного карбонила в области 1717-1679 см⁻¹, а также полоса поглощения валентных колебаний кетонного карбонила, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь при 1604-1587 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений обнаружены синглет метинового протона енольной формы **A** в области 6,97- 7,08 м.д. и синглет метиленовых протонов кетонной формы **B** в области 4,45-4,53 м.д.

Таблица 1

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений

№ соед	R	Тпл. °С	Выход, %
2а	4-MeC ₆ H ₄	220-222	81
2б	4-MeOC ₆ H ₄	235-236	69
2в	4-BrC ₆ H ₄	218-220	80
2г	4-ClC ₆ H ₄	219-220	85

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹ (KBr)	Спектры ЯМР ¹ H, ЯМР ¹³ C,
2а	3360, 3258, 1663, 1601	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 1.13 д (6H, 2Me, J=7.0), 1.16 д (6H, 2Me, J=6.8), 2.06 с (3H, Me), 2.10 с (3H, Me), 2.40 с (3H, Me), 2.42 с (3H, Me), 3.18 м (1H, CH), 4.58 с (2H, CH ₂), 6.64 с (1H, CH), 6.68 с (1H, CH), 7.03-7.99 м (6H, H _{аром}), 9.18 уш. с (1H, NH), 9.77 с (1H, NH), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 17.8, 21.7, 22.9, 26.6, 94.7, 116.9, 124.0, 126.8, 128.1, 129.0, 129.8, 130.2, 131.4, 131.6, 132.5, 144.9, 153.2, 160.3, 179.5, 186.2, 195.0
2б	3367, 3237, 1661, 1606	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 1.17 д (6H, 2Me, J=7.0), 1.19 д (6H, 2Me, J=6.9), 2.09 с (3H, Me), 2.13 с (3H, Me), 3.20 м (1H, CH), 3.89 с (3H, CH ₃ O), 3.91 с (3H, CH ₃ O), 4.55 с (2H, CH ₂), 6.67 с (1H, CH), 6.70 с (1H, CH), 7.01-8.07 м (6H, H _{аром}), 8.90 уш. с (1H, NH), 9.53 с (1H, NH), 9.60 с (1H, NH)
2в	3360, 3258, 1668, 1597	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 1.09 д (6H, 2Me, J=6.8), 1.12 д (6H, 2Me, J=6.8), 2.01 с (3H, Me), 2.06 с (3H, Me), 3.14 м (1H, CH), 4.58 с (2H, CH ₂), 6.60 с (1H, CH), 6.64 с (1H, CH), 7.05-8.01 м (6H, H _{аром}), 9.24 уш. с (1H, NH), 9.86 с (1H, NH), 10.00 с (1H, NH)
2г	3360, 3249, 1665, 1601	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 1.17 д (6H, 2Me, J=6.8), 1.19 д (6H, 2Me, J=6.8), 2.08 с (3H, Me), 2.13 с (3H, Me), 3.20 м (1H, CH), 4.61 с (2H, CH ₂), 6.67 с (1H, CH), 6.70 с (1H, CH), 7.10-8.09 м (6H, H _{аром}), 8.92 уш. с (1H, NH), 9.56 уш. с (1H, NH), 9.68 с (1H, NH)

Для синтезированных соединений была изучена анальгетическая активность, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
2а	21,10±1,51	<0,05	<0,05
2б	24,92±3,37	<0,05	<0,05
2в	22,16±5,76	<0,05	>0,05
2г	26,16±4,57	<0,05	>0,05
Метамизол натрия	16,60±1,00	<0,05	–
Контроль	11,38±0,93	–	–

Заключение

Все исследованные соединения в дозе 50 мг/кг достоверно увеличивают время оборонительного рефлекса по сравнению с контролем. Активность соединений **2б** и **2г** выражена в большей степени, чем у препарата сравнения.

Таким образом, на основании представленных результатов можно сказать, что дальнейший поиск биологически активных соединений среди замещенных амидов ароилпировиноградных кислот является целесообразным.

Список литературы

1. Пат. 2429225 РФ. N-Замещенные амиды 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющие противомикробную активность / Мельникова Н.А., Одегова Т.Ф., Бородин А.Ю. [и др.] – № 2009138209 Зарегистр. 20.09.2011.
2. Пат. 239662 РФ. 2-(бензотиазолил)амид 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты, обладающий противомикробной и противовоспалительной активностью / Н.А. Пулина, В.В. Юшков, Ф.В. Собин [и др.] – № 2008119880/04; заявл. 19.05.2008; опубл. 10.08.2010, Бюл. №22.
3. Novel dimeric aryldiketo containing inhibitors of HIV-1 integrase: Effects of the phenyl substituent and the linker orientation / Zeng, Li-Fan; Jiang, Xiao-Hua; Sanchez, Tino; Zhang, Hu-Shan // Bioorganic and Medicinal Chemistry; vol. 16; nb. 16; (2008); p. 7777 – 7787.
4. Patent; Emory University; Min, Jaeki; Du, Yuhong; Thepchatrri, Pahk; Liotta, Dennis C.; Fu, Haiyan; Wo2010/42500; (2010); (A2) English.
5. Сукцинат N-(2,4,6-триметилфенил)амида 2-(N,N-диэтил-аминоэтиламино)-4-оксо-4-(4-метилфенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющий местноанестезирующую и противомикробную активность /. А.Ю. Бородин, Н.М. Игидов, С.В. Чащина [и др.] // Патент 2009138210(04(054078) РФ. МПК C07C 237/20, A61P23/02, A61K 31/167. Заявлено 15.10.2009.
6. Гидрохлорид N-(2,6-диметилфенил)амида 2-(β-N,N-диэтил-аминоэтиламино)-4-оксо-4-(4-этоксифенил)-2-бутеновой кислоты, проявляющий местноанестезирующую активность /Бородин, Н.М. Игидов, С.В. Чащина [и др.] // Патент 2009111169/04(015135) РФ. МПК C07C 237/20, A61K 31/67, A61P 23/02. А.Ю. (РФ).- заявлено 26.03.2009.
7. Синтез и местноанестезирующая активность новых производных ароилпировиноградных кислот / И. Н. Чернов, С. В. Чащина, Н. М. Игидов, [и др.] // Хим.-фармац. журн. 2014. – Т.48, № 1 – С. 11-13.

УДК-602

Жеребцова А.Г., Мальгина Д.Ю.

СИСТЕМА ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВАЛИДАЦИИ ОЧИСТКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

В современном биотехнологическом производстве обеспечение чистоты и безопасности оборудования является одной из ключевых задач, напрямую влияющих на качество конечного продукта.

Цель – обзор рынка систем отбора проб при валидации очистки.

Задачи – изучить нормативную базу по валидации очистки, провести анализ систем для отбора проб, доступность на рынке.

Ключевые слова: Валидация очистки, биотехнологическое оборудование, система отбора проб.

Annotation

In modern biotechnological production, ensuring the cleanliness and safety of equipment is one of the key tasks that directly affect the quality of the final product.

Key words: cleaning validation, biotechnological equipment, sampling system.

Введение

При валидации очистки биотехнологического оборудования важно правильно отбирать пробы для проведения испытаний. Одним из инструментов традиционного отбора проб с поверхностей является сваб.

Актуальность

В биотехнологической отрасли, где продукция может непосредственно влиять на здоровье человека, обеспечение качества и безопасности является приоритетом. Эффективная система отбора проб помогает выявлять загрязнения и контролировать их уровень.

Валидация очистки – процесс документального подтверждения того, что применяемые методы очистки на производстве лекарственных средств обеспечивают допустимый уровень загрязнения серий продукции различными контаминантами.

Результаты и обсуждение

При валидации очистки биотехнологического оборудования, включая биореакторы, используют различные инструменты и оборудование для отбора проб. Основные системы, которые могут быть задействованы в этом процессе, включают свабы: зонд-тампоны в комплекте с пробиркой. В пробирке может быть физраствор, питательная среда, стерильная вода или пробирка может быть пуста. Наиболее удобны свабы, в которых тампон погружен в пробирку. К примеру, смоченный тампон более эффективно сорбирует загрязнения с поверхности пробоотбора, нежели сухой. При этом свабпри отборе проб сам не должен стать источником контаминации. Свабы могут быть изготовлены из различных материалов, таких как полиэстер или вискоза. Как правило, их выпускают стерильными. Свабы являются ключевым и доступным инструментом валидации очистки биотехнологического оборудования.

Ниже приведена таблица компаний, производящих свабы с указанием достоинств и недостатков, а также приблизительные ценовые категории.

Таблица 1.

Информационная таблица о свабах.

Компания	Страна	Достоинства	Недостатки	Приблизительные цены
Puritan Medical Products	США	Высокое качество, широкий ассортимент	Более высокая цена по сравнению с конкурентами	\$0.50 - \$1.50 за шт.
BD (Becton, Dickinson and Company)	США	Широкий ассортимент, высокая репутация	Меньше специализированных решений для молекулярной биологии	\$0.30 - \$2.00 за шт.
Copan Diagnostics	Италия	Инновационные решения, высокая точность	Может быть дороже, чем у местных производителей	\$0.40 - \$1.80 за шт.
Eppendorf	Германия	Высокое качество, надежность	Ограниченный ассортимент для клинических исследований	\$1.00 - \$3.00 за шт.
MWE (Medical Wire & Equipment)	Великобритания	Специализация на микробиологии, высокое качество	Меньший ассортимент по сравнению с крупными игроками	\$0.50 - \$2.50 за шт.
СВАБ-Лаб	Россия	Конкурентные цены, разнообразие	Возможное качество ниже западных аналогов	\$0.20 - \$0.80 за шт.
ТехноСВАБ	Россия	Широкий ассортимент, доступные цены	Ограниченная известность на международном рынке	\$0.15 - \$0.70 за шт.
МедАльянс	Россия	Доступность, акцент на качество	Меньший выбор специализированных решений	\$0.10 - \$0.60 за шт.
ЛабСервис	Россия	Специализированные решения, доступные цены	Ограниченный ассортимент по сравнению с зарубежными конкурентами	\$0.15 - \$0.75 за шт.

Вывод

Валидация является важным процессом на биотехнологическом предприятии, она позволяет обеспечить качество и безопасность продукта, существует множество инструментов для проведения валидации, свабы являются одним из самых эффективных таких инструментов, в данной работе был проведен анализ разных фирм производящих свабы, результаты этого анализа отображены в таблице, стоит отметить что среди Российского производителя существует множество достойных и доступных вариантов для применения.

Список литературы

1. Григорьев, А. В., & Сидорова, Т. А. (2020). Валидация процесса очистки оборудования. *Научный журнал "Современные проблемы науки и образования"*. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/validatsiya-protsesssa-ochistki-oborudovaniya/pdf> (дата обращения: 10.11.2024).

2. Кузнецова, Н. А., & Петров, В. И. (2022). Организационно-методические подходы к проведению валидации процессов очистки оборудования при производстве лекарственных средств. *Научный журнал "Фармацевтическая наука"*. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsionno-metodicheskie-podhody-k-provedeniyu-validatsii-protsessov-ochistki-oborudovaniya-pri-proizvodstve-lekarstvennyh/pdf> (дата обращения: 10.11.2024).

3. Шелова, С. В. Организация проведения валидации на фармацевтическом предприятии // Основные аспекты валидации: материалы научно-практического семинара / ГНЦА, Учебно-производственный центр GMP. – 2002. – С. 25-27.

4. Цыганкова, Л. А., Рубцова Л.Н.. Методы и оборудование для очистки вакцин. – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2022. – [Электронный ресурс]. Режим доступа elibrary_49408637_23051431.pdf (дата обращения 10.11.24).

5. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской комиссии от 03.11.2016 №77 (ред. от 04.07.2023)//[Электронный ресурс] - URL_: - <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0077/>

УДК547.745/ 615.012.01

^{1,3}Игидов С.Н., ¹Турышев Ю.А., ²Чернов И.Н., ¹Зверева О.В., ¹Чащина С.В., ¹Игидов Н.М.

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛ 2-АМИНО-1-(ФУРАН-2-КАРБОКСАМИДО)-5-МЕТОКСИ-5-(2-АРИЛ-2-ОКСОЭТИЛ)-4-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1*H*-ПИРРОЛ-3-КАРБОКСИЛАТОВ

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

²НИИ химии ФГАОУВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Н. Новгород

³ООО «Мерк», Российская Федерация, г. Москва

Аннотация

Реакцией этил 2-амино-1-(фуран-2-карбоксамидо)-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов с метанолом в присутствии каталитических количеств соляной кислоты были синтезированы этил 2-амино-1-(фуран-2-карбоксамидо)-5-метокси-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилаты. Проведено исследование анальгетической активности полученных соединений. Выявлено соединение, обладающее анальгетической активностью.

Ключевые слова: производные 2-аминопирролов, анальгетическая активность

Annotation

The reaction of ethyl 2-amino-1-(furan-2-carboxamido)-5-(2-aryl-2-oxoethylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates with methanol in the presence of catalytic quantities of hydrochloric acid, ethyl 2-amino-1-(furan-2-carboxamido)-5-methoxy-5-(2-aryl-2-oxoethyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol- 3-carboxylates. A study of the analgesic activity of the obtained compounds was carried out. A compound with analgesic activity has been identified.

Key words: 2-aminopyrrole derivatives, analgesic activity

Введение

Ранее проведенные исследования показали, что замещенные 2-аминопирролы обладают противоопухолевой, антигипоксической, антиоксидантной, противовоспалительной активностью при низкой токсичности [1-7].

Литературные данные о реакционной способности замещенных 2-аминопирролов с нуклеофильными реагентами ограничиваются только несколькими примерами, поэтому дальнейшее изучение этого класса с целью получения потенциально биологически активных соединений является актуальным.

Цель данной работы – получение новых производных 2-аминопирролов для дальнейшего исследования их анальгетической активности.

Материалы и методы.

Для получения этил 2-амино-1-(фуран-2-карбоксамидо)-5-метокси-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов использовали простые и

доступные реактивы. ИК-спектры образцов регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Lumex «InfraLUM® FT-08» (Россия) в диапазоне частот 400–4000 см⁻¹, методом нарушенного полного внутреннего отражения (приставка НПВО MIRacle Pike, США). Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C записаны на приборах Bruker Avance III в ДМСО-*d*₆, рабочие частоты 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C), внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254 в системе эфир – бензол – ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

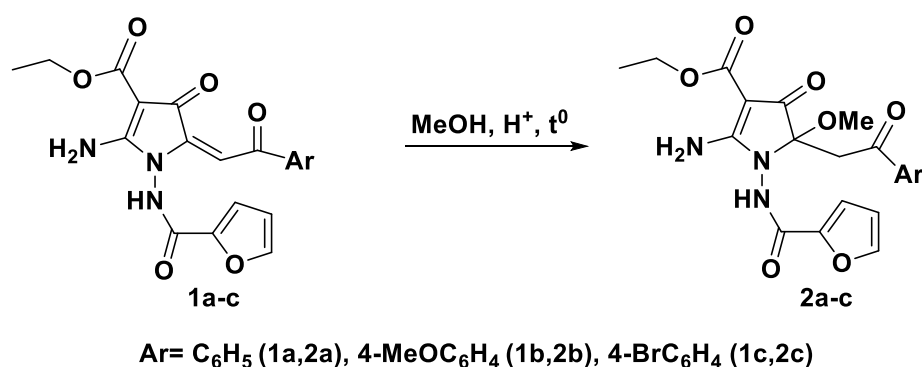
Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 22-26 г по методу термического раздражения «горячая пластина» (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.-М.: Гриф и К, 2012.-202 с.). Животных помещали на разогретую до 54°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% растворе крахмала. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 7-8 мышей. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при P<0,05.

Результаты и обсуждение.

С целью дальнейшего исследования реакционной способности этил 2-амино-1-(фуран-2-карбоксамидо)-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилатов в реакции с OH-нуклеофилами, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с метанолом. При кипячении аминопирролов **1a-c** в метаноле в течение 1 часа в присутствии каталитических количеств соляной кислоты были синтезированы этил 2-амино-1-(фуран-2-карбоксамидо)-5-метокси-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилаты **2a-c** (Схема 1)

Схема 1



Полученные соединения **2a-c**, представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, труднорастворимые в спирте, и нерастворимые в эфире, гексане и воде. В ИК спектрах соединений **2a,2b** присутствует полоса поглощения NH групп в области 3384-3138 см⁻¹, сложноэфирного карбонила в области 1702-1701 см⁻¹, амидного и кетонных карбонил в области 1659-1621 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах соединений **2a-c**, кроме сигналов протонов функциональных групп, фуранового цикла и арильных заместителей, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы в области 3.37-3.49 м.д.

Таблица 1

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений 2а-д

№ соед	R	Тпл. °С	Выход, %
2а	C ₆ H ₅	206-208	59
2в	4-MeOC ₆ H ₄	220-221	67
2с	4-BrC ₆ H ₄	270-271	72

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 2а-с

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м.д.
2а	3377, 3297, 3138, 1702, 1659, 1624, 1591	1.24 т (3H, Me, J 7.1 Гц), 3.20 с (3H, MeO), 3.49 уш. с (2H, CH ₂), 4.15 кв (2H, CH ₂ , J = 7.1 Гц), 6.69 дд (1H _{аром} , J = 3.5, 1.7), 7.30 д (1H _{аром} , J = 3.4), 7.49-7.64 м (3H _{аром}), 7.92 дд (2H _{аром} , J = 1.7, 0.7), 7.93 уш. с (1H _{аром}), 8.18 с (1H, NH), 8.73 с (1H, NH), 10.40 уш. с (1H, NH). 14.6, 41.8, 50.7, 58.2, 85.2, 92.2, 111.9. 115.6, 127.9, 128.5, 132.9, 136.8, 145.7, 145.9, 157.7, 164.4. 168.1, 183.5
2в	3384, 3335, 3195, 1701, 1650, 1621, 1592	1.25 т (3H, Me, J 7.1 Гц), 3.21 с (3H, MeO), 3.37 д (1H, CH ₂ , J = 20 Гц), 3.48 д (1H, CH ₂ , J = 20 Гц), 3.87 с (3H, MeO), 4.15 кв (2H, CH ₂ , J = 7.1 Гц), 6.71 дд (1H _{аром} , J = 3.5, 1.8), 7.03 д (2H _{аром} , J = 8.9), 7.30 д (1H _{аром} , J = 3.4), 7.90 д (2H _{аром} , J = 8.9), 7.92 дд (1H _{аром} , J = 1.7, 0.7), 8.14 уш. с (1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 10.15 уш. с (1H, NH). 14.5, 40.8, 50.7, 55.5, 58.2, 85.2, 92.4, 111.9. 113.7, 115.6, 129.8, 130.3, 145.8, 145.9, 157.7, 163.1. 164.4, 168.2, 183.5
2с		1.24 т (3H, Me, J 7.1 Гц), 3.17 с (3H, MeO), 3.44-3.48 м (2H, CH ₂), 4.14 кв (2H, CH ₂ , J = 7.1 Гц), 6.68 дд (1H _{аром} , J = 3.5, 1.7), 7.28 д (1H _{аром} , J = 3.4), 7.70 д (2H _{аром} , J = 8.4), 7.84 д (2H _{аром} , J = 8.4), 7.92 дд (1H _{аром} , J = 1.7, 0.7), 8.17 с (1H, NH), 8.72 с (1H, NH), 10.41 уш. с (1H, NH). 14.5, 40.8, 50.7, 55.5, 58.2, 92.4, 111.9. 115.6, 129.9, 131.5, 145.7, 145.9, 164.4. 168.0, 183.4

Для синтезированных соединений 2а-с была изучена анальгетическая активность, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
2а	18,20±1,46	<0,05	<0,05
2в	14,66±1,77	<0,05	<0,05
2с	13,40±2,46	<0,05	>0,05
Метамизол натрия	16,60±1,00	<0,05	—
Контроль	11,38±0,93	—	—

Выводы

Соединения 2в и 2с в дозе 50 мг/кг не вызывают значимого увеличения времени оборонительного рефлекса. Соединение 2а оказывает анальгетическое действие на уровне метамизола натрия.

Таким образом, на основании представленных результатов можно сказать, что дальнейший поиск биологически активных соединений среди замещенных 2-аминопирролов и продуктов их химических превращений является целесообразным.

Список литературы

1. Synthesis and pharmacological activity of ethyl-2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-oxo-2-arylethylidene)pyrrolidine-3-carboxylates / Zykova S.S., Darovskikh A.A., Odegova T.F., Kiselev M.A., Igidov N.M.// Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016. Т. 49. № 10. С. 657-660.

2. Зыкова, С.С., Кизимова, И.А., Сюткина, А.И., Токсарова, Ю.С., Игидов, Н.М., Фейруз, Д., Корочкина, Р.Р. Синтез и цитостатическая активность (Е)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1 *H*-пиррол-3-карбоксилата // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №. 10. – С. 15-18.
3. Кизимова И.А., Игидов Н. М., Киселев М.А., Дмитриев М.В., Чащина С.В., Сюткина А.И. Синтез новых производных 2-аминопирролов реакцией 3-ацилгидразонов 2,3-фурандионов с СН-нуклеофилами // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – №. 2. – С. 192-198.
4. The design, synthesis, and biological activities of pyrrole-based carboxamides: the novel tubulin inhibitors targeting the colchicine-binding site / Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zyкова S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. // *Molecules*. 2021. Т. 26. № 19.
5. Computational-based discovery of the anti-cancer activities of pyrrole-based compounds targeting the colchicine-binding site of tubulin / Boichuk S., Syuzov K., Bikinieva F., Galembikova A., Zyкова S., Gankova K., Igidov S., Igidov N. // *Molecules*. 2022. Т. 27. № 9.
6. Исследование антиоксидантной активности и квантово-химические расчеты 2-аминопирролов / Зыкова С.С., Ганькова К.Л., Шустов М.В., Игидов Н.М., Борисевич С.С., Ильина М.Г. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. № S4. С. 27-30.
7. Деполимеризация тубулина как основной молекулярный механизм цитотоксической и противоопухолевой активности пирролсодержащих гетероциклических соединений / Галембикова А.Р., Дунаев П.Д., Ивойлова Т.В., Гилязова А.И., Галяутдинова А.Э., Михеева Е.Г., Зыкова С.С., Игидов Н.М., Копнин П.Б., Бойчук С.В. // Успехи молекулярной онкологии. 2024. Т. 11. № 2. С. 130-146.

УДК 615.454.122

Киба А.В.

ПРИМЕНЕНИЕ КСАНТАНОВОЙ КАМЕДИ В КАЧЕСТВЕ ЗАГУСТИТЕЛЯ ДЛЯ ГЕЛЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров

Аннотация

В статье приведены результаты исследования по разработке состава и технологии мягкой лекарственной формы. Изучены основные физико-химические свойства образцов геля.

Ключевые слова: гель, ксантановая камедь, антиоксиданты, структурно-механические характеристики, перманганатометрия, инверсионная вольтамперометрия.

Abstract

The article presents the results of a study on the development of the composition and technology of a mild dosage form. The basic physico-chemical properties of gel samples have been studied.

Keywords: gel, xanthan gum, antioxidants, structural and mechanical characteristics, permanganometry, inversion voltammetry.

Введение

Интенсивное техногенное развитие общества, ухудшение экологии, рост патологических состояний населения, риск возникновения окислительного стресса резко возрастает, поэтому мероприятия по изучению антиоксидантных свойств различных объектов (продуктов питания, лекарственных средств) востребованы.

В свою очередь, мягкая лекарственная форма – одна из перспективных систем доставки биологически активных веществ (БАВ) к поврежденному органу-мишени, среди которых высокой биодоступностью обладают гелевые системы.

Актуальным является разработка состава геля с использованием ксантановой камеди в качестве загустителя, являющегося альтернативой синтетическим гелеобразователям.

Цель – разработать оптимальный состав геля, обладающего оптимальными физико-химическими свойствами, используя ксантановую камедь.

Задачи:

1. разработка состава и выбор методики приготовления геля;
2. изучение физико-химических характеристик геля;
3. оценка качества геля;
4. определение суммы антиоксидантов (АО) в геле;
5. сравнение качества геля с аналогами.

Материалы и методы

Наибольшей биодоступностью среди мягких лекарственных форм отличаются гелевые системы.

После анализа литературы по заданной теме был разработан состав геля близкий по составу с гелем «Камистад», который предназначен для лечения хейлита и является достаточно популярным продуктом на рынке фармацевтических препаратов. Он содержит активные вещества: лидокаина гидрохлорида моногидрат, ромашки аптечной цветков экстракт спиртовой. Недостатком данного средства является содержание большого количества синтетических химических веществ, например, карбомера – синтетического полимера, использующегося в качестве загустителя, который способен вызывать аллергические реакции, а также не разлагается в окружающей среде. Поэтому была предпринята попытка разработки рецептуры геля – аналога «Камистад», но вместо карбомера в качестве загустителя использована ксантановая камедь.

У гелей (на основе ксантановой камеди и «Камистад») были изучены и сравнены органолептические свойства, водородный показатель pH, определена сумма антиоксидантов методами перманганатометрии и инверсионной вольтамперометрии (ИВА). Данные методы, характеризующиеся простотой выполнения, экономичностью и точностью измерения.

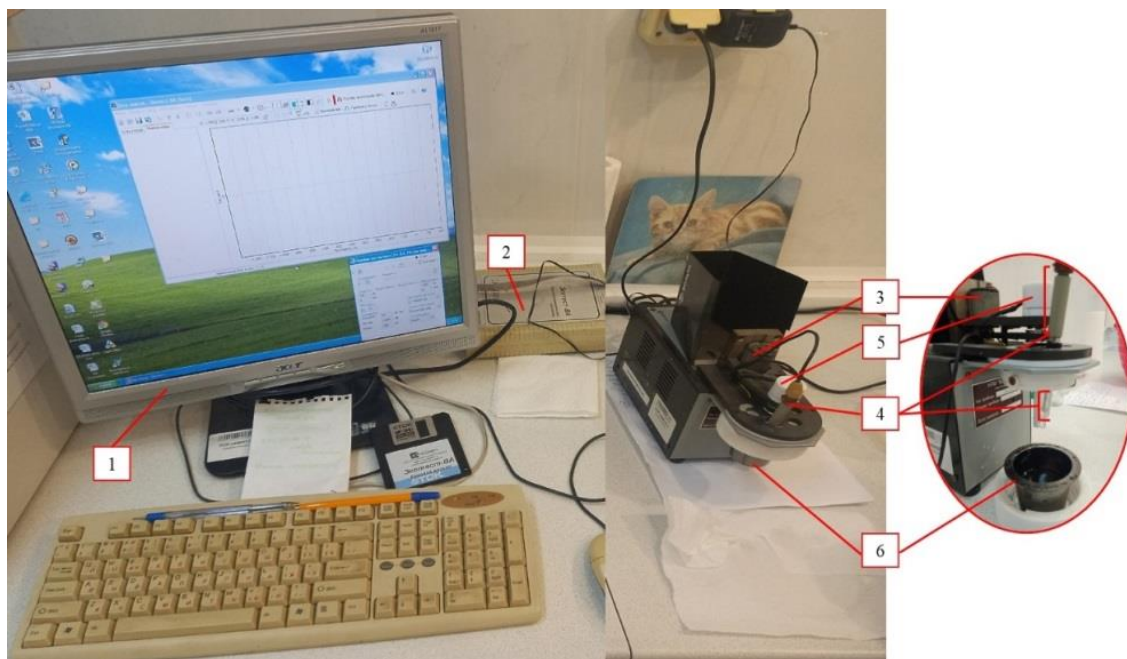


Рис.1. Схема установки для проведения измерений ИВА:

1 – ПК с программным обеспечением, 2 – ИП анализатор, 3 – датчик с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ) с уплотнением, 4 – рабочий электрод + импрегнированный графитовый электрод, 5 – электрод сравнения к ВДЭ, 6 – металлический стаканчик.

Метод перманганатометрии [13]

Расчет концентрации АО в исследуемом растворе, которому соответствует концентрация БАВ восстанавливающего характера в перерасчете на кверцетин (в мг/г), провели по формуле:

$$B = \frac{T_k \cdot V_k \cdot V_x}{m},$$

где

B - концентрация БАВ восстанавливающего характера исследуемого объекта, израсходованного на титрование 1 мл 0,05 Н раствора перманганата калия, мг/г;

T_k - масса кверцетина, растворенного в 1 мл 0,05 Н раствора перманганата калия, мг/мл;

V_x - объем 0,05 Н раствора перманганата калия, израсходованный на титрование исследуемого раствора, мл;

m - масса навески исследуемого объекта, г.

Метод инверсионной вольтамперометрии

Расчет концентрации суммы АО ведут уже с учетом фона:

а) находят концентрацию пероксида в ячейке после прибавления антиоксиданта:

$$\frac{C_{\text{П+АО}}}{S_{\text{П+АО}}} = \frac{C_{\text{П}}}{S_{\text{П}}},$$

где

$C_{\text{П+АО}}$ - концентрация пероксида в пробе после добавления АО, мг/см³;

$S_{\text{П+АО}}$ - площадь пика пероксида в пробе после добавления АО;

$C_{\text{П}}$ - концентрация пероксида до добавления АО, мг/см³;

$S_{\text{П}}$ - площадь пика пероксида до добавления АО.

б) находят концентрацию АО, затраченную на реакцию с пероксидом водорода, мг/см³:

$$C_{\text{АО}} = C_{\text{П}} - C_{\text{П+АО}}$$

в) находят массу пероксида нейтрализованного 1 г геля (мг):

$$X = \frac{m_{\text{П}} \cdot C_{\text{АО}}}{V_{\text{Г}}},$$

где

$m_{\text{П}}$ - масса пероксида до добавления антиоксиданта, мг;

$V_{\text{Г}}$ - объем геля, вводимого в ячейку, см³.

г) производят перерасчет на кверцетин:

$$K = \frac{m_x \cdot \Delta S_{\text{Г}}}{\Delta S_x \cdot m_{\text{Г}}}$$

где

m_x - масса кверцетина, мг;

$\Delta S_{\text{Г}}$ - снижение площади пика пероксида после добавления АО;

ΔS_x - снижение площади пика пероксида после добавления кверцетина;

$m_{\text{Г}}$ - масса геля, вводимого в ячейку, г.

Результаты и обсуждения

Таблица 1

Результаты определения АОА методом перманганатометрии

Образец	m, г	T_k , мг/см ³	V_x , мл	B, мг/г
«Камистад»	1,1111	0,390	2,5	0,8775
	1,1245		2,4	0,8324
	1,1055		2,2	0,7761
Гель	1,1129		1,2	0,4205
	1,1015		1,2	0,4249
	1,1262		1,2	0,4156

Таблица 2

Результаты кулонометрического определения АОА

Образец	C, г/см ³	V, мл	m_{II} , мг	X, мг	K, мг/г
«Камистад»	0,01	1,5	25	0,075	2,93
				0,073	2,73
				0,062	2,71
Гель		1,5		0,057	3,09
				0,050	2,71
				0,055	3,12

Результаты исследования можно представить в виде таблицы.

Таблица 3

Сравнительная характеристика физико-химических свойств гелей

Показатель	«Камистад»	Гель на основе ксантановой камеди
Органолептические свойства	Гель вязкой и плотной консистенции, желтовато-коричневого цвета, однородный (без комков и крупинок) с резким запахом (запах синтетических добавок)	Гель полувязкой и жидкой консистенции, светло-желтого цвета, однородный (без комков и крупинок) с приятным запахом ромашки
pH	7,5 – 7,6	5,8 – 5,9
Антиоксиданты ИВА, мгН ₂ O ₂ /г геля	0,070	0,054
Антиоксиданты (ИВА), мг ^{кверцетина} /г геля	2,79	2,97
Антиоксиданты (перманганатометрия), мг ^{кверцетина} /г геля	0,8287	0,4203

Произведена обработка результатов согласно F- и T-тесту [14], согласно которым разница между данными образцов незначительна, следовательно, гель, аналогичен по сумме АО коммерческому образцу.

Выводы

Приготовленный гель не уступает по своим физико-химическим свойствам аналогу, содержащему синтетический загуститель.

Список литературы

1. Билич, Г.Л., Назарова Л.В. Медицинская популярная энциклопедия : Человек и его здоровье / Москва : Вече, 1997. 494 с.
2. Flavonoids as Antioxidants / S. Jovanovic, S. Steenken, M. Tomic, B. Marjanovic, M. Simic // Journal of American Chemical Society. 1994 № 58 С. 4846–4851.

3. Optimization of Conditions for Xanthan Gum Production from Waste Date in Submerged Fermentation / S. Moshaf, Z. Hamidi-Esfahani and M. H. Azizi // World Academy of Science, Engineering and Technology. 2011 № 57 С. 521–524.

4. Biosynthesis of xanthan gum by *Xanthomonas campestris* LREL-1 using kitchen waste as the sole substrate / P. Li, T. Li, Y. Zeng, X. Li, X. Jiang // Carbohydrate Polymers. 2016 № 151 С. 1-30.

5. Способ определения антиокислительной активности: пат. 2170930 Рос. Федерация. № 2000111126 / Максимова Т.В., Никулина И.Н., Пахомов В.П., Шкарина Е.И., Чумакова З.В. : заявл. 05.05.2000; опубл. 20.07.2000

7. Обработка и представление результатов химического анализа : учебно-методическое пособие / А.И. Фокина, Е.В. Товстик, Т. А. Адамович. Киров: ВятГУ, 2023 41 с.

УДК 578.81:615.453.8

Ковязина Н.А.

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь**

Аннотация

Целью настоящего исследования являлось разработка аппликационной системы антибактериального действия в форме пластин лекарственных с комбинированным поливалентным бактериофагом.

Анализ функциональной пригодности криоструктурированных аппликационных полимерных систем по критериям описание, эластичность, специфическая активность, релиз показал, что рациональной релиз-активной матричной полимерной системой для комбинированного бактериофага Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный является система, полученная на формообразователе метилцеллюлозы. Исследования фармакологической активности пластин лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный выявили ранозаживляющую и антибактериальную эффективность.

Ключевые слова: аппликационная форма, бактериофаг, пластины лекарственные.

Abstract

The aim of the present study was to develop an application system of antibacterial action in the form of medicated plates with combined polyvalent bacteriophage.

Analysis of the functional suitability of cryostructured application polymer systems according to the criteria of description, elasticity, specific activity, release showed that the rational release-active matrix polymer system for combined bacteriophage Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent is the system obtained on methylcellulose formulator. The studies of pharmacological activity of Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent drug plates revealed wound-healing and antibacterial efficacy.

Keywords: application form, bacteriophage, medicinal plates.

Введение

Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года включает разработку инновационных качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств для медицинского применения, обладающих конкурентоспособностью на внутреннем и внешнем рынках, для удовлетворения потребности системы здравоохранения РФ и реализации экспортного потенциала фармацевтической промышленности [1, 2].

Приоритетным потенциалом является развитие рынка биофармацевтики, лекарственных препаратов лечебно – профилактических бактериофагов для использования в качестве антибактериальной терапии, альтернативной приему антибиотиков [3].

профилактические бактериофаги, лекарственные средства, содержащие комплексы поликлональных вирулентных вирусов бактерий. Благодаря строгой специфичности действия лечебно-профилактические бактериофаги, в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору, не подавляют иммунной защиты, не обладают токсическим действием и не вызывают аллергизации [4]. Расширение линейки биотехнологических фагопрепаратов направлено на обеспечение высокой специфической активности бактериофага и придание качественно новых потребительских свойств.

Одним из перспективных направлений является создание аппликационных лекарственных форм, наносимые на кожу, слизистые оболочки или поверхности ран. Патогенетически обоснованными аппликационными твердыми лекарственными формами для лечения гнойных ран являются пластины лекарственные (*Lamina medicinalis*), представляющие собой пластину определенного размера, состоящую из основы и равномерно распределенного в ней действующего вещества (веществ), предназначенную для накладки на раневую поверхность и оказания местного действия в течение продолжительного периода времени [5].

Целью настоящего исследования являлось разработка аппликационной системы антибактериального действия в форме пластин лекарственных с комбинированным поливалентным бактериофагом.

Материалы и методы

Для создания аппликационных пластин лекарственных антибактериального действия использовали биологически активную субстанцию – комбинированный бактериофаг Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный, представляющий собой смесь в равных соотношениях стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*.

В качестве формообразователей для пластин лекарственных использовали 14 биодegradуемых полимеров природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), желатин пищевой, карбопол, коллаген, крахмал картофельный, метилцеллюлозу (МЦ) марки 15, метилцеллюлозу (МЦ) марки 35, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, натрия альгинат, оксипропилметилцеллюлозу (ОПМЦ), пектин цитрусовый, пектин яблочный, поливиниловый спирт (ПВС), хитозан.

Пластины лекарственные получали путем выливания 3% геля на подложки, криозамораживали при температуре минус 34-38°C и лиофильно высушивали в течение 46±2 часов.

Описание пластин лекарственных проводили органолептически согласно ОФС.1.4.1.0024 «Губки лекарственные»

Эластичность пластин лекарственных определяли визуально по отсутствию склеивания или хрупкого перелома при сгибе на 180° («++» - эластичны; «+» - эластичны, но упругие при сгибе; «-» - эластичность отсутствует).

Специфическую (литическую) активность бактериофага оценивали по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения от 10⁻³ до 10⁻⁶, вызывающая полный лизис культуры) согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги». Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный, раствор).

Релиз (высвобождение) бактериофагов из пленок определяли *in vitro* методом диффузии в агар на плотной питательной среде. На чашки Петри с плотной питательной средой согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги» засеивали бактериальную культуру тест-штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Образцы пленок с иммобилизованным комбинированным бактериофагом Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный площадью 1 см² накладывали на поверхность тест-системы и термостатировали в течении 24 часов при температуре 37±1 °С. Фаголизательность оценивали визуально по четырехбалльной шкале (по количеству

«крестов») согласно методическим рекомендациям МР 3.5.1.0101—15: «-» отсутствие специфической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста. Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный, раствор).

Моделирование ранозаживляющего действия тензиометрическим методом на модели «линейной» асептической раны. Лабораторных животных (белые крысы) распределяли по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10 %). Количество животных в каждой экспериментальной группе – 6. Контрольная группа № 1 – без лечения. Опытная группа № 2 – лечение с использованием пластин лекарственных Секстафаг[®]. Опытная группа № 3 – лечение официальной мазью Левомеколь (препарат-сравнения). Крысам под кратковременным эфирным наркозом производили линейный разрез кожи до подкожной клетчатки длиной 5 см и зашивали рану рядом узловых швов. В течение эксперимента проводили ежедневное наблюдение за лабораторными животными, осматривали каждого лабораторного животного (поведение и общее состояние). В контрольной группе № 1 обработку ран не проводили. В опытных группах № 2 и 3 ежедневно обрабатывали раны подопытных животных исследуемыми лекарственными препаратами. Животных умерщвляли на пятые и седьмые сутки после операции. Клиническое обследование трупов лабораторных животных включало осмотр рубца на наличие инфекционных осложнений по гнойному отделяемому. Для определения прочности рубца на разрыв линейной ушитой послеоперационной раны использовали ранотензиометрический способ [6].

Прочность рубца рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g$$

где: F – сила разрыва рубца, Н; m – масса груза, необходимая для разрыва рубца; g – ускорение свободного падения, м²/с.

Статистическую обработку результатов проводили и анализировали методами вариационной статистики в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний».

Результаты и обсуждение

Дизайн исследований по созданию аппликационных пластин лекарственных антибактериального действия включают скрининг формообразователей биodeградируемых криоструктурированных полимеров и биофармацевтические исследования, позволяющие оценить фармакологическую активность.

Свойства модельных образцов криоструктурированных аппликационных систем представлены в таблице 1.

Анализ функциональной пригодности экспериментальных образцов криоструктурированных аппликационных полимерных систем показал, что рациональной матричной полимерной системой для комбинированного бактериофага Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный является система, полученная на формообразователе метилцеллюлозы. Лекарственные пластины на основе метилцеллюлозы имеют структурированную губчатую конструкцию, оказывают ксеропротекторное действие при сублимационном высушивании комбинированного бактериофага и является релиз-активной полимерной матричной системой с высоким показателем высвобождения иммобилизованного комбинированного бактериофага.

На следующем этапе работы изучали фармакологическую активность пластин лекарственных с иммобилизованным комбинированным бактериофагом Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный на заживление линейных кожных ран у экспериментальных

животных (белые крысы). В качестве эталона сравнения использовали мазь Левомеколь, широко применяемую для лечения местной гнойной инфекции.

Результаты исследования ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный тензиометрическим методом на модели линейной асептической раны у лабораторных животных представлены в таблице 2.

Таблица 1.

Свойства криоструктурированных аппликационных систем

№	Формообразователь	Критерии			
		Описание пластины	Эластичность	Специфическая активность, %	Релиз
1	ГПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета	++	48	1,33
2	Желатин	Структурированная плотная желтоватого оттенка	–	100	1,83
3	Желатин азрированный	Структурированная губчатая белого цвета	+	100	2,17
4	Карбопол	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется	++	78	2,5
5	Коллаген	Структурированная хрупкая желтоватого оттенка	–	76	2,67
6	Крахмал	Структурированная губчатая белого цвета	+	98	1,33
7	МЦ 15	Структурированная губчатая белого цвета	++	84	2,17
8	МЦ 35	Структурированная губчатая белого цвета	++	81	2,00
9	Натрий КМЦ	Структурированная губчатая белого цвета	+	63	2,33
10	Натрия альгинат	Структурированная губчатая желтоватого оттенка	+	45	1,83
11	ОПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета	++	53	1,50
12	Пектин цитрусовый	Структурированная губчатая бежевого оттенка	+	0	1,00
13	Пектин яблочный	Структурированная губчатая бежевого оттенка	+	12	1,83
14	ПВС	Структурированная плотная белого цвета	–	96	2,67
15	Хитозан	Не структурирована	–	10	

Таблица 2.

Ранозаживляющее действие пластин лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный

Группа животных, n = 6	Сила разрыва рубца, Н		Количество инфекционных осложнений, %
	На 5 сутки	На 7 сутки	
1. Контроль – без лечения	225,0 ± 11,5	493,3 ± 15,4	83,3
2. Опытная – лечение мазью Левомеколь	366,7 ± 19,3*	681,6 ± 21,8*	33,3
3. Опытная – лечение пластинами лекарственными Секстафаг®	398,3 ± 14,5*	711,7 ± 15,4*	0

Примечание: * – достоверно относительно контроля p<0,05 по t критерию Стьюдента.

Пластины лекарственные Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный и официальная мазь Левомеколь в сравнении с контролем обладают выраженной фармакотерапевтической эффективностью ранозаживления. В сравниваемых опытных группах относительно контроля выявлены достоверные различия по силе разрыва рубца

($p < 0,05$). Количество инфекционных осложнений в контрольной группе без лечения составило 83,3%, в опытной группе с местным лечением ран официальной мазью Левомеколь – 33,3%. В опытной группе при аппликации пластин лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный инфекционные осложнения отсутствовали.

Выводы

В результате проведенных комплексных технологических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработана аппликационная система в форме пластин лекарственных с комбинированным поливалентным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, обладающая ранозаживляющим и антибактериальным действием в отношении бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*.

Список литературы

1. Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года : Распоряжение Правительства РФ от 07.06.2023 N 1495-р – URL: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHzWTEAAQ3p.pdf> (дата обращения: 11.09.2024). – Текст : электронный.
2. Герасимова, Е.Б. Анализ фармацевтического рынка: международные и национальные тенденции развития / Е. Б. Герасимова, Т. В. Петрусевич // Региональная и отраслевая экономика. – 2023. – №2 (219). – С. 49–55. URL: <http://elib.fa.ru/art2023/bv571>. (дата обращения: 12.09.2024). – Текст : электронный.
3. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года : Решение Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 24 апреля 2012 г. № 1853п-П8 – URL: <http://static.government.ru/media/files/41d4e85f0b854eb1b02d.pdf> (дата обращения: 20.08.2024). – Текст : электронный.
4. ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т.2. Москва, 2018. – С. 2518 – 2531.
5. Приказ Минздрава России от 27.07.2016 N 538н "Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения".
6. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола, – 1979. – С. 100-104.

УДК 543.061:543.062:547.98:582.929.4

Коровина Е.С., Попова О.И.

КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАНИНОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО, СОРТ «ДРУГ», ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В БОТАНИЧЕСКОМ САДУ ПЯТИГОРСКОГО МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Аннотация

Котовник кошачий – одно из перспективных растений семейства яснотковые для исследования с целью дальнейшего введения в фармацию. В работе проведено качественное и количественное определение дубильных веществ надземной части котовника кошачьего, сорт «Друг», выращиваемого в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института. Результаты показали высокое содержание дубильных веществ – 4,75%, что сопоставимо с некоторыми фармакопейными видами сырья.

Ключевые слова: котовник кошачий, яснотковые, интродукция, дубильные вещества
Abstract

Nepeta cataria is one of the promising plants of the family Lamiaceae for research in order to further introduce it into pharmacy. In the work was carried out, the qualitative and quantitative determination of tannins of the aerial part of *Nepeta cataria*, variety "Drug", grown in the botanical garden of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute. The results showed a high content of tannins – 4.75%, which is comparable to some pharmacopoeial types of raw materials.

Key words: *Nepeta cataria*, Lamiaceae, introduction, tannins

Введение

В настоящее актуальным остается поиск новых растений, которые могут быть включены в список лекарственных, особенно среди семейств, давших много видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1, 2]. К таким семействам относится – яснотковые (Lamiaceae), многие представители которого накапливают различные группы биологически активных соединений (БАС): эфирные масла, флавоноиды, дубильные вещества (танины), иридоиды, сапонины [3, 4].

Котовник кошачий (*Nepeta cataria* L.), относящийся к семейству яснотковые, в нашей стране имеет давнюю историю изучения, однако на сегодняшний момент его сырье пока не получило официальный статус в качестве ЛРС [5, 6]. В России, в Ставропольском крае выведен сорт котовника кошачьего «Друг», отличающийся высокой урожайностью и неприхотливостью, успешно интродуцированный на юге России, включая ботанический сад Пятигорского медико-фармацевтического института (ПМФИ), г. Пятигорск, Ставропольский край.

До недавнего времени ведущей группой БАС многих душистых видов растений семейства яснотковые считались эфирные масла. Виды котовника также имеют характерный запах, что обусловлено накоплением компонентов эфирного масла. В последние годы при изучении комплекса БАС яснотковых внимание ученых направленно на фенольные соединения, среди которых немаловажную роль играют дубильные вещества. Для некоторых видов, в частности для листьев шалфея лекарственного, нормативная документация регламентирует содержание дубильных веществ [7]. Поэтому выбрана цель исследования – определение дубильных веществ (танинов) в надземной части котовника кошачьего.

Материалы и методы

Материалом явилась надземная часть (трава) котовника кошачьего, сорт «Друг», выращиваемого в открытом грунте в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института (рисунок 1).

Сырье заготовлено в июле 2023 года в фазу массового цветения, высушено воздушно-теневым способом [8].



Рис. 1. Котовник кошачий, сорт «Друг», ботанический сад Пятигорского медико-фармацевтического института (фото автора)

Качественное определение дубильных веществ проводили с помощью специфических осадительных и цветных реакций [9]. Количественное определение дубильных веществ проводили по методике ГФ РФ XIV издания [10].

Результаты и обсуждение

Результаты качественных реакций на дубильные вещества:

– К 2 мл извлечения прибавляли 3-5 капель реактива 10% раствора ацетата свинца основного в уксусной кислоте. Наблюдался осадок белого цвета;

– К 2 мл извлечения прибавляли 2-3 капли раствора железа (III) аммония сульфата. Наблюдалось образование темно-синего окрашивания;

– К 2 мл извлечения прибавляли 5 мл 1% раствора желатина в 10% натрия хлорида. Наблюдалось медленное помутнение раствора.

Результаты количественного определения дубильных веществ в надземной части котовника кошачьего, сорт «Друг», выращиваемого в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты количественного определения дубильных веществ травы котовника кошачьего

№	Навеска сырья, г	Влажность сырья, %	Объем титранта, мл	Объем титранта (контроль), мл	Содержание дубильных веществ, %	Среднее значение, %
1	1,918	5,9	2,9	0,8	4,84	4,75±0,12
2	2,026		3,0		4,80	
3	2,009		2,9		4,62	

Содержание дубильных веществ в надземной части котовника кошачьего, сорт «Друг» сопоставимо с показателями фармакопейного вида – листья шалфея лекарственного, для которого нормативная документация регламентирует данный показатель – не менее 4%.

Выводы

В настоящее время проводится изучение котовника кошачьего с целью внедрения сырья в фармацевтическую практику. В Ставропольском крае селекционерами выведен, сорт котовника кошачьего «Друг», который успешно интродуцирован на юге России и в перспективе может стать ведущим образцом для выращивания котовника кошачьего в России в промышленных масштабах.

В работе проведены качественное и количественное определение дубильных веществ в надземной части котовника кошачьего, сорт «Друг». Результаты анализа сопоставимы с показателями для официального вида – листья шалфея лекарственного.

Дубильные вещества в надземной части котовника кошачьего, наряду с другими соединениями фенольной природы, могут обуславливать терапевтическое действие ЛРС, а также препаратов котовника кошачьего

Список литературы

1. Попова О.И., Коновалов Д.А., Попов И.В. Использование и охрана ресурсов лекарственных растений на Северном Кавказе // Фармация. 2013. № 7. С. 3-6.
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. Попов И.В., Попова О.И. Управление качеством процесса приемки лекарственного растительного сырья // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13. № 1-8. С. 2031-2033.

4. 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.
5. Кузнецова Н.М. Биоморфологические особенности и сырьевая продуктивность видов рода котовник (*Nepeta L.*) в условиях Ленинградской области // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. 2013. № 30. С. 19-23.
6. Работягов В.Д., Аксенов Ю.В. Компонентный состав эфирного масла видов рода *Nepeta L.* // Фармация и фармакология. 2014. № 6 (7). С. 25-28.
7. Миронова М.А., Попов И.В. Обоснование использования видов сырья содержащего дубильные вещества в комплексе с гранатовым соком для получения комбинированных лекарственных препаратов // Чтения молодых ученых. Материалы международной научно-практической конференции. Сер. "Научный вестник" Ответственный за выпуск Жукова А.В., 2016. С. 123-125.
8. Попов И.В., Тохсырова З.М., Попова О.И. Определение биологически активных веществ в листьях и побегах розмарина лекарственного в зависимости от способов сушки // Инновационные достижения в современной фармации и медицине. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. 2016. С. 94-95.
9. Попов И.В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения желудочно-кишечных заболеваний // Автореф. дисс. канд. фармацевт. наук. Пятигорск. 2003. 24 с.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.4.2024).

УДК 615.252.349.7

Котегов В.П.

**ОПТИМИЗАЦИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ДИАБЕТА КРЫС
ПГНИУ, г. Пермь**

Аннотация

В опытах на крысах линии Wistar апробированы различные режимы введения аллоксана и стрептозотоцина для моделирования экспериментально диабета. Оптимальное сочетание выраженной гипергликемии и низкой летальности животных отмечено при комбинированном применении обоих диабетогенных веществ из расчёта 30 мг/кг.

Ключевые слова: крысы, экспериментальный диабет, аллоксан, стрептозоточин.

Abstract

In experiments on Wistar rats, various modes of administration of alloxan and streptozotocin were tested to simulate an experimental model of diabetes. The optimal combination of severe hyperglycemia and low mortality of animals was noted with the combined use of both diabetogenic substances at the rate of 30 mg/kg.

Key words: rats, experimental diabetes, alloxan, streptozotocin.

Введение

Оптимальной моделью для скрининга пероральных гипогликемических соединений являются животные с генетическим диабетом и ожирением [1]. Недостатком её является высокая стоимость животных и сложность их содержания, что объясняет сохраняющуюся актуальность использования для воспроизведения экспериментального диабета химических веществ, прежде всего, аллоксана и стрептозотоцина.

Аллоксановый диабет отличается глубиной поражения островкового аппарата поджелудочной железы, что обеспечивает развитие хронической модели заболевания

различной степени тяжести и использование ее в эксперименте на протяжении 6-12 месяцев, а при соответствующем уходе за животными - и дольше. Недостатком модели является высокий отход животных, погибающих на фоне чрезмерно выраженной гипогликемии в конце первых суток и гипергликемической комы - через 3-4 дня после затравки. Причиной этого, судя по абсолютной величине диabetогенной дозы, является недостаточная избирательность действия аллоксана, связанная с его химической нестабильностью и присутствием в навеске токсических продуктов распада: аллоксановой и диалуровой кислот, мурексидоподобных веществ, аллоксантина.

Стрептозотоциновый диабет протекает сравнительно доброкачественно, так как оба критических периода у животных после его моделирования выражены в меньшей степени. Однако конечный их выход с хронической формой заболевания также недостаточен, но не по причине высокой смертности, а из-за низкой тяжести диабета и высокой частоты спонтанного выздоровления крыс, вынуждающих многократно повторять моделирование для получения необходимого количества животных.

В связи с этим нами были предприняты попытки оптимизации этих методов воспроизведения экспериментального химического диабета с помощью совместного применения обоих диabetогенных веществ.

Материалы и методы

В опытах на 250 белых крысах самцах линии Wistar массой тела 200-250 гр. использовали различные комбинации вводимого внутримышечно аллоксана (Lachema) и внутрибрюшинно – стрептозотоцина (STZ, Sigma #S0130).

После затравки у животных в дискретные интервалы времени учитывали летальность и уровень гликемии (глюкозооксидазный метод).

Результаты и обсуждение

Диabetогенное и токсическое действие аллоксана апробировали на крысах при его внутримышечном введении по 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120 и 140 мг/кг. Аналогичные эффекты стрептозотоцина изучали при внутрибрюшинной инъекции препарата из расчета 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг. Кроме того, оба соединения были введены одновременно в суммарной дозе 50, 60, 80, 120 и 170 мг/кг.

Показано, что оптимальной комбинацией диabetогенных агентов является одновременное введение аллоксана и стрептозотоцина по 30 мг/кг, так как другие варианты сопровождались чрезмерно высокой летальностью животных либо недостаточно высоким и стабильным уровнем гипергликемии (табл.1-2, рис.1).

Таблица 1.

Влияние комбинированного применения аллоксана и стрептозотоцина на летальность крыс

n	Характер комбинации			Летальность, %	
	Аллоксан, в/м, мг/кг	Стрептозотоцин, в/б, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Через 1 неделю	Через 1 месяц
10	140	30	170	90	100
10	120	50	170	90	100
10	100	20	120	80	100
10	90	30	120	30	100
10	40	40	80	30	50
10	60	20	80	20	50
10	70	10	80	10	30
10	50	30	80	0	20
10	30	30	60	0	0
10	40	10	50	0	0

n - количество животных

Внутримышечное введение одного аллоксана из расчета 30 мг/кг уровень гликемии у крыс существенно не изменяло (табл.2, рис. 1). Внутрибрюшинная инъекция им

стрептозотоцина в аналогичной дозе была более эффективной и обеспечивала определенную динамику гликемической кривой.

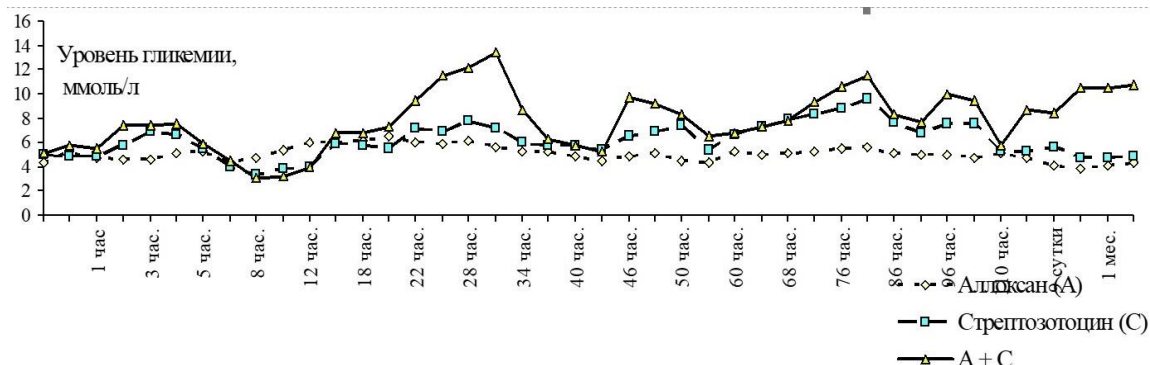


Рис. 1. Гликемический профиль крыс после отдельного и комбинированного введения аллоксана (30 мг/кг, в/м) и стрептозотоцина (30 мг/кг, в/б).

Таблица 2.

Гликемический профиль крыс после отдельного и комбинированного введения аллоксана (30 мг/кг, в/м) и стрептозотоцина (30 мг/кг, в/б)

Серия опытов	Уровень гликемии, ммоль/л					
	Первые сутки					
	0	30 мин.	1 час	2 час.	3 час.	4 час.
Аллоксан (А)	4,37±0,38	5,22±0,30	4,75±0,29	4,56±0,34	4,60±0,36	5,14±0,31
Стрептозотоцин (С)	4,96±0,26	4,91±0,25	4,84±0,17	5,76±0,22	6,94±0,42	6,62±0,48
А + С	5,08±0,11	5,78±0,24	5,47±0,13	7,40±0,55	7,47±0,60	7,58±0,34
	Первые сутки					
	5 час.	6 час.	8 час.	10 час	12 час.	14 час.
Аллоксан (А)	5,27±0,27	4,37±0,22	4,69±0,12	5,44±0,17	6,02±0,28	5,96±0,21
Стрептозотоцин (С)	5,56±0,26	4,03±0,14	3,35±0,04	3,89±0,13	4,00±0,18	5,89±0,23
А + С	5,92±0,35	4,48±0,28	3,07±0,20	3,15±0,10	4,02±0,19	6,80±0,49
	Первые сутки			Вторые сутки		
	16 час.	18 час.	20 час.	24 час.	28 час.	30 час.
Аллоксан (А)	6,13±0,13	6,48±0,21	5,98±0,25	5,95±0,40	6,09±0,28	5,67±0,06
Стрептозотоцин (С)	5,78±0,27	5,56±0,21	7,22±0,41	6,89±0,48	7,87±0,61	7,23±0,86
А + С	6,75±0,60	7,29±0,49	9,46±0,89	11,47±1,24	12,22±1,32	13,42±1,63
	Вторые сутки					
	34 час.	36 час.	40 час.	44 час	46 час.	48 час.
Аллоксан (А)	5,24±0,09	5,28±0,20	4,83±0,26	4,42±0,21	4,86±0,32	5,17±0,36
Стрептозотоцин (С)	5,99±0,26	5,77±0,26	5,72±0,21	5,35±0,21	6,47±0,65	6,87±0,65
А + С	8,67±0,77	6,29±0,36	5,81±0,42	5,26±0,25	9,73±1,56	9,22±1,30
	Третьи сутки					
	50 час.	54 час.	60 час.	64 час	68 час.	72 час.
Аллоксан (А)	4,48±0,40	4,29±0,24	5,29±0,14	5,00±0,17	5,16±0,22	5,29±0,10
Стрептозотоцин (С)	7,39±0,86	5,43±0,44	6,61±0,61	7,25±0,34	8,00±0,74	8,28±0,81
А + С	8,30±1,09	6,53±1,32	6,78±0,51	7,30±0,68	7,75±0,68	9,37±0,94
	Четвертые сутки					Пятые сутки
	76 час.	80 час.	86 час.	92 час	96 час.	102 час.
Аллоксан (А)	5,48±0,11	5,60±0,17	5,06±0,05	5,02±0,11	5,03±0,09	4,71±0,10
Стрептозотоцин (С)	8,89±0,91	9,63±0,60	7,74±1,02	6,74±0,77	7,54±0,57	7,53±0,77
А + С	10,58±1,39	11,46±1,46	8,33±1,59	7,67±1,39	9,98±0,68	9,49±0,44
	Пятые сутки		9	15	1	1,5
	110 час.	120 час.	сутки	сутки	мес.	мес.
Аллоксан (А)						
Стрептозотоцин (С)	5,08±0,15	4,72±0,14	4,07±0,14	3,84±0,18	4,04±0,14	4,35±0,15
А + С	5,19±0,48	5,29±0,10	5,63±0,35	4,75±0,37	4,72±0,25	4,86±0,26

Количество животных в серии равно 6.

При раздельном введении веществ через 2-5 часов после затравки развивается первичная гипергликемическая фаза с повышением содержания глюкозы в крови на 16-40%. Спустя 6-10 часов уровень глюкозы снижается на 19-32%, а по истечении 22-30 часов возрастает на 45-59%. В течение следующей недели содержание глюкозы в крови нестабильно, периодически возвращается к исходному и вновь повышается на 49-94%. Через 9 дней уровень гликемии нормализуется и остается без изменений до конца 1,5-месячного наблюдения.

Совместное применение аллоксана и стрептозотоцина обеспечивает более выраженную динамику гликемического профиля животных. Так, спустя 2-4 часа после затравки концентрация глюкозы в их крови возрастает на 31-49% (табл. 2). Гипогликемическая фаза со снижением содержания сахара в крови на 38-40% наблюдается через 8-10 часов, а вторичная гипергликемия, сопровождающаяся увеличением уровня глюкозы на 126-164 %, через 24-30 часов. В течение всей первой недели содержание сахара в крови у всех крыс остается выше исходного на 12-125%, а через 9 дней и до конца 1,5-месячного эксперимента - превосходит начальное на 67-111%.

Апробированная комбинация эффективнее раздельного применения аллоксана и стрептозотоцина в обычных для них диабетогенных дозах. В частности, она в 3 раза быстрее аллоксана, введенного внутримышечно по 140 мг/кг, и в 2 раза - инъецированного внутрибрюшинно по 50 мг/кг стрептозотоцина, вызывает фазу вторичной гипогликемии, уменьшая при этом уровень глюкозы в крови животных на 32,2% слабее, чем один аллоксан (табл. 3).

Таблица 3.

Гликемическая реакция крыс после введения аллоксана и стрептозотоцина

Серия опытов	n	2-я гипогликемическая фаза		2-я гипергликемическая фаза	
		Время появления, час.	Изменение гликемии по сравнению с фоном, %	Время появления, час.	Изменение гликемии по сравнению с фоном, %
Аллоксан (А), 140 мг/кг, в/м	5	24,0 ± 0,0	- 73,2 ± 2,5	62,4 ± 4,6	+ 582,5 ± 14,2
Стрептозотонин (С), 50 мг/кг, в/б	6	10,7 ± 0,6*	- 48,4 ± 4,1*	30,7 ± 0,6*	+ 249,0 ± 15,6*
А, 30мг/кг, в/м + С, 30 мг/кг, в/б	5	8,4 ± 0,4**	- 41,0 ± 2,9*	30,8 ± 0,8*	+ 164,5±30,3**

n - количество животных

Вторичная гипергликемия при сочетанном применении препаратов развивается, как и при использовании одного стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг, вдвое быстрее, чем при аллоксановом диабете, и превосходит по доброкачественности обе модели.

Таким образом, комбинированное введение аллоксана и стрептозотоцина не только уменьшает смертность животных и весовое количество используемых диабетогенных веществ, но и повышает конечный выход крыс со стабильным, клинически выраженным и длительно протекающим сахарным диабетом, что необходимо для проведения скрининга пероральных гипогликемических соединений.

Аллоксан, как известно, проявляет повышенное сродство к тиоловым группам белков и аминокислот, что приводит к его быстрой инактивации. Особенностью же β-клеток островков Лангерганса является исходно низкая концентрация SH-групп, обусловленная их расходом на синтез дисульфидных связей инсулина. Это предопределяет ослабление инактивирующей аллоксан способности β-клеток. Другое отличительное их свойство - расположение мембранных тиоловых групп в области глюкорецепторов. Сходство молекулярных параметров аллоксана и глюкозы, наличие карбонильных групп и атомов азота обеспечивают его взаимодействие с SH-группами глюкорецепторов с последующим транспортом по глюкозным каналам. В клетке он образует аллоксанат цинка, обладающий

цитотоксическим эффектом, нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях, разрывает цепи ядерной ДНК, снижает уровень НАД и синтез проинсулина. Обладая окислительно-восстановительными свойствами, аллоксан увеличивает потребление восстановительных эквивалентов и молекулярного кислорода, генерирует перекись водорода и свободные радикалы. Равновесие процесса при этом сдвигается в сторону чрезмерного потребления восстановительных эквивалентов, вырабатываемых клеткой для защиты от действия окислителей и к их истощению, а образовавшиеся свободные радикалы и перекись инициируют появление супероксиданионрадикалов, повреждающих β -клетки, изначально обладающие низким уровнем антиокислительной способности [2].

В отличие от аллоксана стрептозотоцин не проявляет сродства к SH-группам β -клеток и предварительное введение животным тиол-содержащих аминокислот: глутатиона и цистеина - не защищает их от его диабетогенного действия. Если глюкозная часть молекулы стрептозотоцина играет роль носителя, обеспечивая проникновение через мембрану β -клеток, то метилнитрозомочевина вызывает деполяризацию сегментов поджелудочной железы, изменение ультраструктуры клеточных мембран и некроз β -клеток. Определенное значение имеют и вызываемые препаратом нарушение обмена пиримидиновых нуклеотидов со снижением уровня НАД и активацией свободно-радикального окисления, а также подавление включения лейцина в проинсулин и инсулин [3].

При комбинированном применении аллоксана и стрептозотоцина, имеющих разные биомеханизмы действия, развивается, вероятно, фармакологический синергизм по типу потенцирования.

Выводы

Комбинированное введение аллоксана и стрептозотоцина в субдиабетогенных дозах уменьшает смертность животных и весовое количество используемых диабетогенных веществ.

Комбинированное введение аллоксана и стрептозотоцина в субдиабетогенных дозах повышает конечный выход крыс со стабильным, клинически выраженным и длительно протекающим сахарным диабетом.

Список литературы

1. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М. – 2012 – 944 с.
2. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013 – №3 – С. 26-29.
3. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, дитизоновый и стрептозотоциновый диабет. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013 – №4 – С.5-9.

УДК 59.084+615.31

Краснова А.И., Павлова А.Н., Канюкова Д.Н., Пулина Н.А.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКСОВАНАДИЕВОГО ХЕЛАТА КАИ-19 НА ДВИГАТЕЛЬНО-КООРДИНАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Поиск новых безопасных и высокоэффективных мультитаргетных антидиабетических препаратов является одной из актуальных проблем современной фармакологии. Перспективным направлением поиска новых способов коррекции сахарного диабета

является использование комплексных соединений ванадия, для которых в научных исследованиях показано наличие выраженных инсулиномиметических свойств. Ранее в исследованиях было показано наличие гипогликемических свойств бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия (КАИ-19) на экспериментальных моделях диабета. В данной работе изучены влияния бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия на двигательную функцию лабораторных животных с целью оценки его возможной нейротоксичности в тестах «вращающийся стержень», «вертикальный цилиндр». Полученные данные свидетельствуют об отсутствии проявлений неврологического дефицита у крыс при однократном пероральном применении хелата КАИ-19 в дозе 50 мг/кг.

Ключевые слова: бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадий, вращающийся стержень, вертикальный цилиндр, нейротоксичность.

Abstract

The search for new safe and highly effective multi-targeted antidiabetic drugs is one of the actual problems of modern pharmacology. A promising direction in the search for new ways to correct diabetes mellitus is the use of complex vanadium compounds, for which scientific studies have shown the presence of pronounced insulinomimetic properties. Previously, studies have shown the presence of hypoglycemic properties of bis[3-(4-chlorophenyl)-1-(4-methylphenyl)carboxamido-1,3-propandionato]oxovanadium (KAI-19) in experimental models of diabetes. In this work, the effects of bis[3-(4-chlorophenyl)-1-(4-methylphenyl)carboxamido-1,3-propandionato]oxovanadium were studied on the motor coordination function of laboratory animals in order to assess its possible neurotoxicity in the tests "rotarod", "cylinder". The data obtained indicate the absence of manifestations of neurological deficiency in rats with a single oral administration of KAI-19 chelate at a dose of 50 mg/kg.

Key words: bis[3-(4-chlorophenyl)-1-(4-methylphenyl)carboxamido-1,3-propandionato]oxovanadium, rotarod, cylinder, neurotoxicity.

Введение

Поиск новых антидиабетических препаратов является одной из актуальных проблем современной фармакологии. При этом с учетом многофакторности патогенеза сахарный диабет (СД) ассоциируется с высокой частотой поражения как центральной, так и периферической нервной системы, что характеризуется поражением нервных волокон и проявлением неврологического дефицита [1]. В связи с этим высокоэффективный антидиабетический препарат не должен сам провоцировать нейропатию, проявляя при этом мультитаргетный механизм действия при данной патологии. Одним из перспективных направлений поиска способов коррекции СД 2 типа является использование органических металлокомплексов ванадия, у которых в многочисленных исследованиях показано наличие инсулиномиметических свойств и положительных плейотропных эффектов [2]. Представляет интерес изучение бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия, у которого ранее выявлено проявление гипогликемических свойств [3,4], на двигательную-координационную функцию лабораторных животных с целью оценки возможной нейротоксичности.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на нелинейных половозрелых белых крысах обоего пола массой 250-280 г (n=40). Животных содержали в условиях вивария с естественным световым режимом на стандартной диете, без ограничения доступа к еде и воде (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [5].

Первая серия исследований была проведена на 20 крысах, разделенных на 5 групп путем стратифицированной рандомизации по принципу гендерного баланса: крысам подгруппы А (n=4) вводили хелат КАИ-19 перорально однократно в скрининговой дозе 50

мг/кг в виде взвеси в воде, приготовленной с использованием стабилизатора ТВИН-80; крысам подгрупп Б (n=4) вводили перорально однократно ванадила сульфат (ВС) (Sigma-Aldrich, США) в виде водного раствора в дозе 25 мг/кг; животным подгрупп В (n=4) вводили перорально однократно субстанцию препарата сравнения метформина гидрохлорида (МФ) (Henan Sigma, Китай) в виде водного раствора в дозе 50 мг/кг; крысам подгрупп Г вводили перорально однократно субстанцию препарата сравнения глибенкламида (ГБ) (Henan Sigma, Китай) в виде водного раствора в дозе 5 мг/кг; крысам подгрупп Д (контроль, n=4) вводили перорально однократно воду очищенную. Животных лишали пищи за 16 часов до опыта и на время его проведения. Через 60 минут животных помещали в аппаратно-программный комплекс (АПК) «Ротарод» (ООО «Нейроботикс») для оценки проявления нейротоксичности в виде нарушения координации животных (рис. 1). Регистрировали способность животных удерживаться на вращающемся со скоростью 8 об/мин стержне в течение 1 минуты и латентный период первого падения [6].

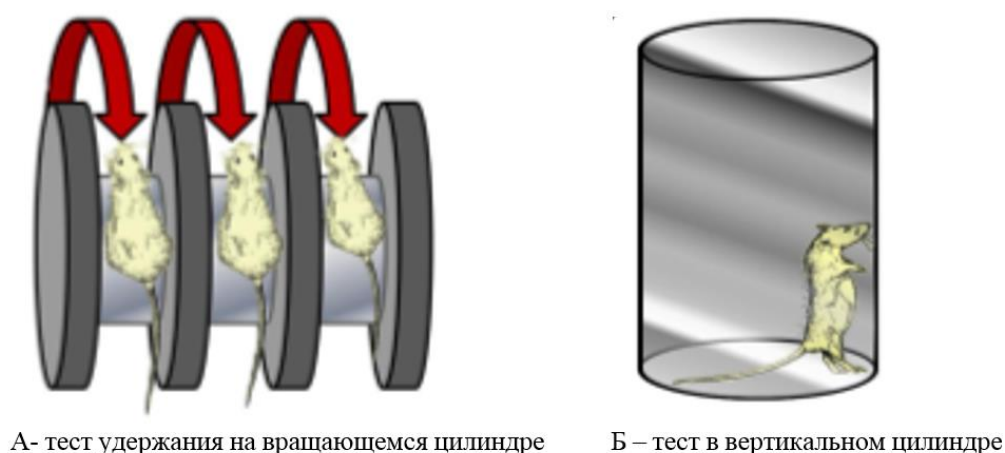


Рис. 1. Тесты моторных функций

Во второй серии экспериментов на 20 крысах моделировали тест «Цилиндр», который дает возможность оценить спонтанное использование передних конечностей грызуном и их асимметрию (рис. 1). Эксперимент проводили на 5 группах животных (n=4) получивших за 60 минут эксперимента КАИ-19, ВС, МФ, ГБ и воду очищенную в вышеуказанных дозах соответственно. Каждое животное помещалось в прозрачный цилиндр диаметром 20 см и высотой 30 см. В ходе свободного поведения животного отмечалось касание каждой передней лапой крысы стенок цилиндра (всего 20 контактов). Результаты представляли в виде процентного отношения касаний каждой лапы к общему количеству контактов передними лапами со стенкой цилиндра. Снижение числа контактов одной из лап со стенками цилиндра до $\leq 10\%$ свидетельствует о тяжелом поведенческом дефиците и проявления нейротоксичности [6,7].

Полученные экспериментальные данные статистически [8] обрабатывали с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.) и расширенного пакет-анализа Microsoft Excel 2018, с вычислением среднего значения, стандартного отклонения ($M \pm m$). Нормальность распределения полученных результатов проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки средних значений двух зависимых групп данных применялся парный t-критерий Стьюдента. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов теста «вращающийся стержень» показала, что при введении оксованадиевого хелата КАИ-19, ванадила сульфата, метформина гидрохлорида, а также у крыс контрольной группы не наблюдалось падений с вращающегося стержня. При этом

введение глибенкламида сопровождалось тенденцией к нарушению координации, поскольку наблюдалось падение 25% животных, что возможно обусловлено развитием гипогликемических эффектов (табл.1)

Результаты теста «цилиндр» показали, что при введении металлокомплекса КАИ-19, ванадила сульфата, а также препаратов сравнения – метформина, глибенкламида не наблюдалось выраженных изменений моторных функций животных, в частности ассиметрии конечностей, при этом отмечалось статистически значимое уменьшение общего числа касаний передними лапами стенок цилиндра при введении ванадийсодержащих соединений – КАИ-19 и ванадила сульфата, что свидетельствует об уменьшении вертикализации животных и требует дальнейшего изучения (табл.1).

Таблица 1.

Оценка неврологического статуса оксованадиевого хелата КАИ-19 и препаратов сравнения

Соединение	«Вращающийся стержень»			«Вертикальный цилиндр»					
	Число падений		Время удержания, с	Число касаний правой лапой		Число касаний левой лапой		Общее число касаний передними лапами	
	абс	%		абс	%	абс	%	абс	%
КАИ-19	0/4	0	60,0±0,0	1,0±0,4	43,4	0,5±0,3	21,7	2,3±0,6 ^{*1}	100
Ванадила сульфат	0/4	0	60,0±0,0	1,0±0,6	50,0	0,5±0,3	25	2,0±0,4 ^{*1}	100
Метформина гидрохлорид	0/4	0	60,0±0,0	1,0±0,4	30,3	0,5±0,3	15,5	3,3±0,5	100
Глибенкламид	1/4	25	53,3±6,7	1,0±0,4	23,3	1,3±0,8	30,2	4,3±0,3	100
Контроль	0/4	0	60,0±0,0	1,5±0,3	25,9	1,0±0,4	17,2	5,8±0,8	100

Примечание: абс – абсолютное значение

* = p < 0,05; 1 - по сравнению с показателями контрольной группы.

В целом, результаты исследований неврологических тестов «Ротарод» и «Цилиндр» показали, что введение хелата КАИ-19, ванадила сульфата, метформина и глибенкламида не сопровождалось проявлением координационных нарушений и ассиметрии конечностей лабораторных животных.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии проявлений неврологического дефицита у крыс при однократном пероральном применении хелата КАИ-19 в дозе 50мг/кг.

Список литературы

1. Котова, О.В. Неврологические осложнения сахарного диабета / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова, А.А. Беляев // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С. 40-44.
2. Краснова, А.И. Перспективы поиска новых антидиабетических средств среди ванадийсодержащих комплексных соединений (обзор) / А.И. Краснова, Н.А. Пулина, Т.А. Юшкова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № S4. – С. 19-27.
3. Краснова, А.И. Гипогликемическая активность бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия в условиях экспериментального сахарного диабета / А.И. Краснова, Т.А. Юшкова, Н.А. Пулина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, № 10. – С. 8-12.
4. Пулина, Н.А. Биологическая активность бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия / Н.А. Пулина, Т.А. Юшкова, А.И. Краснова // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 7. – С. 29-32.
5. European Convention for the Protection of Pet Animals (1987) [Электронный ресурс]. – URL: <https://rm.coe.int/> (дата обращения 27.10.2024).

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, - 2012. - 944 с.
7. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med.* 2010 Jul 19;2(1):13.
8. Гланц С., Медико-биологическая статистика, Практика, Москва. - 1998. – 459 с.

УДК 547.833.3 :615.212

Михайловский А.Г., Юсов А.С., Чашина С.В., Першина Н.Н.

СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗОНОВ РЯДА 2-(3,3-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ИЛ)-N-(2,4-КСИЛИЛ)-АЦЕТАМИДА

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Реакцией азосочетания (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)-N-(2,4-ксилил)-ацетамида с солями диазония синтезированы 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-(2-арилгидразоно)-N-(2,4-ксилил)-ацетамида. Все соединения показали анальгетический эффект по тесту «горячей пластинки», превышая эффект метамизола натрия. Для наиболее активного гидразона время оборонительного рефлекса составляет 27,10 мин (16,60 мин для метамизола натрия).

Ключевые слова: (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)-N-(2,4-ксилил)-ацетамид, азосочетание, соли диазония, 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-(2-арилгидразоно)-N-(2,4-ксилил)-ацетамида, анальгетический эффект.

Abstract

By the reaction of azocoupling for (Z)-2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)ylidene)-N-(2,4-xylyl)-acetamide with diazonium salts 2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-yl)-2-(2-arylhydrazono)-N-(2,4-xylyl)-acetamides are synthesized. All compounds exhibited an analgetical effect in the hot-plate test excelling the effect of methamizol natrium. For the most active hydrazone the time of the defensive reflex is 27,10 minutes (16,60 for methamizol natrium).

Key words: (Z)-2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)ylidene)-N-(2,4-xylyl)-acetamide, azocoupling, diazonium salts, 2-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-yl)-2-(2-arylhydrazono)-N-(2,4-xylyl)-acetamides, analgetical effect.

Введение

Соединения ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина проявляют анальгетическую (антиноцицептивную) активность [1 – 5]. Большое число биологически активных и лекарственных веществ имеют в своей структуре фрагмент гидразона. Поэтому конструирование молекул, содержащих в молекуле одновременно изохинолин и группу гидразона, представляет интерес. Цель данной работы – выяснения связи анальгетического действия со строением в ряду 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-(2-арилгидразоно)-N-(2,4-ксилил)-ацетамида. Остаток ксилитина выбран по той причине, что некоторые его изомеры входят в структуру лекарственных веществ. Вещества подобной структуры получают по реакции азосочетания енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с солями диазония [4].

Материалы и методы

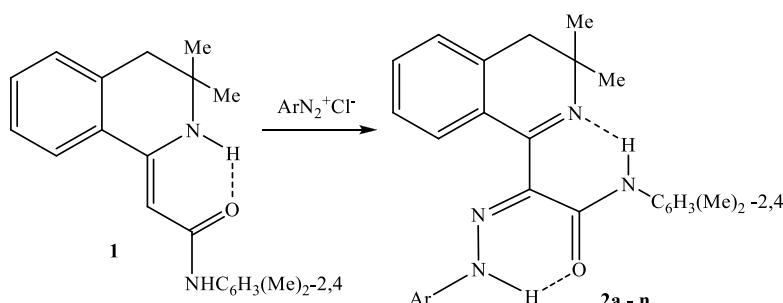
Для получения целевых продуктов в качестве исходных реагентов использованы (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)-N-(2,4-ксилил)-ацетамид и соли диазония. Структура полученных продуктов доказана методами спектроскопии ИК и ПМР.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что амид **1** вступает в реакцию азосочетания с солями диазония с образованием гидразонов **2a – n** (схема 1). Полученные гидразоны **2a – n** представляют собой оранжевые кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, хорошо растворимые в хлороформе и ДМСО (табл. 1).

Спектры ПМР соединений **2a – n** сняты в ДМСО- d_6 (соединения **2g – k**) и $CDCl_3$ (все остальные). В спектрах соединений **2a – n**, в отличие от исходного амида, отсутствует синглет винильного протона в области около 5 м.д., что свидетельствует о замещении атома водорода при β -углероде енаминового фрагмента. Также в отличие от спектров исходного амида имеются синглеты протонов в области 11,50 – 12,78 и 13,20 – 14,79 м. д. Это примерно на 2 – 5 м.д. превышает величину химсдвига протона группы NH изохинолинового цикла в спектре исходного амида (9,50 м.д.) и родственных по структуре енаминоамидов. На основании этих данных следует вывод о том, что в образовании внутримолекулярной водородной связи принимают участие не амидный карбонил и группа NH цикла, как в исходном амиде, а амидный фрагмент NH и азометиновая группа.

Схема 1



В ИК спектрах соединений **2a – n**, снятых в 0,01 м растворе хлороформа, присутствуют уширенные полосы хелатированных групп $C=O$ (1605 см^{-1}) и NH цикла ($3050 – 3100\text{ см}^{-1}$), что предполагает Z-конфигурацию. Таким образом, данные ПМР и ИК спектров доказывают Z-конфигурацию, стабилизированную H-хелатированием.

Таблица 1

Характеристики полученных соединений

Соединение	Ar	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	Выход, %
2a	C_6H_5	$C_{27}H_{28}N_4O$	168–169	59
2b	2-Me- C_6H_4	$C_{28}H_{30}N_4O$	175–177	63
2c	3-Me- C_6H_4	$C_{28}H_{30}N_4O$	182–184	62
2d	4-MeO- C_6H_4	$C_{28}H_{30}N_4O_2$	158–160	73
2e	2-MeO- C_6H_4	$C_{28}H_{30}N_4O_2$	167–168	74
2f	2-Cl- C_6H_4	$C_{27}H_{27}ClN_4O$	185–186	69
2g	4-NO ₂ - C_6H_4	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	202–203	70
2h	2-NO ₂ - C_6H_4	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	198–200	72
2i	2-Br- C_6H_4	$C_{27}H_{27}BrN_4O$	188–189	67
2k	4-OH- C_6H_4	$C_{27}H_{28}N_4O_2$	157–158	58
2l	4-(CO ₂ Et)- C_6H_4	$C_{30}H_{33}N_4O_3$	200–202	61
2m	2-(CO ₂ Me)- C_6H_4	$C_{29}H_{31}N_4O_3$	187–188	60
2n	2-(CO ₂ Et)- C_6H_4	$C_{30}H_{33}N_4O_3$	192–193	67

Оценку анальгетической активности проводили на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18 – 22 г при болевом термическом раздражении лап в тесте «горячая пластинка». Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе.

Анализ полученных данных (табл. 2) показал, что все 13 соединений в дозе 50 мг/кг по уровню анальгетической активности превосходят метамизол натрия. Наиболее активным оказалось о-карбэтокси-замещённое соединение **2n**, для которого время оборонительного

рефлекса составило 27,10 минуты. Кроме того, активными (22,17 – 23,80 мин) оказались гидразоны **2e,g,h,k,l**.

При анализе связи действия со строением видно, что положительное влияние на время оборонительного рефлекса имеет объём заместителя (группы MeO, NO₂, CO₂Et), в то же время положение заместителя в ароматическом ядре и его электронный эффект прямого влияние на фармакологический эффект не оказывают. В целом по сравнению с аналогичными амидами без N-ксилильного заместителя при амидном атоме азота [4] активность N-(2,4-ксилил)-производных более высокая, что отражает повышение липофильности молекулы.

Таблица 2

Анальгетическая активность синтезированных соединений

Соединение	Ar	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P в сравнении с эталоном
2a	C ₆ H ₅	20,92 ± 2,81	< 0,05	> 0,05
2b	2-Me-C ₆ H ₄	18,33 ± 2,93	< 0,05	> 0,05
2c	3-Me-C ₆ H ₄	17,88 ± 1,26	< 0,05	> 0,05
2d	4-MeO-C ₆ H ₄	19,60 ± 2,55	< 0,05	> 0,05
2e	2-MeO-C ₆ H ₄	23,28 ± 1,80	< 0,05	< 0,05
2f	2-Cl-C ₆ H ₄	19,06 ± 1,77	< 0,05	> 0,05
2g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	22,17 ± 2,21	< 0,05	< 0,05
2h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	22,33 ± 0,93	< 0,05	< 0,05
2i	2-Br-C ₆ H ₄	21,00 ± 1,59	< 0,05	> 0,05
2k	4-OH-C ₆ H ₄	22,47 ± 1,81	< 0,05	< 0,05
2l	4-(CO ₂ Et)-C ₆ H ₄	23,80 ± 1,93	< 0,05	< 0,05
2m	4-(CO ₂ Me)-C ₆ H ₄	18,57 ± 1,57	< 0,05	> 0,05
2n	2-(CO ₂ Et)-C ₆ H ₄	27,10 ± 1,84	< 0,05	< 0,05
Метамизол натрия		16,60 ± 1,00	< 0,05	-
Контроль		11,38 ± 0,93	-	-

Выводы

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что поиск лекарственных веществ с антиноцицептивной активностью в данном ряду возможен. Очевидно, что эффект повышается с ростом липофильности ароматического ядра в амидной части молекулы и с увеличением объёма заместителя во фрагменте гидразона.

Список литературы

1. Аникина, Л.В. Синтез и анальгетическая активность 3,3-диалкилзамещённых 3,4-дигидроизокарбостиролов / Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, № 8. – С. 23 – 25.
2. Сурикова, О.В. Синтез и анальгетическая активность 1-амещённых 3-метил-6-метокси-7-(н-бутокси)-3,4-дигидроизохинолина / О.В. Сурикова, А.С. Юсов, Р.Р. Махмудов, А.Г. Михайловский // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т.51, № 1. – С. 20 – 22.
3. Михайловский, А.Г. Синтез, анальгетическая, антигельминтная и инсектицидная активность хлоридов 3,3-диалкил-1-(2-фениламино-2-тиоксиэтил)-3,4-дигидроизохинолина / А.Г. Михайловский, А.С. Юсов, Р.Р. Махмудов, А.В. Старкова, И.П. Рудакова // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52, № 1. – С. 36 – 40.
4. Михайловский, А.Г. Синтез, антигипоксическая и антимикробная активность (Z)-2-(2-арилгидразино)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-ацетамидов / А.Г. Михайловский, Е.С. Погорелова, Н.Н. Першина, Р.Р. Махмудов, В.В. Новикова // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т.53, № 1. – С. 25 – 29.
5. Михайловский, А.Г. Антиаритмическая, гемостатическая, антигельминтная и ларвицидная активность 3,3-диалкил-замещённых аналогов дротаверина / Михайловский,

Е.С. Погорелова, И.П. Рудакова, А.В. Старкова, Н.Н. Першина // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т.55, № 5. – С. 9 – 12.

УДК 547.61.37.35.

Мишунина Н.А., Гейн В.Л., Новикова В.В.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АЦИЛМЕТИЛЕН-2-ОКСО-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-6-СУЛЬФОКИСЛОТ И ИХ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Изучено взаимодействие пара-гидрокси-мета-аминобензолсульфокислоты с метиловыми эфирами ароилпировиноградной кислоты. Проведенные исследования показали, что при кратковременном кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия в качестве единственного продукта образуются натриевые соли 3-ароилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислоты (Ia-z), при обработке которых серной кислотой образуются 3-ацилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислоты (IIa-z). Строение соединений установлено на основании данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: 3-ароилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислоты; противомикробная активность;

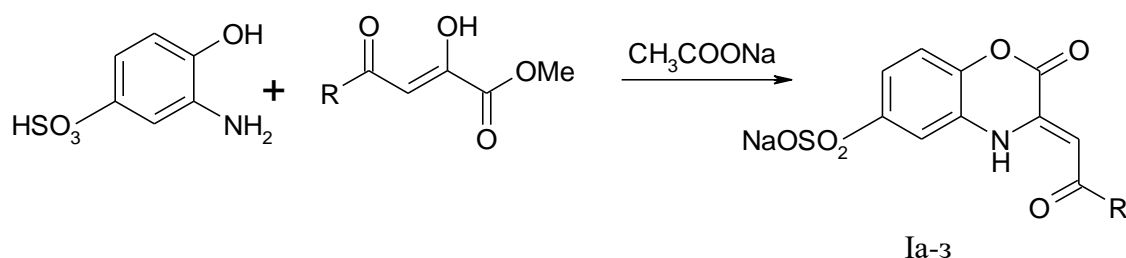
Abstract

The interaction of para-hydroxy-meta-aminobenzenesulfonic acid with methyl esters of aroylpyruvic acid has been studied. The conducted studies have shown that during short-term boiling of equimolar amounts of the initial reagents in acetic acid in the presence of sodium acetate, sodium salts of 3-aroilmethylene-2-oxo-1,4-benzoxazine-6-sulfonic acids (Ia-z) are formed as the only product, when treated with sulfuric acid, 3-acylmethylene-2-oxo are formed-1,4-benzoxazine-6-sulfonic acids (IIa-z). The structure of the compounds was established on the basis of IR, NMR spectroscopy and mass spectrometry data.

Key words: 3-aroilmethylene-2-oxo-1,4-benzoxazine-6-sulfonic acids; antimicrobial activity;

Введение

Продолжая синтез биологически активных соединений на основе замещенных бензоксазин-2-онов и их производных [1,2,3], представляло интерес изучить взаимодействие пара-гидрокси-мета-аминобензолсульфокислоты с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот, имеющих различные по своей природе заместители. Нами было изучено взаимодействие пара-гидрокси-мета-аминобензолсульфокислоты с метиловыми эфирами ароилпировиноградной кислоты. Проведенные исследования показали, что при кратковременном кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия в качестве единственного продукта образуются натриевые соли 3-ацилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислоты (Ia-z).



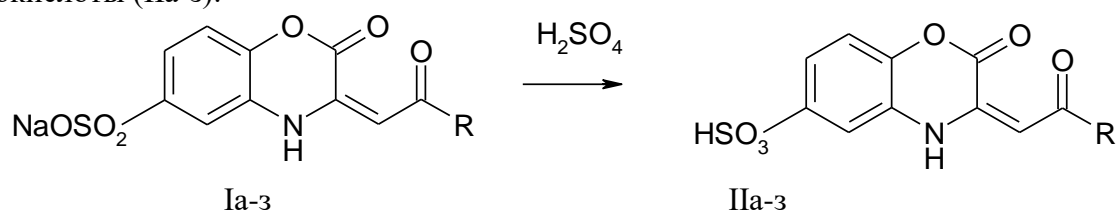
R= CH₃(а); 4-CH₃OC₆H₄(б); 4-ClC₆H₄(в); 2,4-(Cl)₂C₆H₃(г); 4-BrC₆H₄(д); 4-FC₆H₄(е); C₂H₂C₆H₄(ж); 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃(з);

Полученные соединения (Ia-з) представляют собой желтые и оранжево-красные кристаллические вещества, высокоплавкие, растворимые в воде, уксусной кислоте, диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

В ИК- спектрах полученных соединений (Ia-з) присутствует полоса поглощения карбонильной группы в положении 2 (лактонная) при 1770-1795 см⁻¹, полоса поглощения кетонной карбонильной группы, сопряженной с двойной С=С связью при 1630-1650 см⁻¹, две полосы поглощения сульфонильной группы при 1110-1140 см⁻¹ и 1300-1330 см⁻¹, полоса поглощения NH связи при 3200-3400 см⁻¹.

В ЯМР- ¹H - спектрах полученных соединений наблюдается сигнал СН= протона при 6,10-6,90 м.д., группа линий ароматических протонов в области от 7,00 до 8,10 м.д., сигнал NH-протона при 12,00-12,70 м.д.,

При обработке натриевых солей 3-ароилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислот (Ia-з) серной кислотой образуются 3-ацилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислоты (IIa-з):



R= CH₃(а); 4-CH₃OC₆H₄(б); 4-ClC₆H₄(в); 2,4-(Cl)₂C₆H₃(г); 4-BrC₆H₄(д); 4-FC₆H₄(е); C₂H₂C₆H₄(ж); 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃(з);

Полученные соединения (IIa-з) представляют собой желтые и оранжево-красные кристаллические вещества, высокоплавкие растворимые в воде, уксусной кислоте, диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

В ИК- спектрах полученных соединений (IIa-з) присутствует полоса поглощения карбонильной группы в положении 2 при 1770-1795 см⁻¹, полоса поглощения кетонной карбонильной группы, сопряженной с двойной С=С связью при 1630-1650 см⁻¹, две полосы поглощения ОН при 3400-3500 см⁻¹ и NH при 3200-3300 см⁻¹

В ЯМР- ¹H - спектрах полученных соединений (IIa-з) наблюдается сигнал СН= протона при 6,30-6,90 м.д., группа линий ароматических протонов в области от 7,00 до 8,20 м.д., сигнал ОН-протона при 10,80 м.д. NH-протона при 12,65 м.д.

Материалы и методы

Противомикробную активность определяли методом последовательных разведений раствора исследуемого соединения в мясопептонном бульоне (МПБ) и изучали активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli*.

Рабочий раствор готовили разведением бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных клеток в 1мл, который в количестве 0,1мл вносили в 2мл МПБ. В результате бактериальная нагрузка на 1мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток.

Результаты опытов оценивали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36-37°С градусов. Регистрировали наличие роста бактериальных культур или его торможение за счет бактериостатического действия соединений. За действующую дозу принимали наименьшую концентрацию соединения в мкг/мл, которая тормозит рост бактериальных культур. Антимикробная активность была исследована у соединений IIa-з.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что в ряду 3-ацилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-2-он-6-сульфокислоты наблюдается противомикробное действие, минимальная ингибирующая концентрация варьирует от 500 до 1000 (мкг/мл). В целом, активность изученных соединений сравнима с противомикробным действием дихлорида ртути, этакридина лактата

и хлорамина (минимальная ингибирующая концентрация 500мкг/мл в отношении золотистого стафилококка и 500 мкг/мл в отношении кишечной палочки).

Выводы

Предложен препаративный метод синтеза натриевых солей 3-ароилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислот (Ia-з) и 3-ацилметилден-2-оксо-1,4-бензоксазин-6-сульфокислот (IIa-з). Изучена противомикробная активность полученных соединений, найдены потенциально активные вещества, в связи с этим, целесообразно дальнейшее изучение ряда данных соединений, как потенциальных биологически активных веществ.

Список литературы

1. Машевская И.В., Масливец А.Н., 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, конденсированные с различными гетероциклами со стороной [a], и их бензо[b]аналоги: синтез, практическое применение, Пермь, 2003. - С.106.
2. Бабенышева, А.В. Синтез и антимикробная активность замещенных бензоксазинов и хиноксалинов. / А.В. Бабенышева, Н.А. Лисовская, И.О. Белевич, Н.Ю. Лисовенко // Хим-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 11. – С. 31-32.
3. Гейн, В.Л. Синтез и биологическая активность 6-замещенных 3-ароил-1,4-бензоксазин-2-онов / В.Л. Гейн, Н.А. Рассудихина, Э.В. Воронина // Хим. фармац. журн. – 2006. – Т. 40, № 10. – С. 77.

УДК547.47/ 615.23

Потураев Н.С.¹, Зверева О.В.¹, Чернов И.Н.², Чашина С.В.¹, Игидов Н.М.¹

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-N-(2-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)-1-ФЕНИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

² НИИ химии ФГАОУВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Н. Новгород

Аннотация

Реакцией N-(4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)-2-гидроксибензогидразидов с фенилгидразином синтезированы продукты гетероциклизации - 5-арил-N-(2-гидроксибензоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразиды, доказана их структура спектральными методами. Изучена противовоспалительная и анальгетическая активность полученных соединений. По результатам проведенных исследований обнаружены вещества, обладающие выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью.

Ключевые слова: 5-арил-N-(2-гидроксибензоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-карбогидразиды, биологическая активность, фенилгидразин.

Abstract

Heterocyclisation products - 5-aryl-N-(2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl)-2-hydroxybenzohydrazides were synthesised by reaction of N-(4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl)-2-hydroxybenzohydrazides with phenylhydrazine and their structure was proved by spectral methods. The anti-inflammatory and analgesic activity of the obtained compounds was studied. According to the results of the investigations, substances with pronounced anti-inflammatory and analgesic activity were found.

Keywords: 5-aryl-N-(2-hydroxybenzoyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-carbohydrazides, biological activity, phenylhydrazine.

Введение

Ранее проведенные исследования показали, что ациклические производные 2,3-дигидро-2,3-фурандионов - ацилгидразиды ароилпировиноградных кислот (АПК) обладают

противовоспалительным, анальгетическим, противосудорожным, противомикробным и противовирусным действием [1-5]. Литературные данные о реакционной способности ацилгидразидов АПК с фенилгидразином ограничиваются только несколькими примерами, поэтому дальнейшее изучение этого класса с целью получения потенциально биологически активных соединений является актуальным.

Цель данной работы – получение новых производных ацилгидразидов ароилпириновиноградных кислот для дальнейшего исследования их биологической активности.

Материалы и методы

Для синтеза 5-арил-N-(2-гидроксибензоил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбогидразидов использовали простые и доступные реактивы. ИК-спектры образцов регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Lumex «InfraLUM® FT-08» (Россия) в диапазоне частот 400–4000 см⁻¹, методом нарушенного полного внутреннего отражения (приставка НПВО MIRacle Pike, США). Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C записаны на приборах Bruker Avance III в ДМСО-*d*₆, рабочие частоты 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C), внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254 в системе эфир - бензол – ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

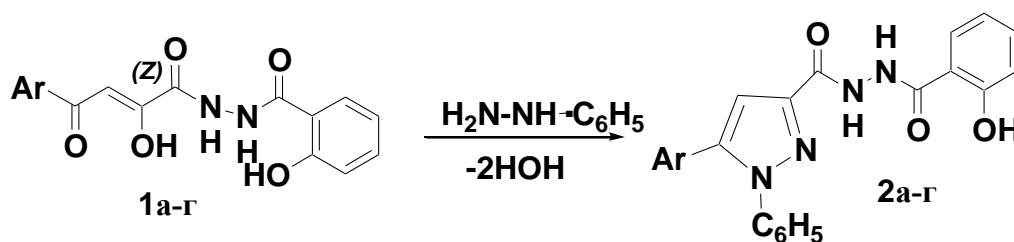
Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 22-26 г по методу термического раздражения «горячая пластина» (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.-М.: Гриф и К, 2012.-202 с.). Животных помещали на разогретую до 54 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% растворе крахмала. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 7-8 мышей. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при P<0,05.

Исследование противовоспалительной активности проводилось на крысах-самцах линии Вистар массой 200 – 250 г. (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Объем стопы оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина. Определяли увеличение объема стопы в процентах к исходному уровню (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н. - М.: Гриф и К, 2012). Исследуемые вещества вводили внутривенно в виде взвеси в 1% растворе крахмала в дозе 50 мг/кг за 1 час до индукции воспаления. Контролем служили животные, которым аналогичным образом вводили 1% раствор крахмала. В качестве препарата сравнения использован нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А., Испания) в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогичным образом. Статистическую обработку проводили с вычислением критерия Стьюдента. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения отека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы.

Результаты и обсуждение.

С целью дальнейшего исследования реакционной способности N-(4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)-2-гидроксибензогидразидов в реакции с *NH*-нуклеофилами, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с фенилгидразином. При кипячении эквимольных количеств реагентов в уксусной кислоте в течение 2 часов были выделены продукты гетероциклизации - 5-арил-N-(2-гидроксибензоил)-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбогидразиды **2a-g** (схема 1).



Ar = C₆H₅ (1a,2a), 4-CH₃OC₆H₄ (1б,2б), 4-BrC₆H₄ (1в,2в), 4-FC₆H₄ (1г,2г)

Схема 1. Реакции химических превращений N-(4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)-2-гидроксифеногидразидов с NH-нуклеофильным реагентом.

Таблица 1.

Выходы и температуры плавления синтезированных соединений 2а-г

№ Соединения	Ar	Тпл., °С	Выход, %
2а	C ₆ H ₅	118-120	54
2б	4-MeOC ₆ H ₄	135-137	56
2в	4-BrC ₆ H ₄	138-140	61
2г	4-FC ₆ H ₄	115-117	56

Таблица 2.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 2а-г

Соединение	Спектры ИК-, ЯМР ¹ H, ЯМР ¹³ C
2а	ИК спектр, ν, см ⁻¹ : 3303 (NH), 3135 (NH), 3059 (OH), 1689 (CO), 1649 (CO), 1608 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 6.95-7.00 м (2H _{аром}), 7.17 с (1H, CH), 7.24-7.97 м (12H _{аром}), 10.43 с (1H, OH), 10.70 уш. с (1H, NH), 11.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C (ДМСО-d ₆), δ, м. д.: 108.5, 114.9, 117.9, 119.5, 126.2, 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 129.6, 134.6, 139.8, 144.9, 145.8, 159.9, 160.8, 168.3
2б	ИК спектр, ν, см ⁻¹ : 3242 (NH), 3121 (NH), 3051 (OH), 1668 (CO), 1644 (CO), 1606 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 3.77 с (3H, OCH ₃), 6.93-7.02 м (2H _{аром}), 7.05 с (1H, CH), 7.21-7.96 м (11H _{аром}), 10.39 с (1H, OH), 10.64 уш. с (1H, NH), 11.99 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C (ДМСО-d ₆), δ, м. д.: 55.7, 107.9, 114.8, 114.9, 117.9, 119.5, 121.9, 126.2, 128.7, 128.9, 129.6, 130.5, 134.7, 139.9, 144.7, 145.7, 159.9, 160.9, 168.3
2в	ИК спектр, ν, см ⁻¹ : 3249 (NH), 3121 (NH), 3057 (OH), 1672 (CO), 1644 (CO), 1604 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 6.95-7.00 м (2H _{аром}), 7.17 с (1H, CH), 7.24-7.97 м (11H _{аром}), 10.45 с (1H, OH), 10.74 уш. с (1H, NH), 11.94 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C (ДМСО-d ₆), δ, м. д.: 108.8, 114.9, 117.9, 119.5, 122.8, 126.2, 129.8, 131.1, 132.1, 134.6, 139.5, 143.7, 145.9, 159.9, 160.7, 168.3
2г	ИК спектр, ν, см ⁻¹ : 3308 (NH), 3133 (NH), 3066 (OH), 1684 (CO), 1644 (CO), 1606 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.: 6.95-7.00 м (2H _{аром}), 7.14 с (1H, CH), 7.22-7.96 м (11H _{аром}), 10.50 с (1H, OH), 10.72 уш. с (1H, NH), 12.05 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C (ДМСО-d ₆), δ, м. д.: 108.6, 114.8, 116.1, 116.3, 117.9, 119.5, 126.3, 128.6, 129.1, 129.2, 131.5, 139.7, 143.8, 144.8, 145.8, 160.0, 160.8, 168.4

Соединения 2а-г - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, диметилформамиде, трудно растворимые в спирте, ацетонитриле и не растворимые в гексане и воде.

В ИК спектрах соединений 2а-г, кроме полос валентных колебаний NH групп в области 3308–3121 см⁻¹ и фенольного гидроксила в области 3066–3051 см⁻¹, имеются характеристические полосы валентных колебаний карбонильных групп в области 1689–1644 см⁻¹, а также полоса, характерная для валентных колебаний связей C=C и C=N при 1608–1604 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектрах соединений 2а-г, кроме сигналов протонов функциональных групп, пиразольного цикла и арильных заместителей, присутствует синглет метинового

протона в области 7.05-7.17 м.д. Спектры ЯМР ^{13}C в ДМСО- d_6 , полученных соединений **2а-г**, содержат характерные пики атомов углерода амидных карбониллов в области 160,7 – 160,9 м. д. и 168,3 – 168,4 м. д.

Для синтезированных соединений **2а-г** была изучена анальгетическая и противовоспалительная активность, результаты представлены в таблицах 3 и 4

Таблица 3.

Анальгетическая активность синтезированных соединений 2а-г

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
2а	26,00±5,11	<0,05	<0,05
2б	20,43±4,88	<0,05	<0,05
2в	23,20±4,39	<0,05	>0,05
2г	25,60±4,11	<0,05	>0,05
Метамизол натрия	16,60±1,00	<0,05	–
Контроль	11,38±0,93	–	–

Таблица 4.

Противовоспалительная активность синтезированных соединений 2а-г

Соединение	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 часа, %
2а	1,22±0,07	1,83±0,12	50,53±9,89	23,98
2б	1,32±0,15	1,80±0,20	37,26±17,03*	43,94
2в	1,09±0,19	1,57±0,12	46,32±14,38	30,31
2г	1,12±0,17	1,67±0,34	41,19±17,95*	38,03
Нимесулид	1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль	0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	-

* – достоверность различий с контролем при $p < 0,05$

Все исследованные соединения в дозе 50 мг/кг достоверно увеличивают время оборонительного рефлекса по сравнению с контролем. Активность соединений **2б** и **2г** выражена в большей степени, чем у препарата сравнения. Остальные соединения по активности сопоставимы с метамизолом натрия.

Соединение **2б** в дозе 50 мг/кг на модели каррагенинового отека проявляет выраженную противовоспалительную активность, при этом оно не уступает по эффективности препарату сравнения нимесулиду.

Выводы

По результатам проведённых экспериментов обнаружены вещества, обладающие выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью.

Таким образом, проведённые исследования показали перспективность исследования в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

Список литературы

1. Милютин, А.В. Синтез, свойства и биологическая активность β -(о-окси- и м-оксибензоил) гидразидов ароилпировиноградных кислот / Милютин А.В., Сафонова Н.В., Махмудов Р.Р. Пермская фармацевтическая академия.- Пермь, 1995. – 7с. –Деп. в ВИНТИ 25.01.96. - №305. – В 96.

2. Синтез и антимикробная активность β -N-бензоилгидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо- 2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот/ О. В. Зверева, А. В. Милютин, О. В. Бобровская, Т. Ф. Одегова// Хим.- фармац. журнал-2005-№3-с. 21-22.

3. Синтез и биологическая активность β -ацилгидразидов ароилпировиноградных кислот / В.О. Козьминых, Н.М. Игидов, В.И. Ильенко и др. // Хим.-фармацевт.журнал. - 1992. Т. 26, № 7-8. - С. 28-31.

4. Зверева О.В. Синтез, свойства и биологическая активность продуктов взаимодействия производных ароилпировиноградных кислот с гидразидами и метиленбисгидразидами некоторых кислот: автореф. дис. ...канд. фармацев. наук / О.В. Зверева. – Пермь, 2004. – С. 120.

5. Сафонова Н.В. Синтез биологически активных цепных и циклических амидов и р-N-ацилгидразидов на основе ароилпировиноградных кислот: Дисс. канд.фарм.наук. / Перм.гос.фармацевт.акад. - Пермь, 1997.-172 с.

УДК 615.072

¹Пучнина С.В., ^{1,2}Сульдин А.С.

**ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ
ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ ПРИ
АНАЛИЗЕ СУБСТАНЦИИ ГЛИТИФЕНА**

¹ПГНИУ, г. Пермь

²ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

Исследована и оценена возможность использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения примесей при анализе субстанции глитифена.

Ключевые слова: глитифен, анализ, ВЭЖХ, примеси.

Abstract

The possibility of using the method of high-performance liquid chromatography for the determination of impurities in the analysis of the glytifene substance has been investigated and evaluated.

Key words: glytifene, analysis, HPLC, impurities.

Введение

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) широко используется в качестве одного из самых универсальных методов анализа фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм. Основным преимуществом ВЭЖХ является высокая селективность и чувствительность метода, что позволяет использовать его не только для количественного определения, но и при детектировании содержания примесей к основному веществу [1, 3].

Объектом исследования является фармацевтическая субстанция «Глитифен», разработанная на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» [2].

Материалы и методы

Исследование проводили с использованием хроматографа Shimadzu LC-2010 с УФ-детектором Shimadzu SPD-M20A.

Использовали аналитическую колонку Kromasil 100 C18 150 x 4.6 мм с размером частиц 5 мкм, производства компании AkzoNobel (Голландия).

Определение со скоростью потока подвижной фазы 1,0 мл/мин, подвижная фаза вода ацетонитрил : вода, температура колоночного отделения составляла 35 °С, детектирование при длине волны 440 нм, продолжительность анализа 25 мин., объем вводимой пробы 20 мкл.

Таблица 1

Программа градиентного элюирования

Время, мин.	0,0	2,0	3,0	10,0	10,01	17,0	18,0
Вода	95%	95%	15%	15%	-	-	95%

Приготовление испытуемого раствора: 10 мг субстанции глитифена помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 15 мл, добавляли 10 мл дихлорметана, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, охлаждали, тщательно перемешивали с помощью вортекса (1 мг/мл).

100 мкл полученного раствора глитифена помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 2 мл, добавляли 900 мкл дихлорметана, тщательно перемешивали с помощью вортекса (0,1 мг/мл).

100 мкл полученного раствора глитифена помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 2 мл, добавляли 900 мкл ацетонитрила, тщательно перемешивали с помощью вортекса. Раствор использовали свежеприготовленным (0,01 мг/мл).

Приготовление стандартного раствора хиноксанола (0,1 мкг/мл): 10 мг хиноксанола помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 15 мл, добавляли 10 мл дихлорметана, тщательно перемешивали с помощью вортекса (1 мг/мл).

20 мкл полученного раствора помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 2 мл, добавляли 1980 мкл дихлорметана, тщательно перемешивали с помощью вортекса (0,01 мг/мл).

20 мкл полученного раствора хиноксанола помещали в мерную пластиковую пробирку вместимостью 2 мл, добавляли 1980 мкл ацетонитрила, тщательно перемешивали с помощью вортекса. Раствор использовали свежеприготовленным (0,1 мкг/мл).

Приготовление растворителя (дихлорметан : ацетонитрил 1:9): 100 мкл дихлорметана помещали в пластиковую пробирку вместимостью 2 мл, добавляли 900 мкл ацетонитрила и тщательно перемешивали с помощью вортекса.

Хроматографическую систему перед началом анализа кондиционировали, пропускали подвижную фазу не менее 30 минут, до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографическая система считалась пригодной, если:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику глитифена на хроматограмме испытуемого раствора не менее 1500 теоретических тарелок;
- фактор асимметрии, рассчитанный по пику глитифена на хроматограмме испытуемого раствора, должен быть не более 1,4;
- относительное стандартное отклонение площади пика глитифена, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам для каждого испытуемого раствора, не превышает 2,0 %.

Проведение хроматографических исследований: последовательно хроматографировали по 20 мкл растворителя, испытуемого раствора, стандартного раствора хиноксанола на жидкостном хроматографе высокого давления со спектрофотометрическим детектированием в видимой области спектра, получая не менее 3-х хроматограмм для каждого раствора.

Результаты и обсуждение

На хроматограммах испытуемого раствора не учитывали пики, присутствующие на хроматограмме растворителя.

Время удерживания пика глитифена на уровне 10,6 минуты, время удерживания пика хиноксанола – 6,8 минут (рис.1).

Учет результатов анализа проводили путем сравнения площади пика хиноксанола, выраженной в адсорбционных единицах, на хроматограмме стандартного раствора хиноксанола с соответствующим пиком на хроматограмме испытуемого раствора.

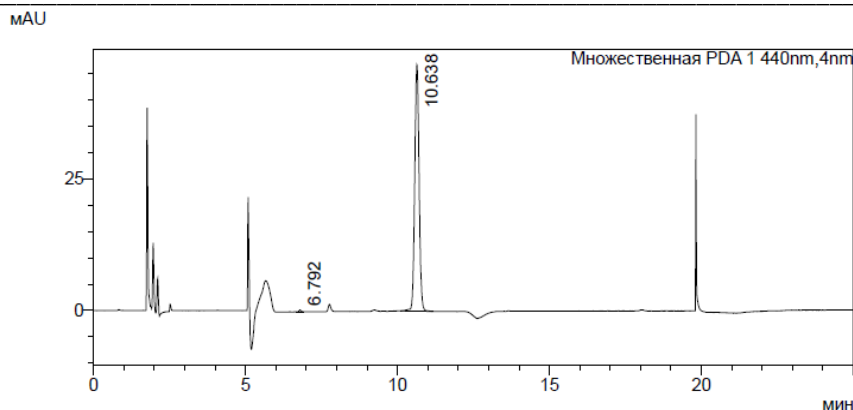


Рис. 1. Хроматографический профиль испытуемого раствора

На хроматограмме испытуемого раствора глицифена площадь пика, соответствующего по времени удерживания примеси хиноксанола, должна быть не более площади пика на хроматограмме стандартного раствора хиноксанола.

Содержание единичной примеси должно быть не более 1,0 %.

Суммарное содержание неидентифицируемых примесей должно быть не более 2,0 %.

Выводы

В результате проведенных исследований возможно рекомендовать использование метода ВЭЖХ для определения примесей в субстанции глицифена.

Список литературы

1. Ahuja S., Dong M.W. Handbook of pharmaceutical analysis by HPLC. – Amsterdam: Elsevier science, 2005. – 679 p.
2. Изучение специфической активности противодиабетического препарата на основе (Z)-этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилата / В.П. Котегов, И.В. Машевская, С.В. Пучнина [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 72-82. – DOI 10.17072/2223-1838-2017-1-72-82. – EDN YMRWBD.
3. Общая фармакопейная статья ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

УДК 615.322

Сазыкина А.А., Вдовенко-Мартынова Н.Н

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В СЫРЬЕ SPIRAEA WANGOUTTEI (Briot.)

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

Аннотация

Целью данного исследований явилось определение полисахаридных комплексов в *Spiraea Wangouttei Briot.* листьях. Проведенными исследованиями образцов сырья листьев спиреи, заготовленных с производящих растений *Spiraea Wangouttei Briot.*, выращиваемых в климатических условиях Кавказских минеральных вод установлено присутствие и фракционный состав полисахаридов, выявлено преобладание водорастворимых полисахаридов и гемицеллюлозы В.

Ключевые слова: спирея Вагутта, листья, полисахариды.

Abstract

The purpose of this study was to determine polysaccharide complexes in *Spiraea Wangouttei Briot.* leaves. Studies of samples of raw materials of spirea leaves harvested from

producing plants *Spiraea Wangouttei Briot.*, grown in the climatic conditions of the Caucasian mineral waters, established the presence and fractional composition of polysaccharides, revealed the predominance of water-soluble polysaccharides and hemicellulose B.

Keywords: *Spiraea Wangouttei*, leaves, polysaccharides.

Введение

Spiraea Wangouttei Briot. широко культивируется на Северном Кавказе, Сибири, Архангельской области, а также встречается в дикой флоре Европы, Азии, Северной Америки. Данный вид не требователен к почвам, но обильно цветет на плодородных. В декоративном садоводстве применяется для создания простых и сложных групп «живых» изгородей и других композиций [1,2,5]. В силу особой декоративности этот вид приобрел широкое значение в садоводстве и культивируется во многих районах КМВ. Обратив внимание на использование сырья *Spiraea Wangouttei Briot.* в народной медицине для лечения некоторых заболеваний, мы выбрали листья данного растения в качестве объекта изучения [3]. Официально в фармацевтической практике сырье *Spiraea Wangouttei Briot.* не используется, но разработан и зарегистрирован препарат «Вангутин» из цветков в качестве желчегонного средства [8].

Целью данного исследования явилось определение полисахаридных комплексов в *Spiraea Wangouttei Briot.* листьях.

Материалы и методы

Объект исследований - *Spiraea Wangouttei Zbl.* листья, заготовленные в фазу цветения производящих растений, выращиваемых в открытом грунте в климатических условиях г. Пятигорска в районе Новопятигорск-Скачки. Образцы заготовлены кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов. Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волг ГМУ МЗ РФ.

Качественное определение полисахаридов проводили путем проведения химических реакций. Предварительно готовили водное извлечение из исследуемого растительного сырья, проводили реакции с реактивом Фелинга после гидролиза, с 10% раствором ацетата свинца, с 95% этиловым спиртом.

Применяя гравиметрический метод анализа проводили количественное определение полисахаридов. Навеска анализируемых образцов - 10,0 грамм, степень измельчения - 2мм, экстрагент – вода очищенная, осаждение проводили полисахаридных комплексов проводили 95% спиртом этиловым.

Фракционное разделение полисахаридов (ВРПС водорастворимые полисахариды, ПВ пектиновые вещества, Гц А гемицеллюлоза А и Гц Б гемицеллюлоза Б), проводили по методике Н.К. Кочеткова и М. Sinner. Количественное содержание данных фракций определяли гравиметрическим методом.

Результаты и обсуждение

Качественной реакцией с реактивом Фелинга после гидролиза фиксировали кирпично-красное окрашивание, при добавлении к водному извлечению анализируемого сырья 95% этилового спирта - осадка бурого цвета, а при добавлении 10% раствора ацетата свинца - белого осадка. Данные результаты качественного анализа предполагают присутствие в анализируемом сырье спиреи листьях полисахаридов.

Результаты количественного определения полисахаридов в анализируемых образцов сырья *Spiraea Wangouttei Briot.* представлены в таблице 1.

В результате количественного определения полисахаридов в листьях *Spiraea Wangouttei Briot.* установлено их содержание $8,16 \pm 0,1\%$.

Результаты фракционного определения полисахаридов в анализируемом сырье *Spiraea Wangouttei Briot.* приведены в таблице 2.

Проведенным анализом в анализируемых образцах спиреи листьях выявлено преобладание водорастворимых полисахаридов и гемицеллюлозы В.

Таблица 1
Результаты количественного определения полисахаридов в листьях *Spiraea Wangouttei* Briot. гравиметрическим методом

№ п/п	$x_i, \%$	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
1.	8,1	-0,06	0,0036	$\bar{x}=8,16$
2.	8,2	0,04	0,0016	$S^2=0,0079$
3.	8,1	-0,06	0,0036	$S=0,089$
4.	8,3	0,14	0,0196	$S_x=0,04$
5.	8,1	-0,06	0,0036	$\Delta x=0,102$
				$\varepsilon=1,00\%$

Таблица 2
Результаты фракционного определения полисахаридов в *Spiraea Wangouttei* Briot. листьях

Фракция ПС	Внешний вид	Содержание, %
ВРПС	золотисто-коричневые кристаллы	6,5
ПВ	аморфное вещество кремового цвета	0,3
ГЦ А	мелкокристаллический коричнево-черный порошок	5,4
ГЦ В	мелкокристаллический блестящий порошок кремового цвета	8,1

Выводы

Проведенными исследованиями образцов сырья листьев спиреи, заготовленных с производящих растений *Spiraea Wangouttei* Briot., выращиваемых в климатических условиях Кавказских минеральных вод установлено присутствие и фракционный состав полисахаридов, выявлено преобладание водорастворимых полисахаридов и гемицеллюлозы В.

Список литературы

1. *Spiraea* × *Vanhouttei* (Briot) Carrière // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. [Электронный ресурс] URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/36516.html>
2. Асташина С.И. Биологическая и декоративная оценка древесных кустарников из рода *Spiraea* L. // В сборнике: Приоритетные направления регионального развития. Материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции с международным участием. 2020. С. 617-620.
3. Вдовенко-Мартынова Н.Н., Кобыльченко Н.В., Блинова Т.И. Содержание биологически активных соединений в корнях шиповника (*ROSA CANINA* L.) флоры Северного Кавказа. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. № 2. С. 51-52.
4. Вдовенко-Мартынова Н.Н., Степанюк С.Н. Фитохимическое исследование листьев спиреи Вангутта (*Spiraea Wangouttei*), произрастающей в регионе Кавказских Минеральных Вод. // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. МЗ РФ; Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Пятигорск, 2005. С. 19-21.
5. Костикова В.А. Спиреи (*Spiraea* L.) Дальнего Востока России: изменчивость, хемотаксономия, использование // Автореф. дисс... канд. биолог. наук / Центр. Сиб. ботан. сад СО РАН, г. Новосибирск. Новосибирск, 2012
6. Кочетков, Н. К. Химия природных соединений / Н.К Кочетков, И.В. Торгов, М.М Ботвиник. – М., 1961. – 560 с
7. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных соединений / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 631 с.

8. Швец, А.Е. Фармакологическое изучение таволги Вангута: Автореф. дисс... канд. мед. наук /А.Е. Швец – Харьков, 1974 – 13 с.

УДК 602

Телеусова Д.Д., Мальгина Д.Ю.

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ РИБОФЛАВИНОВОГО ТЕСТА ПРИ
ВАЛИДАЦИИ ОЧИСТКИ БИОРЕАКТОРА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ
МИКРООРГАНИЗМОВ**

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г.Пермь

Аннотация

Валидация очистки должна проводиться с целью подтверждения эффективности процедуры очистки для оборудования, контактирующего с продукцией. К такому оборудованию на производстве лекарственных средств относится емкостное, в частности, промышленные биореакторы для культивирования микроорганизмов.

Цель исследования – разработать методику проведения рибофлавинового теста при валидации очистки биореактора.

Задачи исследования – изучить требования нормативной документации по валидации очистки, подобрать необходимые данные для разработки методики проведения рибофлавинового теста при валидации очистки биореактора.

Ключевые слова: Валидация очистки, рибофлавиновый тест.

Abstract

Cleaning validation should be carried out in order to confirm the effectiveness of the cleaning procedure for equipment in contact with the product. Such equipment in the production of medicines includes capacitive, in particular, industrial bioreactors for the cultivation of microorganisms.

The purpose of the study is to develop a methodology for conducting a riboflavin test during validation of bioreactor purification.

The objectives of the study are to study the requirements of regulatory documentation on cleaning validation, to select the necessary data for the development of a methodology for conducting a riboflavin test during the validation of bioreactor purification.

Key words: cleaning validation, riboflavin test.

Введение

Согласно требований правил надлежащей производственной практики следует проводить валидацию очистки оборудования, контактирующего с продукцией. Очистка включает в себя мойку с использованием воды фармацевтического качества, моющих и дезинфицирующих средств, с последующей стерилизацией. Для определения качества мойки можно применять визуальную проверку чистоты с использованием флюоресцентных веществ, например, раствора рибофлавина. Рибофлавиновый тест при визуальной оценке чистоты является важным инструментом на начальном этапе валидации очистки оборудования. С помощью данного теста можно выявлять труднодоступные для мойки места и подбирать подходящие способы мойки.

Биореакторы для культивирования микроорганизмов – это сложное оборудование. Внутри биореактора с продукцией может контактировать перемешивающее устройство, например, пропеллерная мешалка, газораспределительное устройство, например, барботер, чувствительные элементы контрольно-измерительных приборов, например, электроды рН-метра и кондуктометра, термопреобразователь сопротивления и т.д. Богатое оснащение биореакторов элементами, контактирующими с продукцией, приводит к образованию труднодоступных мест, контролю качества мойки которых должно уделяться большое внимание.

В данной статье представлена методика проведения рибофлавинового теста для валидации очистки биореактора.

Материалы и методы

Рибофлавин — это водорастворимый витамин, его раствор при облучении ультрафиолетовым светом флуоресцирует. Максимум флуоресценции находится в пределах от 450 до 675 нм. Это позволяет использовать его в качестве индикатора для валидации очистки. Рибофлавин может служить маркером, позволяющим визуально проверить полноту удаления загрязнений с внутренней поверхности биореактора и всех элементов, контактирующих с продукцией.

Для проведения рибофлавинового теста необходимо подготовить:

1. водный раствор рибофлавина 0,5%. Для удобства нанесения следует использовать пульверизатор.
2. ручной фонарик дневного света
3. ультрафиолетовую лампу с длиной волны от 450 до 675 нм.

Водный раствор рибофлавина следует наносить на загрязненную продукцией внутреннюю поверхность биореактора, тщательно орошая все труднодоступные места. С помощью фонарика дневного света проводится контроль качества нанесения раствора рибофлавина.

Затем проводится мойка биореактора – ручная по стандартной инструкции или автоматическая (CIP-мойка) по заранее заданной программе мойки.

По завершении мойки проводится визуальный контроль следов рибофлавина с использованием ультрафиолетовой лампы.

Положительный результат рибофлавинового теста: если в результате очистки поверхность визуально чистая и при УФ-свете не выявляется очагов свечения рибофлавина, то результат считается «положительным». Способ мойки считают приемлемым для данного оборудования и приступают к дальнейшей валидации очистки. Результаты очистки заносятся в протокол валидации. К протоколу прикладывают фотографии реактора до и после мойки в лучах ультрафиолетового света.

Отрицательным результатом считается наличие свечения на поверхности биореактора. Способ мойки считается не приемлемым и оборудование отправляется на мойку другим способом. Результаты заносят в протокол и прикладывают фотоотчет.

Результаты и обсуждение

Проведение рибофлавинового теста по разработанной методике при валидации очистки биореактора для культивирования микроорганизмов является важным аспектом при валидации очистки. С его помощью можно доказать, подходит ли предложенный способ мойки для данной единицы оборудования. Методика характеризуется простотой и результативностью, что делает ее удобным инструментом для оценки качества мойки биореакторов, а также для подбора оптимального способа мойки.

Выводы

1. изучены требования нормативной документации по валидации очистки
2. подобрана методика проведения рибофлавинового теста при валидации очистки биореактора.

Список литературы

1. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской комиссии от 03.11.2016 №77 (ред. от 04.07.2023)/[Электронный ресурс] - URL_: - <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0077/>
2. Рыбаков А.К., Ветрянщиков М.К., Господинов А.В. Проведение рибофлавинового теста для валидации мойки/очистки технологического оборудования // *Наноиндустрия*. – 2020. – Т.13. - № 2(95). – с. 144-149.
3. А.К.Рыбаков, М.К.Ветрянщиков, А.В.Господинов. *Наноиндустрия* // *Научно-технический журнал: «Проведение рибофлавинового теста для валидации мойки/очистки*

УДК: 543.062 + 636.085.16

Фокина А.И., Фоминых Е.Г., Товстик Е.В., Нилова А.Б., Козачок С.С., Киреева А.Р.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В СЫРЬЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Вятский государственный университет, г. Киров

Аннотация

Работа посвящена исследованию особенностей применения различных электрохимических методов анализа для изучения и определения антиоксидантов. Предложены новые подходы использования методов потенциометрии, кулонометрии и инверсионной вольтамперометрии для определения антиоксидантов в экстрактах растений, ежевика гребенчатого, фармацевтических субстанциях. Сделано заключение о том, что электрохимические методы представляют интерес и могут быть использованы как в научно-исследовательской, так и производственной работе.

Ключевые слова: потенциометрия, кулонометрия, инверсионная вольтамперометрия.

Abstract

The work is devoted to the study of the features of using various electrochemical methods of analysis for studying and determining antioxidants. New approaches to using potentiometry, coulometry and stripping voltammetry methods for determining antioxidants in plant extracts, lion's mane, and pharmaceutical substances are proposed. It is confirmed that electrochemical methods are of interest and can be used both in research and production work.

Key words: potentiometry, coulometry, stripping voltammetry.

Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется выявлению антиоксидантных свойств у растительного сырья и фармацевтических субстанций [1–3]. Существует достаточно много методов определения как антиоксидантов (АО), так и антиоксидантной активности. Однако остается актуальным вопрос разработки и адаптации методик, обладающих экспрессностью, доступностью реактивов и оборудования, универсальностью применения при исследовании различных веществ. В данном направлении перспективны электрохимические методы анализа, так как взаимодействия оксидантов и АО в водных средах имеет электрохимическую природу и сопровождается передачей электронов [4].

Цель работы – исследование особенностей применения различных электрохимических методов анализа для изучения и определения антиоксидантов в сырье и фармацевтических субстанциях.

Материалы и методы

Определение количества АО в различных объектах проводили потенциометрическим, кулонометрическим и инверсионно-вольтамперометрическим (ИВА) методами анализа. В работе использовали приборы производства ООО «Эконикс-Эксперт»: «И-160МИ», кулонометр «Эксперт-006» с бипотенциометрической индикацией, анализатор «Экотест-ВА» с модулем ЕМ-04.

Анализ АО потенциометрическим методом основывался на регистрации изменения потенциала платинового электрода после взаимодействия АО с медиаторной системой $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$. Использовали следующие варианты медиаторных систем при pH 6,8 и 4,0: $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6] = 0,01/0,00001$ М; $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6] = 0,001/0,001$ М. Поддержание pH = 6,8 обеспечивал фосфатный буферный раствор, pH = 4,0 – фталатный. Исследовали количественные характеристики изменения ЭДС при введении АО и АО

совместно с раствором пероксида водорода ($C_{H_2O_2} = 0,04$ мг/мл в ячейке). Стандартом служили аскорбиновая кислота, кверцетин, L-глутатион, галловая кислота.

В кулонометрическом титровании в качестве электролита использовали 0,1 М раствор $K_4[Fe(CN)_6]$ в 0,2 М растворе гидроксида калия. Для анализа в анодное пространство ячейки вводили 0,5–4,0 мл исследуемых растворов (аскорбиновая и галловая кислота, ресвератрол, пирогаллол, кверцетин, рутин) с концентрацией 1 мг/мл.

Анализ АО методом инверсионной вольтамперометрии был основан на изменении тока электровосстановления пероксида водорода до воды на ртутно-пленочном электроде после введения АО в фоновый раствор фосфатного буфера (рН = 6,8). В качестве стандартов использовали аскорбиновую, галловую, абиетиновую кислоты, кверцетин, дигидрокверцетин, L-глутатион. $C_{H_2O_2}$ в ячейке составляла 0,017 мг/мл.

Методики валидировали по характеристикам линейность, правильность и повторяемость ($R = 0,95$) согласно ОФС.11.0012 ГФ РФ и апробировали на различных объектах: вытяжки из растительного сырья, а также фармацевтические субстанции и лекарственные формы.

Результаты и обсуждение

В ходе работы по определению АО в растительных экстрактах и фармацевтических субстанциях были подобраны условия осуществления анализа и проведена апробация методик как на индивидуальных растворах веществ – антиоксидантов, так и на вытяжках из растительного сырья (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика методик электрохимического анализа

Метод	Рекомендуемые условия реализации	Использованные стандарты	Объекты исследования
Потенциометрия	1. Определение АО по скачку потенциала: система – $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6] = 0,01/0,00001$ М и рН = 6,8. 2. Определение антиоксидантных свойств в присутствии пероксида водорода по скачку потенциала: система – $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6] = 0,001/0,001$ М и рН = 6,8 Объем раствора медиаторной системы – 50,0 мл, $C_{H_2O_2} = 0,04$ мг/мл	($C = 1$ мг/мл): аскорбиновая кислота, кверцетин, L-глутатион, галловая кислота	Спиртовые экстракты ежевика гребенчатого, лиственничных и хвойных пород деревьев, водный экстракт стевии
Кулонометрия	В качестве электролита – 0,1 М раствор $K_4[Fe(CN)_6]$ в 0,2 М КОН	($C = 1$ мг/мл): аскорбиновая и галловая кислоты, ресвератрол, пирогаллол, кверцетин, рутин	Индивидуальные растворы антиоксидантов
ИВА	Катодная ИВ: потенциал накопления – 0 мВ, продолжительность – 60 сек., регистрация пика электровосстановления H_2O_2 при минус 1300–1450 мВ, $C_{H_2O_2}$ в ячейке – 0,017 мг/мл. Фон – фосфатный буферный раствор с рН = 6,8	($C = 1$ мг/мл): аскорбиновая кислота, кверцетин, дигидрокверцетин, L-глутатион, галловая кислота, абиетиновая кислот	Спиртовые экстракты ежевика гребенчатого, лекарственных карандашей на основе смолы ели, лиственничных и хвойных пород деревьев; антисептические гели; индивидуальные растворы антиоксидантов и их смеси

Ключевую роль в методах потенциометрии и кулонометрии играют ионы железа(II) и железа(III). Внедрено использование пероксида водорода в качестве оксиданта, являющегося одной из активных форм кислорода, участвующих в окислительно-восстановительных процессах живых организмов, в потенциометрическом и инверсионно-вольтамперометрическом анализах. По некоторым показателям методики валидированы (табл. 2) и могут быть рекомендованы для дальнейшего использования.

Таблица 2.

Метрологические характеристики результатов определения антиоксидантов различными методами

Методика	Валидированные условия реализации методики	Объект, для которого методика валидирована	Использованные стандарты	Характеристики
Потенциометрия	Определение АО по скачку потенциала: система – $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ = 0,01/0,00001 М и pH = 6,8	Спиртовый экстракт ежевика гребенчатого	Аскорбиновая кислота, кверцетин, L-глутатион, галловая кислота	Повторяемость: RSD = 4% Линейность: R = 0,99 Правильность: +
		Водный экстракт стевии	Аскорбиновая кислота	Повторяемость: RSD = 8% Линейность: R = 0,99 Правильность: +
Кулонометрия	В качестве электролита – 0,1 М раствор $K_4[Fe(CN)_6]$ в 0,2 М КОН	Индивидуальный раствор кверцетина	Кверцетин	Повторяемость: RSD = 10% Линейность: R = 0,99
ИВА	Катодная ИВ: потенциал накопления – 0 мВ, продолжительность – 60 сек., регистрация пика электровосстановления H_2O_2 при минус 1300–1450 мВ, $C(H_2O_2)$ в ячейке – 0,017 мг/мл. Фон – фосфатный буферный раствор с pH = 6,8	Спиртовый экстракт ежевика гребенчатого	Аскорбиновая кислота, кверцетин, L-глутатион	Повторяемость: RSD = 5% Правильность: +
		Спиртовый экстракт из лекарственных карандашей на основе смолы ели	Абиетиновая кислота	Повторяемость: RSD = 15% Правильность: +
		Водные экстракты родиолы и женьшеня, водные растворы галловой кислоты и дигидрокверцетина	Галловая кислота, дигидрокверцетин	Повторяемость: RSD для родиолы и женьшеня 10–15%, дигидрокверцетина – 5%, галловой кислоты – 4% Линейность: R = 0,98 – родиолы и женьшеня, R = 0,99 – галловой кислоты и дигидрокверцетина Правильность: +

Примечание: «+» – значение введено попадает в интервал найденного.

Определение АО в индивидуальных растворах позволяет получить результаты с большей повторяемостью, чем в экстрактах, содержащих смеси веществ, о чем свидетельствует величина RSD (таблица 2). Методы можно расположить в ряд в порядке уменьшения повторяемости результатов: потенциометрия – кулонометрия – инверсионная вольтамперометрия, что отрицательно коррелирует с увеличением степени сложности методики и происходящих процессов (чем сложнее методика, тем больше разброс результатов).

В ходе работы отмечали, что необходимость представления результата определения АО в пересчете на какой-либо стандарт приводит к различиям в данных, полученных относительно разных стандартов и методов. Данный факт подтверждается исследованиями и

других авторов [5, 6]. С одной стороны, данное явление создает непонимание и неудобство в использовании получаемой информации. Однако, такая особенность логична и полезна, так как исследование биоантиоксидантов разными методами в условиях влияния различных факторов помогает понять особенности поведения веществ, сформировать рекомендации по их совместному не только анализу, но и применению в составе БАДов и лекарственных препаратов.

Например, АО можно сравнить между собой. Так методом потенциометрии установлено, что из четырёх АО (галловая кислота, кверцетин, аскорбиновая кислота, L-глутатион) наиболее сильным АО оказалась галловая кислота, наиболее слабым – L-глутатион. Кверцетин и аскорбиновая кислота проявляют практически одинаковое действие на Fe^{3+} . Согласно результатам, полученным методом ИВА, наиболее сильным АО является кверцетин, несколько слабее проявляют антиоксидантные свойства L-глутатион и аскорбиновая кислота. Разница в порядке расположения АО, обусловлена механизмами, положенными в основу методов анализа. Окисление пероксидом водорода (ИВА) происходит полнее, чем ионами Fe^{3+} (потенциометрия), поэтому при потенциометрическом анализе ведущую роль играет антиоксидантная активность веществ, а для ИВА – способность АО окисляться в целом. Пероксид водорода более сильный окислитель, чем ионы железа(III). По результатам ИВА кверцетин выходит на первое место, так как имеет большое количество электроактивных центров. Никеровой К.М. с соавторами [7] методом ИВА было доказано, что в слабощелочных (pH = 7,7) средах у кверцетина имеется четыре электроактивных центра, а в нейтральной среде данный флавоноид способен блокировать действие пероксидазы. Все это говорит о его высокой восстанавливающей способности по отношению к пероксиду водорода.

В результате исследования методом кулонометрии установлены стехиометрические коэффициенты реакций электрогенерированных ионов $[Fe(CN)_6]^{3-}$ с исследуемыми АО. Ресвератрол, пирогаллол и галловая кислота, имеющие по три гидроксильные группы, способные окисляться, реагируют с $[Fe(CN)_6]^{3-}$ в соотношении 1:3. Аскорбиновая кислота – также 1:3, что соответствует полному окислению до 2,3-дикетогулоновой кислоты с последующим окислительным распадом с образованием щавелевой и треоновой (или винной) кислот. Коэффициенты реакций для рутина (1:15) и кверцетина (1:8) вдвое превышают теоретически ожидаемые, что, по-видимому, связано с конкурирующей реакцией хелатирования ионов железа (III) в щелочной среде.

В целом, каждый из исследованных методов имеет свои плюсы и минусы, при этом все они представляют интерес и могут быть использованы как в научно-исследовательской, так и производственной работе. Кроме определения концентрации АО в объектах исследования, методики можно применять для изучения различных эффектов, например, влияния факторов (присутствие ПАВ, других АО, ионов-комплексообразователей и т. д.) на антиоксидантные свойства веществ и аналитический сигнал в целом.

Список литературы

1. Antioxidant and antidiabetic activity of algae / A.M. Abo-Shady, S.F. Gheda, G.A. Ismail [et al.] // *Life*. 2023. V. 13. P. 460. doi.org/10.3390/life13020460
2. Tit D.M., Bungau S.G. Antioxidant activity of essential oils // *Antioxidants*. 2023. V. 12. P. 383. doi.org/10.3390/antiox12020383
3. Todorov L., Saso L., Kostova I. Antioxidant activity of coumarins and their metal complexes // *Pharmaceuticals*. 2023. V. 16. P. 651. doi.org/10.3390/ph16050651
4. Яшин А.Я. Методология определения антиоксидантной активности пищевых продуктов и биологических жидкостей // *Аналитика*. 2021. Т. 11. №5. С. 370–384. doi.org/10.22184/2227-572X.2021.11.5.370.384
5. Comprehensive chemical-toxicological research of copper(II) sulfate solutions containing reduced glutathione / E.I. Lyalina, A.I. Fokina, T.Ya. Ashikhmina [et al.] // *Теоретическая и прикладная экология*. 2018. № 2. С. 101–107. doi: 10.25750/1995-4301-2018-2-101/2-107/1

6. Короткова Е.И. Вольтамперометрический метод определения суммарной активности антиоксидантов в объектах искусственного и природного происхождения: автореф. дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.02 / Е. И. Короткова. Томск, 2009. 44 с.

7. Окисление кверцетина пероксидазой карельской березы / К.М. Никерова, Н.А. Галибина, Ю.Л. Мощенская, и др. // Труды Карельского научного центра РАН. 2018. № 12. С. 65–75. doi: 10.17076/eb917

УДК 542.061:581.45:582.746.66

Хаджиева Е.О.

ФИТИХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ОСНОВНЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ СУМАХА ПУШИСТОГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

Аннотация

Сумах пушистый, семейства анакардиевые, интродуцирован в южных регионах России, в том числе широко распространен на Кавказских Минеральных Водах. Листья сумаха пушистого могут выступать как альтернатива листьям сумаха дубильного, который на Северном Кавказе по ряду причин не выращивается. В работе проведен фитохимический скрининг основных биологически активных соединений листьев сумаха пушистого, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод. Обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, аскорбиновая кислота.

Ключевые слова: сумах пушистый, анакардиевые, биологически активные соединения, тонкослойная хроматография

Abstract

Staghorn sumac, family Anacardiaceae, introduced in the southern regions of Russia, including widespread in the Caucasian Mineral Waters. The leaves of staghorn sumac can act as an alternative to the leaves of tanning sumac, which is not grown in the North Caucasus for a number of reasons. In this work, phytochemical screening of the main biologically active compounds of the leaves of staghorn sumac grown in the region of the Caucasian Mineral Waters was carried out. There have been found tannins, flavonoids, ascorbic acid.

Key words: staghorn sumac, Anacardiaceae, biologically active compounds, thin-layer chromatography

Введение

На территории г. Пятигорска, являющегося одним из городов-курортов Кавказских Минеральных Вод, Ставропольского края, также в других городах-курортах региона часто в парках, садах, озелененных рекреациях жилых массивов можно встретить сумах пушистый – невысокое дерево, непохожее на другие деревья [1]. Сумах пушистый (*Rhus typhina* L.) относится к семейству анакардиевые (Anacardiaceae) и происходит из восточных областей Северной Америки [2, 3]. В России это дерево, в силу средней зимостойкости, выращивается в южных областях и краях. Дерево уникально по своему габитусу: крона напоминает зонтик, листья большие, непарноперистосложные, имеют до 12-14 пар, направленных вниз. С наступлением осени листва не желтеет, как у многих Евразийских листопадных видов, а приобретает ярко-красный цвет, что свойственно многим анакардиевым. Также растение уникально своими ярко-красными конусовидными соплодиями, растущими вверх и сохраняющимися на деревьях на протяжении зимы.

Сумах пушистый в России выращивается как декоративное дерево. Однако другие представители семейства анакардиевые нашли применение в фармацевтической отрасли, в виду накопления в их органах различных биологически активных соединений [4, 5].

Листья сумаха дубильного, одного из представителей рода сумах, являются источником дубильных веществ. Сумах дубильный, согласно литературным данным, будучи листопадным, не отличается зимостойкостью. Интродукционных исследований по возможному выращиванию данного вида на Северном Кавказе не проводилось. На сегодняшний день сумах дубильный встретить в качестве интродуцента невозможно. Данный вид произрастает в горных районах Кавказа, о его сырьевой базе в настоящее время информации нет. Поэтому в качестве альтернативы листьям сумаха дубильного могут выступать листья сумаха пушистого.

Материалы и методы

Листья сумаха пушистого, заготовленные в сентябре 2024 года, от растений, выращиваемых в г. Пятигорске, Ставропольский край. Сушка сырья воздушно-теневая [6]. Определение основных групп биологически активных соединений проводили по общеизвестным методикам, а также с помощью тонкослойной хроматографии по методикам, включенным в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания [7, 8].

Результаты и обсуждение

Результаты предварительного фитохимического скрининга основных групп биологически активных соединений листьев сумаха пушистого, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты качественного анализа основных групп биологически активных соединений листьев сумаха пушистого

Группа соединений	Реактив	Аналитический эффект
Алкалоиды	реактивы: Драгендорфа, Вагнера, Бушарда, растворы кремневольфрановой кислоты, пикриновой кислоты	Отсутствие характерных осадков
Флавоноиды	Mg + кон. HCl (цианидиновая реакция)	Розово-красное окрашивание
	5% спиртовый раствор алюминия хлорида	Желто-зеленое окрашивание
	1% раствор железа хлорида	Зеленое окрашивание
Дубильные вещества	раствор желатина	Помутнение извлечения
	раствор основного свинца ацетата	Обильный белый осадок
	1% раствор железа (III) аммония сульфата	Черно-синее окрашивание, переходящее в осадок

Результаты хроматографического анализа групп биологически активных соединений листьев сумаха пушистого, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты хроматографического анализа основных групп биологически активных соединений листьев сумаха пушистого

Группа БАС	Детектирование	Результаты
Флавоноиды	УФ-свет при длине волны 365 нм	Зоны адсорбции с флюоресценцией желтого цвета
Дубильные вещества	Видимый свет после обработки железа (III) хлорида 1% спиртовым раствором	Зона адсорбции синевато-коричневого цвета
Аскорбиновая кислота	Видимый свет после обработки 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия	Зона адсорбции белого цвета на розовом фоне на уровне зоны адсорбции аскорбиновой кислоты

Выводы

Сумах пушистый выращивается как декоративное растение на Северном Кавказе, в том числе в регионе Кавказских Минеральных Вод. Листья сумаха пушистого могут стать альтернативным источником биологически активных соединений взамен листьев сумаха дубильного, который не выращивается в России и не имеет изученной сырьевой базы.

Проведен фитохимический скрининг основных групп биологически активных соединений листьев сумаха пушистого, выращиваемого в регионе Кавказских Минеральных Вод. Подтверждено наличие флавоноидов, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты.

Наличие алкалоидов не подтверждено, что исключает ядовитость исследуемого сырья.

Планируется провести количественное определение биологически активных соединений, обнаруженных в листьях сумаха пушистого.

Список литературы

1. Попова О.И., Коновалов Д.А., Попов И.В. Использование и охрана ресурсов лекарственных растений на Северном Кавказе // Фармация. 2013. № 7. С. 3-6.
2. Wei Z.P., Liu J.J. *Rhus typhina*, a good tree species for protection forest // Protection Forest Science and Technology. 2001. Vol. 3. P. 81.
3. Попов И.В., Попова О.И. Управление качеством процесса приемки лекарственного растительного сырья // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13. № 1-8. С. 2031-2033.
4. Миронова М.А., Попов И.В. Обоснование использования видов сырья содержащего дубильные вещества в комплексе с гранатовым соком для получения комбинированных лекарственных препаратов // Чтения молодых ученых. Материалы международной научно-практической конференции. Сер. "Научный вестник" Ответственный за выпуск Жукова А.В., 2016. С. 123-125.
5. 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.
6. Попов И.В., Тохсырова З.М., Попова О.И. Определение биологически активных веществ в листьях и побегах розмарина лекарственного в зависимости от способов сушки // Инновационные достижения в современной фармации и медицине. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. 2016. С. 94-95.
7. Попов И.В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения желудочно-кишечных заболеваний // Автореф. дисс. канд. фармацевт. наук. Пенза. 2003. 24 с.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.10.2024).

УДК 615.322

Харченко Е.А., Зорина Е.В.

ВЛИЯНИЕ ПЛОТНОСТИ ПОСАДКИ МАНЖЕТКИ МЯГКОЙ НА НАКОПЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава, г. Пермь

Аннотация

Манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.) является перспективным источником сырья для получения лекарственных средств с антидиабетической и иммуномодулирующей активностью. Одна из доминирующих групп биологически активных

веществ в траве манжетки мягкой – флавоноиды. Варьируя плотность посадки растений, можно создать условия для наибольшего накопления биологически активных веществ. Настоящее исследование посвящено оценке влияния плотности посадки манжетки мягкой на накопление флавоноидов в надземной части. Эксперимент проведён на растениях второго года вегетации, выращиваемых на делянках с плотностью посадки 3,7 растения/м²; 2,8 растения/м²; 2,2 растения/м². Количественное определение суммы флавоноидов осуществляли методом дифференциальной спектрофотометрии после реакции с алюминия хлоридом, в пересчёте на цинарозид. В результате выявлено, что плотность посадки манжетки мягкой достоверно влияет на накопление флавоноидов в сырье. Наибольшее содержание флавоноидов определено в траве манжетки мягкой, заготовленной на делянках с плотностью посадки 3,7 растений/м². Дальнейшее изучение влияние плотности посадки растений на накопление биологически активных веществ перспективно.

Ключевые слова: манжетка мягкая, *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm., плотность посадки растений, флавоноиды.

Abstract

Alchemilla mollis (Buser) Rothm. is a prospective source of raw materials for the production of medicines with antidiabetic and immunomodulatory activity. One of the dominant groups of biologically active substances in the herb of the *Alchemilla mollis* is flavonoids. Varying the planting density, it is possible to create conditions for the greatest accumulation of biologically active substances. The present study is devoted to assessing the effect of the density of the *Alchemilla mollis* fit on the accumulation of flavonoids in the aboveground part. The experiment was carried out on plants of the second year of vegetation grown on plots with a planting density of 3.7 plants/m²; 2.8 plants/m²; 2.2 plants/m². The quantitative determination of the amount of flavonoids was carried out by differential spectrophotometry after reaction with aluminum chloride, in terms of cinaroside. As a result, it was revealed that the density of the fit of the *Alchemilla mollis* significantly affects the accumulation of flavonoids in the raw material. The highest content of flavonoids was determined in soft cuff grass harvested in plots with a planting density of 3.7 plants/m². Further study of the effect of planting density on the accumulation of biologically active substances is promising.

Keywords: Lady's mantle, *Alchemilla mollis*, Planting density, Flavonoids

Введение

Для расширения ассортимента лекарственных растений предложен декоративный культивируемый вид манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.), настой, полученный из травы данного растения, оказывает антидиабетическое и иммуномодулирующее действие. [1]. Надземная часть манжетки мягкой накапливает различные полифенольные соединения, среди которых одной из доминирующих групп биологически активных веществ являются флавоноиды, производные лютеолина и кверцетина [2].

Накопление биологически активных веществ в лекарственных растениях зависит от различных факторов окружающей среды [3]. Внутривидовые взаимодействия являются важным биотическим фактором, влияющим на вторичный метаболизм растения. Изменяя плотность посадки растений, возможно варьировать первичный метаболизм и накопление биологически активных веществ, т.к. оптимальная плотность позволяет скоординировано использовать ресурсы отдельным растением и популяцией в целом [4, 5], а весьма высокая плотность приводит к стрессу и уменьшению накопления вторичных метаболитов [6, 7]. Таким образом, регулируя плотность посадки манжетки мягкой возможно создать условия, способствующее накоплению флавоноидов.

Цель исследования – оценка влияния плотности посадки манжетки мягкой на содержание флавоноидов в надземной части.

Материалы и методы

Объект исследования – манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.), сем. розоцветные (*Rosaceae*), культивируемая на экспериментальных участках, расположенных на 26 ноября 2024 года

территории Пермского края (г. Пермь, питомник ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ), в период 2021 – 2022 гг. Посадочный материал – корневища длиной 4-5 см с неповрежденными воздушными частями сорта «Thriller» высаживали в соответствии с планом эксперимента. На опытных участках были сформированы три делянки площадью 10 м² с различной плотностью посадки кустов манжетки мягкой: 3,7 растения/м²; 2,8 растения/м²; 2,2 растения/м². Заготовку сырья для определения флавоноидов осуществляли на второй год вегетации в период массового цветения. Высушивали сырье воздушно-теневым способом.

Количественное определение суммы флавоноидов в траве манжетки мягкой осуществляли в соответствии со следующей методикой: около 1 г (точная навеска) измельченного сырья (размер частиц мене 2 мм) помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл воды очищенной и нагревали на кипящей водяной бане в течение 60 минут. Горячее извлечение фильтровали через бумажный складчатый фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. После охлаждения объем извлечения доводили до метки растворителем. Реакцию комплексообразования проводили следующим образом: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл полученного извлечения, прибавляли 2 мл 2 % раствора алюминия хлорида в 95 % этиловом спирте, 1 каплю разведенной уксусной кислоты и доводили объем раствора до метки водой очищенной. Через 40 минут измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре. Для получения раствора сравнения: 1 мл извлечения помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 каплю разведенной уксусной кислоты и доводили объем раствора водой, очищенной до метки. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО цинарозида (лютеолин-7-глюкозида) в тех же условиях. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл раствора А СО цинарозида, 1 каплю уксусной кислоты 1 %, доведенный спиртом 95 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Все реактивы и растворители были использованы марки х.ч. и ч.д.а. (ЗАО «Вектон», СПб., Россия). В качестве стандарта использовали аутентичный образец цинарозида (содержание 98,0 %, Dr. Ehrenstorfer GmbH, Германия, 80212) в виде 0,05 % спиртового раствора. Спектрофотометрические определения проводили на приборе СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия).

Влажность определяли в соответствии с ОФС.1.5.3.0007.15. Статистическую обработку осуществляли в соответствии с ОФС.1.1.0013.15.

Результаты и обсуждение

Во второй год вегетации в надземной части манжетки мягкой суммарное содержание флавоноидов в пересчете на цинарозид находится в пределах от 2,3 % до 4,2 % (рисунок 1). На делянках с плотностью посадки 3,7 растения/м² в траве манжетки мягкой выявлено статистически значимо большее содержание флавоноидов в сравнении со средней плотностью посадки 2,8 растения/м² и не имеет отличий от группы с меньшей плотностью посадки 2,2 растения/м². Значительная вариабельность содержания флавоноидов выявлена в сырье, заготовленном на делянках с плотностью посадки 2,2 растения/м².

Полученные результаты согласуются с литературными данными об увеличении накопления флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в надземной части цветной капусты при повышении плотности посадки [8].

Таким образом, перспективным является дальнейшее изучение влияния плотности посадки на вторичный метаболизм и содержание биологически активных веществ в траве манжетки мягкой в течение всего периода эксплуатации плантации.

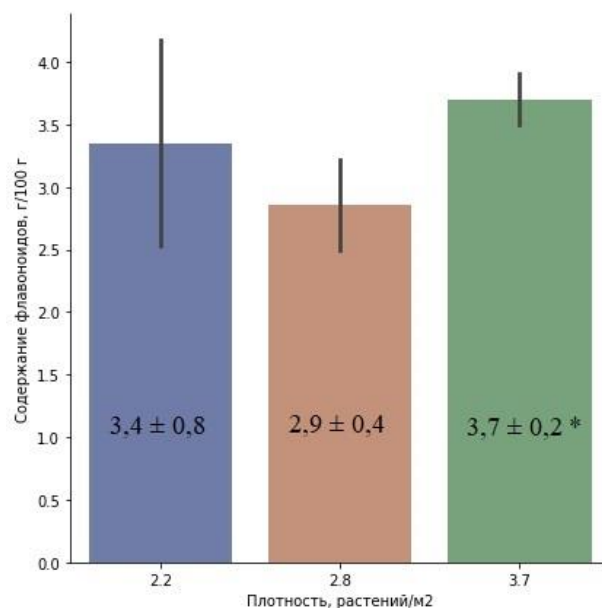


Рисунок 1 – Содержание суммы флавоноидов в надземной части манжетки мягкой (* $p < 0,05$ уровень значимости в сравнении с делянкой плотностью 2,8 растений/м²)

Выводы

Культивирование манжетки мягкой с плотностью посадки 3,7 растений/м² приводит к наибольшему накоплению флавоноидов во второй год вегетации. Увеличение плотности посадки приводит к повышению накопления флавоноидов в надземной части.

Список литературы

1. Бояршинов В.Д. Фармакогностическое изучение манжетки мягкой (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.) культивируемой в Пермском крае: специальность 3.4.2 «фармацевтическая химия, фармакогнозия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук /В.Д. Бояршинов ; Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь, 2023. – 252 с.
2. Бояршинов В. Д. Разработка параметров стандартизации травы культивируемого вида манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.) / В. Д. Бояршинов, Е. В. Зорина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № S4. – С. 85 – 90.
3. Yang, L. Response of Plant secondary metabolites to environmental factors / L. Yang, K.-Sh. Wen, X. Ruan, Y.-X. Zhao, F. Wei, Q. Wang // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23(4). – P.762. DOI: 10.3390/molecules23040762
4. Broekman. M. Signs of stabilisation and stable coexistence / M. Broekman, H. C. Muller-Landau, M. D. Visser, E. Jongejans, S. J. Wright, H. Kroon // *Ecol. Lett.* – 2019. – Vol. 22, P. 1957 – 1975. DOI: 10.1111/ele.13349
5. Ning K., Transcriptome profiling revealed diverse gene expression patterns in poplar (*Populus × euramericana*) under different planting densities / K. Ning, C. Ding, Q. Huang, W. Zhang, C. Yang, D. Liang // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14(5): e0217066. DOI: 10.1371/journal.pone.0217066
6. Bascuñán-Godoy L., Water deficit stress-induced changes in carbon and nitrogen partitioning in *Chenopodium quinoa* Willd / L. Bascuñán-Godoy, M. Reguera, Y. M. Abdel-Tawab, E. Blumwald // *Planta*. – 2016. – Vol. 243. – P. 591 – 603. DOI: 10.1007/s00425-015-2424-z
7. Ors S., Spinach biomass yield and physiological response to interactive salinity and water stress / S. Ors, D. L. Suarez // *Agr. WaterManage.* – 2017. – Vol. 190. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.agwat.2017.05.003

8. Kałużewicz A., The effects of plant density and irrigation on phenolic content in cauliflower / A. Kałużewicz, J. Lisiecka, M. Gąsecka, W. Krzesiński, T. Spiżewski, A. Zaworska, B. Frąszczak // Hort. Sci. – 2017. – Vol. 44. – P. 178–185. DOI: 10.17221/60/2016-HORTSCI

УДК 615.322

¹Шавлидзе Л.О., ¹Зыкова С.С., ²Касьянов З.В.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ СУХОГО БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО ЛИСТЬЕВ НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У КРЫС

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

²ПГНИУ, г. Пермь

Аннотация

Целью исследования было изучение гепатопротекторной активности водно-спиртового извлечения сухого бодяка разнолистного листьев на модели токсического гепатита, индуцированного у белых нелинейных крыс-самок массой 300-400 г введением цисплатина в дозе 10 мг/кг внутримышечно. Установлено, что водно-спиртовое извлечение сухое оказало выраженное гепатопротекторное действие. При гистологическом исследовании выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени крыс, которые получали водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьев.

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, цисплатин, гистология.

Abstract

The aim of the study was to investigate the hepatoprotective activity of aqueous-alcoholic extract of dried thistle leaves on the model of toxic hepatitis induced in white nonlinear female rats weighing 300–400 g by administration of cisplatin at a dose of 10 mg/kg intramuscularly. It was found that the aqueous-alcoholic extract dry had a pronounced hepatoprotective effect. Histological study revealed normalization of morphofunctional indices of the liver of rats that received water-alcoholic extract of dried thistle leaves.

Key words: hepatoprotective activity, cisplatin, histology.

Введение

Цисплатин – один из противоопухолевых препаратов, который часто используется для лечения различных видов рака [1]. Однако дозозависимая гепатотоксичность вызываемая цисплатином, ограничивает применение этого полезного препарата [2,3].

Интерес в качестве гепатопротекторов представляют средства растительного происхождения, к достоинствам которых можно отнести: возможность потенцировать эффект из-за низкой токсичности, сочетать разные биологически активные вещества между собой, что дает широту фармакологического эффекта [4].

В этом плане интерес представляет бодяк разнолистный (*Cirsium heterophyllum* L.) семейства Астровые (*Asteraceae*) – перспективное растение для детального изучения с целью внедрения его в официальную практику Российской Федерации. Биологически активные вещества, содержащиеся в подземной и надземной части растения (стебли, листья и цветки) активно используются в народной медицине [5]. Из литературных данных известно, что надземная часть бодяка разнолистного содержит ряд биологически активных веществ, таких как флавоноиды, фенольные кислоты, терпеноиды и некоторые аминокислоты, которые проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, противоопухолевую и ранозаживляющую активность [6,7]. В мировой научной литературе имеются некоторые данные о гепатопротекторной активности рода *Cirsium*. Например, водно-спиртовой сухой экстракт полученный учеными из растения *C. arisanense* уменьшил воспаление и как следствие некроз печени крыс за счет содержания силибина и диосметина в нем [8].

В то же время в источниках литературы РФ нет сведений о гепатопротекторной активности экстрактов наземной части бодяка разнолистного. Цель исследования – изучение влияния водно-спиртового извлечения сухого бодяка разнолистного листьев на состояние печени крыс в условиях экспериментального токсического гепатита.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования было использовано водно-спиртовое сухое извлечение из листьев *C. heterophyllum*, заготовленного летом 2023 года в окрестностях ж/д станции «Казарма 30 км» (Пермский край). Экстракцию сырья проводили спиртом этиловым 70% в течение 45 минут на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Полученное извлечение охлаждали при комнатной температуре в течение 10 мин и фильтровали через бумажный фильтр с вакуумным водоструйным насосом. Далее экстрагент отгоняли простой перегонкой до вязкого состояния экстракта, и сушили его в выпарительной чаше в сушильном шкафу при температуре 70°C, досушивая при комнатной температуре.

Исследования гепатопротекторной активности водно-спиртового извлечения сухого бодяка разнолистного листьев проведены с использованием модели острого гепатита согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) [9]. Эксперименты осуществляли на нелинейных белых крысах-самках массой 300–400 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО ПГФА (г. Пермь).

Продолжительность исследования составила 14 дней. Введение исследуемого водно-спиртового извлечения сухого животным проводили на фоне интоксикации цисплатином. В течение этого периода животным контрольной группы и группы сравнения внутрижелудочно вводились 2% раствор крахмала и 2% раствор крахмала с водно-спиртовым сухим извлечением бодяка разнолистного листьев в дозе 300 мг/кг, контрольной группе вводили раствор цисплатина и 2% раствор крахмала соответственно. Группа контроля получала раствор цисплатина (Пр-во «Эбеве», Германия) в дозе 10 мг/кг введением каждые 3 дня внутримышечно. Роль тяжелых металлов связана с индукцией процессов свободно-радикального окисления с последующим фиброзом [10]. На фоне индукции гепатита наблюдалось значительное уменьшение веса, признаки энтерита. На 15-й день всех животных выводили из эксперимента с взятием образцов печени для гистологических исследований. Все эксперименты проводились с обязательным соблюдением правил «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», Strasbourg (1986). Все исследования *in vivo* проведены с разрешения Локального этического комитета согласно Протокола № 2 от 14.01.2024 г.

Гистологические исследования ткани печени крыс. После завершения эксперимента крыс подвергали эвтаназии в CO₂ камере и извлекали печень. Гистологическое исследование было выполнено с определением степени гепатита и фиброза. Вырезку пласта ткани печени производили сверху вниз. Полученную ткань размером 1,5·1,5·0,7 см помещали в 10%-ный нейтральный забуференный формалин.

Результаты и обсуждение

В печени крыс, получавших цисплатин, отмечали незначительные морфологические изменения, которые характеризовались умеренным венозным полнокровием капилляров и центральных вен, небольшими участками диапедезных кровоизлияний. Балочное строение в основных клетках нарушено, отдельные гепатоциты, расположенные по периферии участков гиперемии имели признаки гипертрофии (рис.1).

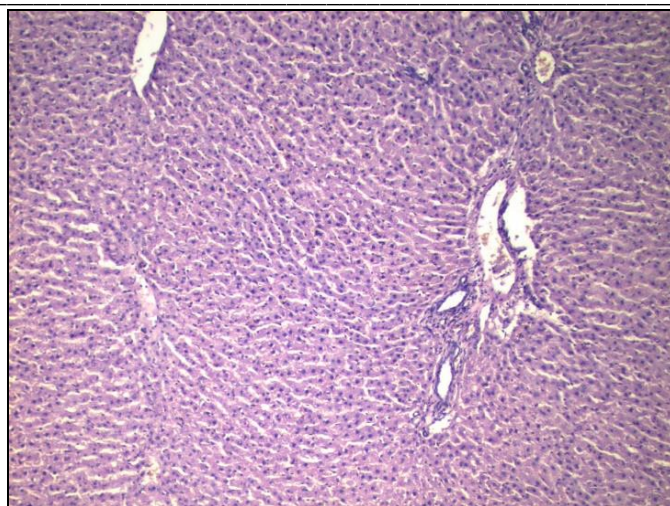


Рис.1. Печень крысы, получавшей цисплатин.
Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 15.

В образцах печени крыс, получавших на фоне цисплатин и водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьяев отмечают сохранность дольковой структуры. Печеночные балки шириной 1-2 гепатоцита. Гепатоциты со слабо эозинофильной, местами светлой цитоплазмой, округлыми эухромными ядрами. Синусоиды умеренно полнокровные, больше в центральных отделах печеночных долек. Центральные венулы умеренно полнокровные. Портальные тракты не расширены, не фиброзированы, с единичными мононуклеарами. Желчные протоки и кровеносные сосуды портальных трактов типичного строения (рис.2).

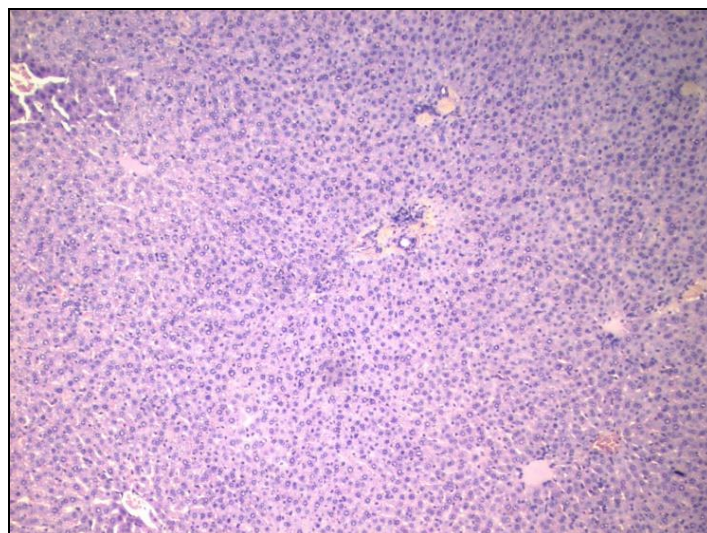


Рис.2. Печень крысы, получавшей цисплатин + водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьяев.

Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 15.

Доказано, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) запускает цепь деструктивных процессов в клетке, которые приводят к их апоптозу и некрозу. Применение цисплатина активирует гиперпродукцию свободных радикалов, а активные кислородные метаболиты (АКМ), инициирующие эти процессы, вызывают повреждение структур мембран, белков и нуклеиновых кислот [11]. Водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьяев обладает цитопротекторной активностью и позволяет применить его в качестве гепатопротектора.

Выводы

1. Водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьев в дозе 300 мг/кг оказывает выраженное гепатопротекторное действие.

2. При гистологическом исследовании выявлена нормализация морфофункциональных показателей печени крыс, которые получали водно-спиртовое извлечение сухое бодяка разнолистного листьев.

Таким образом, можно предположить, что гепатопротекторное действие бодяка разнолистного обусловлено тем, что флавоноиды растения ингибируют процессы ПОЛ, вызванные цисплатином, обладают мембраностабилизирующей активностью и повышают эффективность эндогенной антиоксидантной системы печени. Результаты проведенного исследования можно рекомендовать для дальнейшего изучения фармакологических свойств бодяка разнолистного и разработки готовых лекарственных форм на основе этого растения.

Список литературы

1. Van Basten J, Koops HS, Sleijfer DT, Pras E, Van Driel M, Hoekstra H. Current concepts about testicular cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1997; 23(4):354-60;

2. Zicca A, Cafaggi S, Mariggiò MA, Vannozzi MO, Ottone M, Bocchini V et al. Reduction of cisplatin hepatotoxicity by procainamide hydrochloride in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2002; 442(3):265-72;

3. Cersosimo RJ. Hepatotoxicity associated with cisplatin chemotherapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(4):438-41;

4. Мизина П. Г. Растительные и минеральные биологически активные комплексы для медицинских технологий здоровьесбережения монография / П.Г. Мизина; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений" (ФГБНУ ВИЛАР). — Москва : [б. и.], 2021. — с. 161;

5. Изучение противовоспалительной активности водного экстракта листьев *Cirsium heterophyllum* Hill. / З.В. Касьянов, К.Е. Якушина, Т.А. Утушкина, Д.Ю. Апушкин, А.И. Андреев, Е.А. Непогодина, Е.А. Ахременко, И.И. Коваленко // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, вып. 10. С. 37-44. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-10-37-44>;

6. Lunz K, Stappen I. Back to the Roots-An Overview of the Chemical Composition and Bioactivity of Selected Root-Essential Oils. *Molecules*. 2021 May 25;26(11):3155. doi: 10.3390/molecules26113155. PMID: 34070487; PMCID: PMC8197530;

7. Лекарственные растения / Частная фармакогнозия / Зеленая аптека: сайт. – URL: <https://herbarius.info/special/> (дата обращения: 12.10.2024);

8. Zhao ZW, Chang JC, Lin LW, Tsai FH, Chang HC, Wu CR. Comparison of the Hepatoprotective Effects of Four Endemic *Cirsium* Species Extracts from Taiwan on CCl₄- Induced Acute Liver Damage in C57BL/6 Mice. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 30;19(5):1329. doi: 10.3390/ijms19051329. PMID: 29710853; PMCID: PMC5983772;

9. Венгеровский А.И., Удут В.В., Рейхарт Д.В., Дыгай А.М. (2012) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Т.1 (Миронов А.Н., ред.), Гриф и К, Москва, 710-717;

10. Brzoska M. M. Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol / M. M. Brzoska, J. Moniuszko-Jakoniuk, B. Pilat-Marcinkiewicz et al. // *Alcohol and Alcoholism*. – 2003. - Vol. 38, №1. – P. 2–10;

11. Понамарев В.С., Попова О.С. Влияние препарата "Гепатон" на реакции перекисного окисления липидов. *Международный вестник ветеринарии*. 2020;(2):112-115. <https://doi.org/10.17238/issn2072-2419.2020.2.112> (дата обращения 05.11.2024).

К 50-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ ПГФА - МИКРОБИОЛОГИЯ И ЭКОЛОГИЯ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ В ФАРМАЦИИ

УДК 378.147.34

^{1,2}Воронина Э.В., ¹Дубровина С.С.

ДИСКУССИЯ КАК АКТИВНЫЙ МЕТОД ОБУЧЕНИЯ В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКОЛОГИИ»

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь,

²Пермский институт (филиал) ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В.Плеханова», г. Пермь

Аннотация

В статье рассмотрен опыт использования метода дискуссии в процессе подготовки специалистов высшей школы. Показано, что применение активных методов обучения в образовательном процессе способствует лучшему усвоению учебного материала.

Ключевые слова: обучение, высшая школа, альтернативная энергетика, экология, метод дискуссии

Abstract

The article examines the experience of using the discussion method in the process of training higher education specialists. It is shown that the use of active teaching methods in the educational process contributes to better assimilation of educational material.

Keywords: training, higher education, alternative energy, ecology, discussion method

Введение

Дискуссия представляет собой один из методов активного обучения, который состоит в совместном обсуждении спорного вопроса. Она позволяет прояснить и, возможно, изменить мнения и позиции участников группы в процессе непосредственного общения, а также сформировать блок знаний в конкретной сфере

К основным формам проведения дискуссии относятся круглый стол, заседание экспертной группы, форум, мозговой штурм, симпозиум, дебаты, судебное заседание, учебный спор- диалог и другие [2,3,4]. Каждый вариант имеет свои особенности и правила проведения.

В зависимости от организационных особенностей различают такие виды как спонтанная (стихийная), свободная, спланированная (организованная) дискуссия. Основным отличием между ними является уровень подготовки участников.

Цель данной статьи – рассмотрение опыта проведения семинарского занятия по дисциплине «Основы фармацевтической экологии» по теме «Фармацевтические предприятия как источники загрязнения окружающей среды» в форме перекрестной дискуссии.

Потребление энергии является обязательным условием существования человечества. Наличие доступной для потребления энергии всегда было необходимо для удовлетворения потребностей человека, увеличения продолжительности и улучшения условий его жизни. Эксперты считают, что в настоящее время основными факторами, которые могут повлиять на изменение энергетики в будущем, является урбанизация [1] и диджитализация. Существуют прогнозы о том, что к 2050 году более 65% мирового населения будет жить в городах. При этом города постепенно станут «умными» (Smart City). Данный термин означает созданную человеком взаимосвязанную систему информационных и коммуникативных технологий с IoT (интернет вещей). Система упрощает управление внутренними городскими процессами и делает жизнь жителей комфортнее и безопаснее. В

таких городах будет организован контроль оборудования через интернет, применяться искусственный интеллект, робототехника, блокчейн, дополненная и виртуальная реальность, 3D-печать [7]. Применение таких технологий потребует роста энергетических трат.

Фармацевтические предприятия, производящие лекарственные средства, используют электроэнергию, как для непосредственного обеспечения технологического процесса, так и для вспомогательных процессов. Фармацевтическая отрасль является отраслью, имеющей низкую энергоёмкость. При этом в структуре себестоимости лекарственных препаратов присутствуют затраты на электроэнергию [6].

Материалы и методы

При проведении семинарского занятия студентам формулируется вопрос, который объединяет две противоположные точки зрения: «Может ли человечество полностью перейти на альтернативную энергетику?» Данный вопрос является проблемным и не имеет однозначного ответа.

На первом этапе каждый из студентов индивидуально записывает аргументы в поддержку каждой из точек зрения в виде таблицы. На втором этапе студенты объединяются в две микрогруппы. В первую группу входят те участники, которым ближе первая точка зрения, во вторую – те, кому ближе вторая точка зрения. Каждая группа ранжирует свои аргументы по степени важности.

Дискуссия между группами происходит в перекрестном режиме. Каждая из микрогрупп попеременно высказывает свой аргумент, а вторая группа его опровергает.

Преподаватель в ходе дискуссии внимательно выслушивает все аргументы студентов, не игнорируя ни одного из них. Его задача состоит в изменении хода рассуждений студента, если это необходимо. Он также может задавать уточняющие вопросы, а также предостеречь от избыточных обобщений.

По окончании проведения дискуссии студентам предлагается ответить на поставленный в ней вопрос в форме эссе, которое должно включать краткое обоснование собственной позиции и доказательства ее правильности.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения дискуссии по дисциплине «Основы фармацевтической экологии» студентами были высказаны аргументы «за» и «против».

Аргументы «за» включали следующие:

- стоимость модуля солнечной батареи имеет тенденцию к снижению, солнечные электростанции становятся более рентабельными, чем нефтяные и угольные;
- по мере движения по ступеням технического прогресса человек откроет и освоит какой-либо другой, более удобный источник энергии;
- в России имеются большие запасы геотермальной энергии, которые ранее не использовались из-за дешевизны органического топлива. По мере роста цен на ископаемое топливо повысится рентабельность геотермальной энергетики.

Среди аргументов «против» звучали такие ответы:

- время энергетической окупаемости солнечных и ветровых генераторов превышает срок их службы;
- в настоящее время отсутствуют новые технологии хранения энергии, и неизвестно, когда они будут созданы;
- не представляется возможным бесперебойно обеспечивать нужное количество энергии, поэтому требуется создание резервных мощностей, которые большую часть времени будут простаивать;
- внедрение водородной энергетики требует трат других энергоносителей, таких как нефть, электричество и природный газ. Кроме того, имеется высокая угроза образования взрывов;
- атомная энергия внедряется сейчас не потому, что она обеспечена топливом на столетия и тысячелетия, а в целях экономии и сохранения на будущее нефти и газа, а также из-за возможности уменьшения экологической нагрузки на биосферу.

При написании эссе по результатам дискуссии энергии большая часть студентов сделала выводы о том, что в ближайшие годы возобновляемые источники могут несколько потеснить традиционные источники, но в полной мере заменить их не смогут.

Данные выводы согласуются с мнением многих специалистов в области энергетики, которые считают, что энергия будущего будет представлять собой симбиоз различных концепций генерации энергоресурсов. Ископаемые виды топлива не скоро уйдут в прошлое. Даже в 2050 году они продолжают играть заметную роль на мировой арене [5].

Выводы

Метод дискуссии в учебном процессе целесообразно использовать в том случае, когда остаются дискуссионные вопросы при изучении дисциплины, по которым у студентов уже сформирован блок знаний в ходе изучения данного предмета. К преимуществам дискуссии как образовательной технологии можно отнести полноту и эффективность усвоения материала для различных категорий студентов, длительность его хранения в памяти, легкость активизации при решении практических задач, развитие творческих и интеллектуальных задатков и способностей, облегчение и оптимизацию образовательного процесса.

Проведение семинарских занятий в форме дискуссии при изучении дисциплины «Основы фармацевтической экологии» позволяет активно вовлекать студентов в образовательный процесс, дает всестороннее видение предмета обсуждения, помогает выявить многообразие точек зрения и подходов в решении экологических проблем, а также прояснить собственную позицию и позиции участников группы.

Перекрестная дискуссия способствует освоению приемов аргументации, научного доказательства, формирует умение отстаивать свою точку зрения, критически подходить к чужим и собственным аргументам.

Список литературы

1. Воронина Э.В. Урбанизация как одна из современных экологических проблем. В сборнике: Тенденции развития мировой торговли в XXI веке. Материалы IX Международной научно-практической конференции, 2021.- С.23-29.
2. Воронина Э.В. Дебаты как интерактивная форма проведения семинарских занятий в высшей школе. В сборнике: Современные инновационные образовательные технологии в информационном обществе. Материалы XIII Международной научно-методической конференции, 2021. - С.30-36.
3. Воронина Э.В. Круглый стол как интерактивный метод обучения в системе СПО. В сборнике: Современные инновационные образовательные технологии в информационном обществе. Материалы XII Международной научно-методической конференции. Под редакцией Е.В.Годеевой., 2020. - С.107-109.
4. Воронина Э.В. Метод дискуссии в преподавании товароведных дисциплин. В сборнике: Современные инновационные образовательные технологии в информационном обществе. Материалы XI Всероссийской научно-методической конференции (Пермь, 25 апреля 2019 г.), 2019 - С. 9-15
5. Виды энергетики: традиционная и альтернативная. Энергия будущего [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://fb.ru/article/380605/vidyi-energetiki-traditsionnaya-i-alternativnaya-energiya-budushego> (дата обращения 05.10.2024)
6. Перельгин В.В., Слярова Н.А., Мирошниченко Ю.В., Иванов С.В., Сахаров В.А., Драчкова И.М., Жариков М.В. Обеспечение энергетической эффективности на предприятиях фармацевтической промышленности в парадигме снижения техногенной нагрузки на окружающую среду // Формулы фармации, 2020.- Т.2. - №3. – С.104-117.
7. Умный город – что это, как и где применяется [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://center2m.ru/smart-city-about> (дата обращения 22.09.2024)

УДК 378.147.34

Гагарина А.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИГРОВЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ В ДИСЦИПЛИНЕ «МИКРОБИОЛОГИЯ»

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

В статье раскрыто значение игровых методов обучения при освоении дисциплины «Микробиология». Описаны дидактические игры в рамках раздела «Частная микробиология». Рассмотрено отношение студентов к игровым методам и показана эффективность геймификации применительно к дисциплине «Микробиология».

Ключевые слова: активные методы обучения, игровые методы обучения, частная микробиология, мотивация обучающихся.

Abstract

The article reveals the importance of game-based learning methods in the development of the discipline «Microbiology». Didactic games are described in the section «Special microbiology». The attitude of students to gaming methods is considered and the effectiveness of gamification in relation to the discipline «Microbiology» is shown.

Key words: active learning methods, game-based learning methods, special microbiology, motivation of students.

Введение

В соответствии с учебным планом дисциплина «Микробиология» преподается студентам ПГФА, обучающимся по специальности 33.05.01 Фармация (уровень – специалитет) на 2 курсе. Дисциплина изучается в течение года и заканчивается сдачей экзамена в устной форме по билетам. Предмет включает в себя два больших раздела – «Общая микробиология», который изучается в первом семестре, и «Частная микробиология», который изучается во втором семестре.

Каждое четырехчасовое занятие семинарского типа по «Общей микробиологии» предполагает проведение достаточно объемного лабораторного практикума, который занимает около 50-60 процентов времени, отводимого на занятие. Оставшееся время распределяется между объяснением преподавателя, демонстрацией дидактического материала, обсуждением со студентами вопросов по теме занятия, решением ситуационных задач и текущим контролем. Данное расписание занятий первого семестра и соответствующие тематические планы применяются уже в течение четырех лет и успешно внедрены в дисциплину. Благодаря смене видов деятельности студентов через каждые 15-20 минут в ходе такого занятия, а именно чередованию слухового и визуального восприятия, практического действия, конспектирования, проведения опыта, сохраняется внимание и работоспособность обучающихся, а также снижается их утомляемость и повышается интерес к занятию. Как следствие, занятия имеют достаточно высокий уровень эффективности, что доказывают и результаты текущей успеваемости студентов, и отзывы обучающихся и самих преподавателей.

До недавнего времени второй семестр изучения дисциплины «Микробиология» предполагал двухчасовые занятия семинарского типа, посвященные разделу «Частная микробиология». Ввиду специфики раздела, а именно изучения в его рамках свойств патогенных микроорганизмов, возможность проведения лабораторного практикума является резко ограниченной. В этой связи занятия проводятся в форме семинаров и практической части в виде демонстрации дидактического материала, а также решения ситуационных задач. В рамках двух часов смены таких видов деятельности как опрос, решение задач и визуальное восприятие демонстрационного дидактического материала хватало обучающимся для сохранения внимания и работоспособности. Однако в 2023-24 учебном году кафедра столкнулась с новым расписанием, которое регламентировало четырехчасовые занятия

вместо двухчасовых и для раздела «Частная микробиология», в соответствии с которым на каждом занятии семинарская часть должна увеличиться в объеме в два раза по сравнению с двухчасовым занятием, соответственно. По результатам проведенных занятий в таком режиме стало очевидно, что обучающиеся утомляются уже ко второй половине занятия, внимание их рассеивается, работоспособность заметно снижается несмотря на соблюдение регламента перерывов. Объясняется это, во-первых, «уплотнением» информации, во-вторых, пассивной ролью студентов, в-третьих, однообразной формой общения с обучающимися (вопрос-ответ).

Таким образом, перед преподавателями дисциплины встала задача мотивации студентов к изучению предмета в части раздела «Частная микробиология» и помощи обучающимся в освоении данной части курса.

В настоящее время существует большое разнообразие активных методов обучения, которые применяются как в общеобразовательных учебных заведениях, так и в высшей школе [1]. Связано это с необходимостью внедрения таких методов, которые не только обеспечивали бы необходимый уровень знаний обучающихся, а также способствовали развитию их профессиональных умений и навыков, познавательных интересов и мотивации [1]. К активным методам обучения относятся игровые методы, применяемые в педагогической практике учебных заведений. Среди основных функций игрового обучения целесообразно выделить познавательную, исследовательскую, воспитательную, а также функцию контроля [2]. В настоящее время геймификация довольно часто используется в образовании в качестве упрощения сложных тем, делая их более увлекательными и помогая мотивировать студентов, путем вовлечения их в предмет [3]. Геймификация – использование элементов игрового дизайна и игровых принципов в неигровых контекстах [3].

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи преподавателями дисциплины были разработаны и апробированы игровые методики проведения некоторых занятий по темам из раздела «Частная микробиология». В данной статье представлены некоторые из них.

1. Для проведения занятий по темам «Бактерии – возбудители гемоконтактных (трансмиссивных) инфекций» и «Патогенные простейшие» были разработаны вопросы для проведения игры-викторины «Своя игра». Игра предполагает деление группы на команды по 5-6 человек. Каждой команде необходимо придумать себе название, которое укладывалось бы в рамки дисциплины. Целью игры являются проверка усвоенных знаний и их углубление.

Вниманию обучающихся представляется таблица на слайде презентации, в первом столбце которой указаны названия инфекционных заболеваний изучаемой темы (рис. 1). По каждому инфекционному заболеванию имеется по 5 вопросов различного уровня сложности (строки таблицы), за правильные ответы на которые команда получает от 10 до 70 баллов (чем сложнее вопрос, тем большее количество баллов).

тема	вопросы				
1. Чума	10	20	30	50	70
2. Сибирская язва	10	20	30	50	70
3. Туляремия	10	20	30	50	70
4. Болезнь Лайма	10	20	30	50	70

Рис. 1. Презентационный слайд с изображением игрового табло (Своя игра)

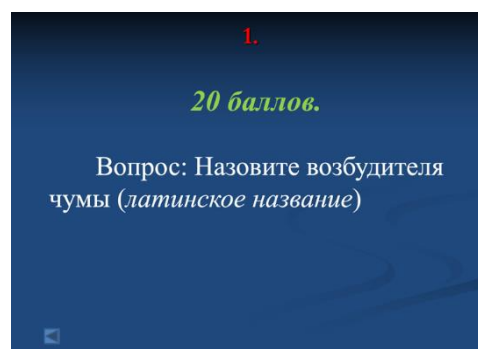


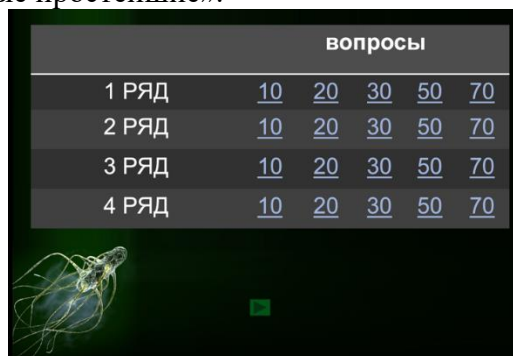
Рис. 2. Презентационный слайд с изображением вопроса (Своя игра)

Жеребьевкой определяется право первым выбрать вопрос. Команда выбирает ячейку с вопросом, учитывая уровень сложности. Например, «Чума-20». Преподаватель кликает по

указанной ячейке, на экране появляется вопрос (рис. 2). У команды есть две минуты для обсуждения ответа. По истечении указанного времени команда дает ответ. Если он верный, команда получает очки и право выбора следующего вопроса. В случае неправильного ответа право выбора переходит следующей команде.

Так можно играть до тех пор, пока не будут открыты все вопросы. В конце игры необходимо сделать подсчет баллов и определить победителя. Участники победившей команды награждаются отличными оценками по данной теме занятия.

Одной из модификаций данной игры является «Своя игра. Темный раунд», в которой вместо названий инфекционных заболеваний в первом столбце таблицы представлены зашифрованные ряды данных инфекций (рис. 3). В таком виде игра была проведена в рамках занятия по теме «Патогенные простейшие».



вопросы					
1 РЯД	10	20	30	50	70
2 РЯД	10	20	30	50	70
3 РЯД	10	20	30	50	70
4 РЯД	10	20	30	50	70

Рис. 3. Презентационный слайд с изображением игрового табло (Своя игра. Темный раунд)

Данная игра на наш взгляд может проводиться как замена опроса по некоторым темам.

2. Для проведения семинаров по темам «Бактерии – возбудители кишечных инфекций» и «Бактерии – возбудители респираторных инфекций», которые в соответствии с тематическим планом изучаются в рамках одного четырехчасового занятия и имеют в своей структуре максимальное количество разнообразных возбудителей инфекционных заболеваний, было предложено внедрить игру «Кто я?» в качестве подведения итогов и обобщения материала.

Преподаватель заранее готовит таблички с названиями возбудителей инфекций таким образом, чтобы их можно было закрепить на голове участника игры. Например, «Холерный вибрион» или «Дифтерийная палочка» и т.д.

Один из студентов (по желанию) выходит в центр аудитории, ему на голову крепится табличка с названием возбудителя таким образом, чтобы сам студент этого не видел, а видели только сидящие в аудитории обучающиеся. Целью игры является угадывание по правильно заданным вопросам группе и ответам группы на них, кем является в данный момент угадывающий обучающийся. Вопросы можно задавать только таким образом, чтобы на них можно было бы ответить «да» или «нет». На одного участника отводится 5 минут. Если студент за указанное время справляется с заданием и верно называет возбудителя, он награждается оценкой «отлично» по изучаемой теме.

3. По теме «Условно-патогенные бактерии. Возбудители гнойно-воспалительных инфекций» предложена и проведена игра «Кто хочет стать микробиологом?»

Для участия в игре приглашаются один или два обучающихся (можно играть в паре). Ведущим является преподаватель. Остальные студенты являются зрителями и возможными будущими участниками игры. Участники садятся напротив ведущего, компьютер находится между ними, вопросы выводятся на слайд с помощью проектора.

В одном раунде игры - 15 вопросов (от самого простого к самому сложному) и три «несгораемые оценки» (рис. 4): если участники верно ответили на 5 вопросов, то им

гарантирована оценка «удовлетворительно», на 11 вопросов – «хорошо», на 15 – «отлично». Кроме этого, в игре предусмотрено три подсказки (50 на 50, звонок другу и помощь зала). Каждой из подсказок можно воспользоваться только один раз. Подсказка «50 на 50» работает автоматически при нажатии определенной кнопки ведущим (рис. 5), подсказка «звонок другу» реализуется непосредственно звонком участников любому человеку по их выбору, подсказка «помощь зала» осуществляется путем голосования за правильный ответ обучающихся, являющихся зрителями. После окончания игры для одних студентов, их место могут занять следующие участники.

Такая игра может выступать в качестве дополнения к основным семинарским вопросам по теме занятия.



Рис. 4. Презентационный слайд с изображением вопроса и тремя подсказками (Кто хочет стать микробиологом)

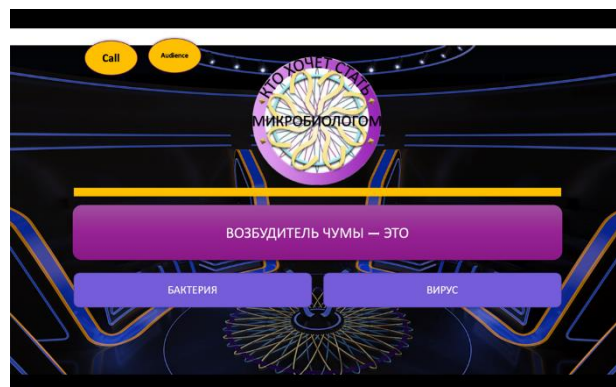


Рис. 5. Презентационный слайд с изображением вопроса и двумя подсказками (Кто хочет стать микробиологом)

4. В рамках темы «Острые респираторные вирусные инфекции» такой вопрос как «Вакцинация против гриппа: ЗА и ПРОТИВ» уже неоднократно рассматривался на занятиях нашего курса в форме групповой игры «Разброс мнений». Предварительно преподаватель уточняет у группы, кто ЗА, а кто ПРОТИВ вакцинации от гриппа. И по результатам опроса группа делится на две команды (одна команда ЗА вакцинацию, вторая – ПРОТИВ). Затем участники команд организованно и поочередно высказывают суждения по представленной выше проблеме. В качестве поощрения преподаватель может выставлять хорошие и отличные оценки особо активным участникам.

5. Также в рамках темы «Острые респираторные вирусные инфекции», но по другому обсуждаемому вопросу: «Вакцинация против коронавируса» разработана методика ролевой игры, в которой участники имитируют производителей вакцин от коронавируса. Три человека определяются в президиум (представители Министерства здравоохранения), которые являются распорядителями государственных средств на производство вакцины от коронавируса. Остальные обучающиеся делятся на команды, представляющие собой производителей вакцин (названия вакцин распределяются жеребьевкой). Каждая команда придумывает наименование своей организации, а затем поочередно представляет президиуму свой продукт и доказывает, почему именно в него необходимо вложить средства. После выступления всех команд председатель президиума объявляет выигравшую конкурс организацию, аргументированно объясняя свой выбор.

Преподаватель поощряет хорошими и отличными оценками особо активных участников, проявивших знания в области данной темы.

Результаты и обсуждение

Из наших наблюдений следует, что занятия, проведенные в таких формах оставляют яркий эмоциональный след в памяти обучающихся, это, несомненно, способствует повышению их интереса к дисциплине, что и является нашей общей преподавательской

задачей. Кроме того, в ходе таких занятий между участниками команд формируются комфортные взаимоотношения, раскрываются их разнообразные способности и т.д. На занятиях складывается непринужденная и дружелюбная атмосфера, но одновременно чувствуется дух состязания. Соревновательный характер игры заставляет активизировать память и мыслительную деятельность обучающихся для достижения лучшего результата, а послеигровое обсуждение и подведение итогов способствует закреплению знаний.

Однако, игровые технологии имеют и ряд недостатков, среди которых, например, высокая трудоемкость подготовки к занятию: требуются как глубокое понимание процесса обучения в новых условиях, так и большие временные затраты преподавателя. Также среди недостатков можно отметить возможную неготовность обучающихся к работе с игровыми технологиями; большую напряженность для педагога ввиду сосредоточенности на непрерывном творческом процессе. Игры как метод обучения отличаются не только существенной активностью участников, но и большим, по сравнению с традиционными методами, интеллектуальным и психическим напряжением студентов [2].

Следует отметить, что предложенные игровые методики можно адаптировать под любые темы и даже разделы дисциплины, тем самым позволяя студентам самостоятельно анализировать и обобщать еще больше информационного материала.

После устного опроса студентов, проведенного по окончании второго семестра, содержащего просьбу выразить свое мнение к данному типу занятий, мы получили только положительные отклики. Однако, помимо методической работы над проведением занятий, запланировано так же и более детальное анкетирование обучающихся по данному вопросу с целью совершенствования вышеизложенных методик.

Выводы

По нашему мнению, предложенные выше игровые методики не призваны заменить традиционную форму проведения занятий, они призваны дополнить и разнообразить существующие стандарты нашей дисциплины. Однако, чтобы окончательно внедрить их в учебный процесс и узаконить локальными нормативными актами, требуется провести еще немало методической работы, которая запланирована у каждого преподавателя, ведущего данную дисциплину.

Список литературы

1. Ахметова А.Р., Головки О.Н. Игровые методы обучения в современной высшей школе. – Modern science. – 2021. - №1-1. – С. 231-233.
2. Василенко В.Г. Игровые методы проведения учебных занятий в высшей школе. – Вестник РМАТ. – 2014. - №1(10). – С.84-93.
3. Зоткина А.А., Сергеева С.В. Геймификация: механизм реализации игры как эффективного средства обучения. – Современные информационные технологии. – 2022. - №35(35). – С.96-99.

УДК 378.147.34

Дозморова Н.В., Слепова Н.В., Кылосова И.А., Курицын А.В.

ОБ УРОВНЯХ ОБРАЗОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России

Аннотация

В статье приведена обзорная информация по различным уровням образования в области фармации.

Рассмотрены старая и современная модели, приведена характеристика каждого уровня в отдельности.

Ключевые слова: Фармация, специалитет, бакалавриат, магистратура, среднее профобразование, аспирантура.

Abstract

The article provides an overview of various levels of education in the field of pharmacy. The old and modern models are considered, and the characteristics of each level are given separately.

Key words: Pharmacy, specialty, bachelor's degree, master's degree, secondary vocational education, postgraduate studies.

Приоритетной задачей государственной политики по развитию химико-фармацевтической промышленности является подготовка специалистов для разработки и производства фармацевтической продукции в соответствии с международными стандартами. Производство и изготовление лекарственных препаратов является одной из самых ответственных отраслей, так как ошибки, допущенные при нарушении рецептуры или технологии фармацевтического производства, могут повлечь за собой нанесение непоправимого вреда здоровью человека. Рынок труда в условиях быстро развивающейся экономики требует развития эффективной системы образования, способной готовить высококвалифицированных специалистов и рабочие кадры в профессиональных образовательных организациях.

Подготовка фармацевтических кадров осуществляется на всех уровнях образования – среднего профессионального, высшего образования – специалитет и подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре, магистратуре и аспирантуре. Для каждого уровня подготовки специалиста действует соответствующий федеральный государственный образовательный стандарт (далее – ФГОС), определяющий требования к образовательной программе и условиям ее реализации. ФГОС по фармацевтическим направлениям ориентированы на компетентностную форму представления результатов освоения программ, расширены права организаций в формировании структуры образовательных программ.

Подготовка кадров на уровне среднего профессионального образования ведется после получения основного общего образования и среднего общего образования, т.е. на базе 9 и 11 классов. Нормативный срок обучения в настоящее время составляет 2 года и 10 месяцев и 1 год и 10 месяцев, соответственно. Специалисты со средним образованием в аптеке работают консультантами и помогают лицам с высшим образованием. Плюсом является то, что специальность достаточно быстро получить, кто желает повысить свой уровень знаний и претендовать на более высокую должность в аптеке, могут продолжить свое обучение в профильном университете.

До 2003 года в России существовал единственный способ получить высшее образование – специалитет, студенты получали образование по одноуровневой системе за 5 лет и становились дипломированными специалистами. Это считалось законченным высшим образованием. Студенты получали знания, как по общим дисциплинам, так и по узким, специальным, т.е. эта форма предполагает узкопрофильное обучение по одной специальности, чего должно быть достаточно для работы в соответствующей должности. Те, кто хотел в дальнейшем заниматься наукой и преподаванием, шли в аспирантуру.

В далеком 1999 году в ходе Болонского процесса между странами была установлена всеобщая двухуровневая система образования. В ней бакалавриат является первой базовой ступенью высшего образования, а следующей – магистратура. Страны договорились соблюдать эту систему, чтобы сохранить по всей Европе единый стиль образовательного пространства. Любая страна, которая хотела попасть в эту систему, должна была подписать договор. Россия вошла в этот союз, после чего сразу пошли изменения в системе образования.

В результате перехода России на Болонскую систему образования появились две ступени – бакалавриат и магистратура. Такое разделение было принято, в том числе и с целью расширения возможности студентов и преподавателей в научных и карьерных направлениях. Двухуровневая система даёт возможность студентам получить два диплома о высшем образовании за шесть лет.

В 2022 году Россия вышла из Болонской системы и объявила об изменениях в структуре высшего образования. В планах – возвращение к традиционному формату. Сейчас в России три уровня высшего образования: бакалавриат, магистратура или специалитет, аспирантура, ординатура.

Бакалавриат – первая ступень высшего образования, обучение длится четыре года. Поступить на нее можно после 11 классов школы по результатам ЕГЭ или, сдав вступительные экзамены после получения среднего образования в техникуме или колледже. На бакалавриате обучающийся получает фундаментальную подготовку по выбранной специальности. Это законченное высшее образование — с дипломом бакалавра можно устроиться на работу по специальности. Однако, по мнению работодателей, диплом бакалавра слишком «сырой» и для полноценного освоения специальности нужна вторая ступень.

Преимущества бакалавриата: по окончании обучения студент не обязан поступать на магистратуру в тот же вуз и получать образование по той же специальности; бакалавр может поступить в российский или иностранный университет на магистратуру, может сменить профессию, пройдя дополнительные курсы переподготовки. Из минусов – многие работодатели в нашей стране не считают бакалавриат законченным высшим образованием и скорее возьмут на работу специалиста или магистра.

Специалитет – это пять или шесть лет обучения, которые приравниваются к окончанию второй ступени по Болонской системе, т.е. по объему полученных знаний специалитет = бакалавриат + магистратура. Но при желании, окончив специалитет, можно отучиться в магистратуре. Поступить на специалитет можно так же, как и на бакалавриат – после окончания школы или получения среднего образования.

Преимущества специалитета: возможность получить больше углубленных знаний в своей сфере деятельности; работодатели чаще отдают предпочтение специалисту, чем бакалавру, при приеме на работу; специалист может претендовать сразу на престижную должность, не тратя много времени на подъем по карьерной лестнице, а также может продолжить обучение в аспирантуре. Из минусов – с дипломом специалиста сложнее получить образование за границей, т.к. во многих странах действует Болонская система, и с данным дипломом будет сложно подтвердить свою квалификацию.

Следующий уровень после бакалавриата или специалитета – магистратура. Это возможность углубить знания в выбранной сфере или получить новую специальность. Срок обучения составляет два года. Магистратура предназначена для глубокого и детального изучения выбранной профессиональной сферы. Упор делают на практические знания, подготовку к работе по специальности. Второе высшее образование является платным, в то время как на магистратуру можно поступить на бюджетной конкурсной основе.

Поступающему не обязательно выбирать то же направление, что и в бакалавриате, пойти можно на любую специальность. Но вступительные испытания проходят именно по выбранной специальности, и часто задания имеют прикладной характер, предполагают решение конкретных задач. Поэтому готовиться к поступлению при смене профессиональной сферы нужно особенно тщательно. В конце студенты защищают магистерскую выпускную квалификационную работу по профильному предмету и получают степень магистра.

Преимущества магистратуры: получить степень магистра может как бакалавр, так и магистр; специальность получения магистерской степени не привязана к ранее полученной профессии; в отличие от бакалавриата, на магистратуре начинается научная деятельность, образование проходит на более профессиональном уровне; есть возможность совмещения обучения с работой; магистерский диплом признаётся во всём мире, в отличие от диплома специалиста, с ним можно получить второе высшее образование в другой стране или попробовать устроиться в иностранную компанию; окончив магистратуру после бакалавриата, специалист получает два диплома о высшем образовании.

Магистратура позволяет обучающимся изучить предмет более подробно и специализироваться в конкретной области. Программа магистратуры отличается тем, что в ней намного больше времени уделяется практической подготовке (прохождение практик в компаниях, работа над реальными кейсами и проектами). Причём дисциплины построены не только на прикладной, но и на исследовательской основе. В учебном плане появляется много междисциплинарных предметов, на стыке новых наук и технологий. Уделяется большое внимание экспериментам, исследованиям, создаются новаторские концепции и продукты.

Магистратура повышает шансы на рынке труда. Выпускнику магистратуры найти престижную работу проще. Работодатели ценят высокий уровень образования и специализированные знания магистров, навыки и опыт работы. Руководители смотрят в первую очередь на компетентность сотрудника, понимание своего дела и умение применить свои знания на практике, а также личность потенциального сотрудника, его инициативность и заряженность на результат. Магистерский диплом будет выделять вас среди бакалавров и специалистов, и являться преимуществом при приёме на работу.

Для тех, кто уже строит карьеру, магистерская степень даст новые возможности для роста. Магистранты могут получить доступ к более престижным и высокооплачиваемым должностям.

Магистратура точно пригодится тем, кто планирует посвятить себя науке, хочет стать ученым. Она помогает развить навыки научного исследования и готовит к более продвинутым программам обучения, таким как аспирантура и докторантура, далее стать кандидатом или доктором наук. Можно стать преподавателем, давать образование уже следующему поколению студентов, вести научную деятельность внутри своего вуза или работать в научно-исследовательских центрах.

Бывает, что профессии взаимосвязаны и рассматривают одни явления с разных сторон, дополняют друг друга. Двухступенчатая система позволит охватить сразу несколько направлений.

Магистратура также дает студентам возможность развить навыки коммуникации, аналитического мышления и работы в коллективе. Она стимулирует рост личности и помогает повысить самодисциплину.

Последняя ступень – подготовка кадров высшей квалификации – аспирантура, ординатура. Студенты, желающие продолжить исследования и стать научными сотрудниками или преподавателями высшей школы, могут поступить в аспирантуру. Обучение занимает три года. За это время аспиранты проходят практику, занимаются научно-исследовательской работой и преподают. Далее, после защиты диссертационной работы, стать кандидатом или доктором наук, преподавателем в университете и давать образование уже следующему поколению студентов, вести научную деятельность внутри своего вуза или работать в научно-исследовательских центрах.

В настоящее время в государстве созданы условия развития и становления личности профессионала в области фармации в соответствии со своими способностями, запросами и возможностями. При подготовке современных, ориентированных на рыночные отношения специалистов, учитываются потребности работодателей в профессиональных кадрах.

Список литературы

1. Анфимова А. Ю. Актуальные проблемы современного профессионального образования // Всеросс. науч. конф. с междунар. уч. «Модернизация системы отечественного образования» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://econf.rae.ru/article/4858>.
2. Арасланова А. А. Регионализация высшего образования в контексте повышения доступности образования и обеспечения равных возможностей // Проблемы и перспективы развития образования в России. – 2010. – № 3. – С. 46-57.
3. Гуляева А. Л. Соответствие качества обучения требованиям работодателей и студентов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/5_SWMN_2012/Pedagogica/2_100866.doc.htm.

4. Долгова Е. Г. Россия Проблемы адаптации студентов к процессу обучения в вузе [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rusnauka.com/9_EISN_2007/Philosophia/21271.doc.htm.
5. Кылосова И. А. К вопросу создания электронных образовательных ресурсов / И. А. Кылосова, М. В. Чиркова, Е. А. Хволис, С. В. Пучнина // Вестник ПГФА. – Пермь, 2015. – №16. – С. 193-141.
6. Кылосова И. А. К вопросу организации очно-заочной формы обучения в ПГФА / И. А. Кылосова, Е. С. Лиманский, Е. А. Хволис, М. В. Чиркова // Мат. XI Всеросс. науч.-практ. конф. «Мировая наука и образование: прошлое, настоящее и будущее». – Ростов-на-Дону, 2015. – С 48-52.
7. Мальчик А. Г. Адаптация выпускников учреждения среднего профессионального образования к условиям рынка труда / А. Г. Мальчик, Г. А. Павлючков, Т. С. Панина. – Томск: Изд-во СТТ, 2006. – 144 с.
8. Панина Т. С. Современные способы активизации обучения / Т. С. Панина, Л. Н. Вавилова. – Изд-во Академия, 2008. – 176 с.
9. Формы обучения в ВУЗе, колледже или техникуме [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://edugid.ru/forma-obucheniya>.
10. Хволис Е.А., Кылосова И.А., Чиркова М.В., Пучнина С.В., Чернопазова И.И. Использование мультимедийных и интернет технологий в подготовке высококвалифицированных фармацевтических кадров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19072>.

УДК 614.27; 615.15

Лыскова Т.Л., Шильникова С.В., Новикова Н.В., Тарасевич В.Н.

**АКТУАЛЬНОСТЬ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
МАРКЕТИНГА» В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОВИЗОРА
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь**

Аннотация

В статье авторами представлен подход к выбору содержания новой дисциплины «Основы фармацевтического маркетинга». Показана актуальность изучения данной дисциплины для профессиональной деятельности провизора.

Ключевые слова: компетенция, рабочая программа, фармацевтический маркетинг.

Abstract

In this article, the authors present an approach to choosing the content of the new discipline "Fundamentals of pharmaceutical Marketing". The relevance of studying this discipline for the work of a pharmacist is shown.

Key words: competence, work program, pharmaceutical marketing.

Введение

Изменение требований к подготовке провизоров как со стороны нормативных документов, так и со стороны работодателей предопределили введение в процесс обучения фармацевтических специалистов новой дисциплины «Основы фармацевтического маркетинга». Целью нашей работы явилась разработка содержания данной дисциплины с учетом современных требований.

Материалы и методы

Объектами исследования стали требования нормативных документов (федерального государственного образовательного стандарта высшего образования и профессионального стандарта «Провизор») к выпускнику по специальности 33.05.01 Фармация (специалитет), образовательная программа высшего образования академии, а также современные

требования рынка труда к специалистам фармацевтического профиля. В работе использованы методы контент-анализа и сравнения.

Результаты и обсуждение

В настоящее время подготовка провизоров по специальности 33.05.01 Фармация (специалитет) осуществляется в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО), утвержденного приказом Минобрнауки России от 27.03.2018 № 219 [1].

Общепрофессиональные компетенции (ОПК) определены ФГОС ВО как обязательная часть программы специалитета. Так, в целях адаптации выпускника к производственным условиям утверждена ОПК-3: «Способен осуществлять профессиональную деятельность с учетом конкретных экономических, экологических, социальных факторов в рамках системы нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарственных средств». Профессиональные же компетенции (ПК) определяются академией самостоятельно на основе профессионального стандарта «Провизор», утвержденного приказом Минтруда России от 09.03.2016 № 91н[2], в котором представлена одна обобщенная трудовая функция «Квалифицированная фармацевтическая помощь населению, пациентам медицинских организаций, работы, услуги по доведению лекарственных препаратов, медицинских изделий, других товаров, разрешенных к отпуску в аптечных организациях, до конечного потребителя». Эта обобщенная трудовая функция включает пять трудовых функций провизора, и для каждой из них определены трудовые действия, необходимые умения и знания. Одной из трудовых функций провизора является «Оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента». Содержание этой функции представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Содержание трудовой функции «Оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента»

Трудовые действия	Предпродажная подготовка, организация и проведение выкладки лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента в торговом зале/витринах отделов
Необходимые умения	Осуществлять предпродажную подготовку и выкладку лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента в торговом зале/витринах отделов в соответствии с действующими нормативными правовыми актами и правилами хранения
Необходимые знания	Правила ценообразования и цены на лекарственные средства и товары аптечного ассортимента Мерчандайзинг в аптечных организациях Фармацевтический маркетинг

На основе данной трудовой функции академией сформулирована ПК-2: «Способен решать задачи профессиональной деятельности при отпуске и реализации лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента». Как видно из таблицы 1, для выполнения трудовой функции по оптовой и розничной торговле лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента выпускник академии должен обладать знаниями фармацевтического маркетинга. Это требование послужило основанием введения в основную профессиональную образовательную программу высшего образования, реализуемую академией по специальности 33.05.01 Фармация (специалитет), новой дисциплины «Основы фармацевтического маркетинга» (ОФМ). Согласно учебному плану, общая трудоемкость дисциплины ОФМ составляет 3 зачетных единицы (108 академических часов). Количество академических часов, выделенных на контактную работу с преподавателем (по видам учебных занятий) 48 часов, из них 14 часов лекций, 34 часа практических занятий и на самостоятельную работу обучающихся 60 часов. Данная дисциплина реализуется после изучения дисциплин «Правоведение» и «Основы экономики».

Для реализации дисциплины коллективом кафедры организации, экономики и истории фармации академии была разработана рабочая программа дисциплины (РПД) ОФМ, обозначены содержание и структура дисциплины, планируемые результаты, способы их достижения и контроля. Согласно данной программе, дисциплина ОФМ обеспечивает частичное овладение обучающимися указанных выше компетенций: ОПК-3 по осуществлению профессиональной деятельности в рамках системы нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарственных средств и ПК-2 по решению задач профессиональной деятельности при отпуске и реализации лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента.

Помимо положений профессионального стандарта, при разработке РПД ОФМ были учтены современные требования рынка труда к специалистам фармацевтического профиля, обусловленные развитием фармацевтической промышленности, появлением и необходимостью использования новых технологий в деятельности всех субъектов обращения лекарственных средств.

Согласно проведенному нами анализу информации на сайте hh.ru [3], работодатели-фармацевтические организации в число требований к кандидатам на вакансию «провизор» включают в том числе такие функциональные обязанности, как формирование отпускных цен, оформление витрин, выполнение вспомогательных работ при поступлении товаров в аптеку, выкладка товара, предпродажная подготовка и выкладка товара, выкладка товара в соответствии с правилами мерчандайзинга. Также на сайте предлагается вакансия нефармацевтического профиля – медицинский представитель компаний производителей лекарственных препаратов, чьи обязанности включают продвижение продукции бренда компании, осуществление выкладки лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента в торговом зале аптечных организаций, работа с промо-материалами, обеспечение наличия препаратов компании в аптеках на своей территории, поддержка неснижаемого товарного остатка в аптеках, сбор и анализ информации о рынке согласно требованиям компании. Из проведенного анализа следует, что знание и использование основ маркетинга необходимо провизору для решения проблем фармацевтической организации в условиях изменения внешней среды, формирования аптечного ассортимента с учетом требований и запросов потребителей, рациональной выкладки товаров и проведения рекламных мероприятий.

Таким образом, с учетом требований нормативных документов (ФГОС ВО и профессионального стандарта) к выпускнику образовательной программы высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (специалитет), а также требований фармацевтического рынка труда в структуру РПД дисциплины ОФМ было включено 8 разделов следующего содержания: теоретические основы фармацевтического маркетинга; характеристика фармацевтического рынка; маркетинговый анализ фармацевтического рынка; характеристика товаров на фармацевтическом рынке; ценообразование на фармацевтическом рынке; основы маркетинговых коммуникаций; методы стимулирования сбыта товаров на фармацевтическом рынке. В ходе реализации дисциплины ОФМ в качестве формы текущего контроля успеваемости обучающихся разработаны тестовые задания. Промежуточная аттестация проводится в форме зачета.

Для более прочного усвоения теоретических знаний, приобретения умений и навыков, необходимых для профессиональной деятельности выпускника, были разработаны методические материалы по дисциплине: учебно-методическое пособие и рабочая тетрадь для решения практических заданий и ситуационных задач.

Выводы

На основе требований нормативных документов (ФГОС ВО и профессионального стандарта) к выпускнику образовательной программы высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (специалитет), а также требований фармацевтического рынка труда была разработана рабочая программа дисциплины «Основы фармацевтического маркетинга» и подготовлены учебно-методические издания.

Список литературы

1. Приказ Министерства образования и науки РФ от 27.03.2018 № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 33.05.01 Фармация» // СПС КонсультантПлюс.
2. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 09.03. 2016 №91н «Об утверждении профессионального стандарта "Провизор" // СПС КонсультантПлюс.
3. <https://hh.ru>.

УДК 378.147

Наугольных Е.А.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ПЕРЕВОДУ (НА МАТЕРИАЛЕ ИНСТРУКЦИЙ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ)

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

В статье рассматриваются некоторые лексико-грамматические особенности перевода фармацевтических текстов. На примере инструкций к лекарственным средствам выявлена специфика перевода, проанализированы основные ошибки обучающихся, что позволит в дальнейшем внести коррективы в учебный процесс на занятиях по иностранному языку.

Ключевые слова: аннотация на лекарственный препарат, фармацевтическая терминология, перевод.

Abstract

The article describes some lexical and grammatical aspects of translating pharmaceutical texts. Based on prescribing information, the specificity of pharmaceutical translation is defined, certain students' mistakes are analyzed, making it possible to adjust the educational process in teaching a foreign language.

Keywords: prescribing information, pharmaceutical terminology, translation.

Введение

Согласно рабочей программе «Иностранный язык» по специальности «Фармация» обучающийся должен владеть навыками и умениями перевода специализированных текстов в своей профессиональной области. Вопрос качества итогового перевода становится особенно актуальным при работе с фармацевтической литературой, поскольку неточности в обозначении, ошибки в описании дозировки лекарственного препарата могут иметь серьезные последствия для получателя информации.

Материалы и методы

Помимо методов теоретического анализа лингвистической литературы по проблеме исследования был использован описательный метод, а также сравнительно-сопоставительный анализ. Материалом послужили аннотации к лекарственным препаратам, взятые из пособия «Prescribing information» [1].

Результаты и обсуждение

Фармацевтический перевод (инструкции и описания по применению лекарственных препаратов, листки-вкладыши, фармацевтические научные статьи и публикации, диссертации, справочники) принято рассматривать как особый вид медицинского перевода [2]. Безусловно, он имеет свою специфику.

После проведенного нами анализа инструкций к лекарственным препаратам, отобранных в пособие «Prescribing information», был отмечен целый ряд характерных отличительных особенностей фармацевтических текстов, среди которых стоит отметить:

- избытие узкопрофильной терминологии из лексики смежных наук (биологии, ботаники, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической химии т. д.);

- безэмоциональность (информацию, указанную в инструкции, необходимо просто осознать и принять к сведению);
- клишированность (*every other day – через день; if present – при наличии; dose related – в зависимости от дозы; potential benefits and risks – возможная польза и риск*);
- инкорпорирование латинских слов, как правило, названий болезней, симптомов, растений, лекарственных форм (*digitalis, oedema, asthma bronchiale, Haemophilus influenzae*);
- появление аббревиатур: *i.d. (intradermal – внутридермальный), i.v. (intravenously – внутривенно); OTC (over-the-counter – безрецептурный), EXP (expiry date – срок годности)*. При этом, целый ряд аббревиатур имеют более одной расшифровки: *Od – Overdosed (пациент, получивший передозировку лекарством), once a day (один раз в день); BP – British Pharmacopoeia (Британская фармакопея), Blood Pressure (кровенное давление)*.
- использование модальных глаголов (*Diprolene should be applied to cover – Дипролен следует наносить; the vaccination must be postponed – необходимо отложить вакцинацию*);
- построение «цепочек слов», то есть существительных с определениями в препозиции, выраженными различными частями речи (*body's immune response – иммунная реакция организма; long-term high-doses therapy – длительное лечение высокими дозами*).

Что касается синтаксических особенностей, то здесь прежде всего необходимо выделить:

- наличие простых распространенных предложений с однородными сказуемыми (*The active substance penetrates the skin, accumulates in the underlying tissue, and combats both acute and chronic inflammations. – Действующее вещество проникает через кожу, накапливается в подкожной ткани и борется с острыми и хроническими воспалениями*);
- присутствие структур, передающих императивность разной степени (*Do not give this product to children – не давать лекарство детям; keep this and all drugs out of the reach of children – хранить лекарство, как и все препараты, в недоступном для детей месте; take 1 tablet every 4 or 6 hours... – принимать 1 таблетку каждые 4-6 часов*);
- обилие условных предложений (*if you are under a doctor's care – если вы находитесь под наблюдением врача; if pain or fever persists – если боль или жар усиливаются; if you are pregnant – если беременны; if you have any conditions... – если у вас...*);
- построение эллиптических конструкций (с опущенными подлежащим или составной частью сказуемого) (*capsules to be swallowed whole – капсулы следует глотать целиком; to be used only under the supervision of a doctor – препарат следует принимать только под наблюдением врача*);
- скопление безличных предложений с формальным подлежащим «it» (*it is advisable – рекомендуется; it has been shown that – было продемонстрировано, что...*).

С целью выявления основных трудностей при работе с данным типом фармацевтических текстов мы проанализировали письменные переводы инструкций к лекарственным препаратам, выполненные студентами второго курса Пермской государственной фармацевтической академии. Помимо стандартных формальных отклонений от требований к структуре и графическому оформлению источника, а также нарушений норм русского языка, наиболее частотными оказались следующие лексические ошибки:

1. Неверная расшифровка (или ее отсутствие) аббревиатуры или сокращения (*0,3 N hydrochloric solution – 0,3 н. раствора вместо однонормального раствора*).
2. Неправильная передача узкоспециализированных терминов (*compliance – комплаентность (в контексте инструкции – не требует ежедневного приема препарата)*).
3. Неверная интерпретация значения «ложных друзей переводчика». К последним относят «семантически различные, но совпадающие по форме лексические единицы» [3, с. 102]. Графическое или орфоэпическое сходство формы слов нередко приводит к появлению буквализмов в переводе (перевод слова не полностью соответствует или полностью не соответствует значению исходной единицы): *formula – состав препарата (не*

формула); *potent* – сильнодействующий (не потенциальный); *angina* – стенокардия (не ангина).

4. Использование не подходящих по смыслу калек (*current smokers* – действующие курильщики (*те, кто курили раньше*)).

Чтобы научить студентов преодолевать лексические, грамматические и стилистические трудности, обучение специализированному письменному переводу должно начинаться сразу с перевода связного текста: от малых фрагментов к полным текстам. В ходе работы с массивами аутентичных текстов важно составлять профессиональные тематические глоссарии, цель которых – систематизация и закрепление постоянно нарастающего потока фармацевтической терминологии. Это позволит облегчить процесс понимания оригинала и восполнить пробелы в запасе фоновых знаний, которые неизбежно ведут к серьезному искажению исходной мысли. Особое внимание следует уделять выбору двуязычных и одноязычных словарей, обучению работы с различными (главным образом, электронными) лексикографическими источниками. В качестве значимого ресурса рекомендуется использовать также параллельные тексты инструкций на английском и русском языках. Сопоставительный анализ параллельных текстов позволит наглядно продемонстрировать студентам стилистические особенности избранного жанра на обоих языках и помочь выработать эффективную методику межъязыкового преобразования.

Выводы:

Таким образом, для формирования у обучающихся навыков и умений качественного перевода фармацевтических текстов, а именно инструкций к лекарственным препаратам, необходимо учитывать специфику таких текстов, обращать пристальное внимание на медицинскую терминологию, специальную и общенаучную лексику, условные сокращения, а также акцентировать важность постоянного профессионального развития в данной сфере знаний.

Список литературы

1. Томилова В.М., Наугольных Е.А. Prescribing information: учебное пособие по чтению и переводу инструкций на лекарственные препараты для студентов, обучающихся по специальности «Фармация». – Пермь, 2017. – 96 с.
2. Судовцев В.А. Учись читать литературу по специальности. – М.: Высш. шк., 1985. – 112 с.
3. Нелюбин Л.Л. Толковый переводоведческий словарь: 3-е издание, переработанное. – М.: Флинта: Наука, 2003. – 320 с.

УДК: 615.454.1; 615.282

Новикова В.В., Алексеева И.В., Бобровская О.В., Гейн В.Л.

РАСШИРЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

На сегодняшний день микозы являются наиболее распространенной инфекцией, при этом ежегодно отмечается рост инвазивных форм грибковой патологии, причиной которых по большей части являются такие патогены, как *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* и др. Постоянно растущая распространенность микозов связана с несколькими факторами: с одной стороны это ослабление иммунитета, с другой – быстрое развитие резистентности патогенов к противогрибковым препаратам. Поэтому так важно расширять ассортимент и постоянно совершенствовать составы и формы противогрибковых средств. У синтезированной в ПГФА субстанции серебряной соли

пиразол-3-карбоксамид (SSP) выявлена противогрибковая активность, что позволило включить ее в состав экспериментальной мягкой лекарственной формы. Цель настоящего исследования – разработка экспериментальной мягкой лекарственной формы на основе серебряной соли пиразол-3-карбоксамид для местного применения при кандидозных дерматомикозах и оценка ее противогрибковой активности. В результате проведенных технологических и микробиологических исследований разработана экспериментальная мягкая лекарственная форма на основе серебряной соли пиразол-3-карбоксамид с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику для местного лечения дерматомикозов после соответствующих исследований.

Ключевые слова: кандидозные дерматомикозы, противогрибковые средства, серебряная соль пиразол-3-карбоксамид, противогрибковая активность, мягкая лекарственная форма.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА, тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.

Abstrac.

To date, mycoses are the most common infection, while an annual increase in invasive forms of fungal pathology is noted, the cause of which is mostly pathogens such as Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, etc. The ever-increasing prevalence of mycoses is associated with several factors: on the one hand, it is a weakening of immunity, on the other hand, the rapid development of pathogen resistance to antifungal drugs. Therefore, it is so important to expand the range and constantly improve the compositions and forms of antifungal agents. The substance of the silver salt pyrazole-3-carboxamide (SSP) synthesized in PGFA showed antifungal activity, which made it possible to include it in the experimental mild dosage form. The purpose of this study is to develop an experimental mild dosage form based on the silver salt of pyrazole-3-carboxamide for topical use in candidiasis dermatomycosis and to evaluate its antifungal activity. As a result of the conducted technological and microbiological studies, an experimental mild dosage form based on the silver salt of pyrazole-3-carboxamide has been developed with the aim of further introduction into medical practice for the local treatment of dermatomycosis after appropriate studies.

Keywords: candidiasis dermatomycosis, antifungal agents, silver salt of pyrazole-3-carboxamide, antifungal activity, mild dosage form.

Введение

Проблема лечения грибковых инфекций продолжает оставаться актуальной на протяжении многих десятилетий. Применение антибиотиков, зачастую, необоснованное, иммунодефицитные состояния, возникающие в условиях интенсивных урбанистических нагрузок, применение пероральных контрацептивов, нарушение обмена веществ и функции эндокринной системы приводят к развитию предпосылок для формирования оптимальных условий для размножения грибковой флоры. Грибы рода *Candida* (*Candida spp.*), входящие в состав микрофлоры организма человека, под действием неблагоприятных факторов, ослабляющих иммунную систему, становятся причиной воспалительного процесса. Клинические проявления кандидозной инфекции разнообразны: от локального поражения слизистых оболочек и кожных покровов до тяжелых инвазивных микозов [1]. В структуре поверхностных микозов, как правило, преобладают кандидоз слизистых оболочек, а также дерматомикозы [2,3]. В настоящее время грибковые инфекции все хуже поддаются лечению, что связано как с выявлением новых видов грибов, ранее считавшихся непатогенными, так и с развитием устойчивости возбудителей к имеющимся лекарственным средствам. Так по данным литературных источников [4] чувствительностью к кетоконазолу обладают в среднем только 40-68,3% штаммов наиболее часто встречаемых представителей *Candida spp.*, к миконазолу – 28,1-92,9%, к флуконазолу – 40-98%. Вследствие этого возрастает необходимость в расширении ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения поверхностных микозов кожи. Непосредственное введение противогрибковых

средств в виде мази или геля в рану приводит к их быстрой инактивации и минимизации побочных токсических эффектов, в том числе отсутствие влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Поэтому разработка их лекарственных форм является актуальной.

Цель настоящего исследования – разработка экспериментальной мягкой лекарственной формы на основе серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды для местного применения при кандидозных дерматомикозах и оценка ее противогрибковой активности..

Материалы и методы

В качестве фармакологически активного компонента была использована субстанция серебряной соли N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенил-5-(4-этоксифенил)пиразол-3-карбоксамидкислоты (серебряная соль пиразол-3-карбоксамиды, SSP), полученная в Пермской государственной фармацевтической академии (далее ПГФА), обладающая противогрибковой активностью [5]. Данное соединение представляет собой белое с желтоватым оттенком кристаллическое вещество, растворимое при нагревании в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ледяной уксусной кислоте и нерастворимое в воде, этаноле, изопропанол. Установлена высокая антифунгальная активность соединения SSP в планктонной культуре (рMIC₅₀ 1,0 мг/л, рMIC₉₀ 15,6 мг/л, превышающая активность препарата сравнения флуконазола [6].

При разработке экспериментальной мягкой лекарственной формы серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды использовались вспомогательные вещества, соответствующие по показателям качества требованиям действующей НД: полиэтиленоксиды (ПЭО) (ТУ 2481-008-71150986-2006), диметилсульфоксид (ДМСО) (ФС.2.1.0411), вода очищенная (ФС.2.2.0020 «Вода очищенная»).

Для определения противогрибковой активности экспериментальных мягких лекарственных форм в отношении типовых штаммов *Candida albicans* NCTC 885-653, *Candida krusei* РКПГУ-1472/310, *Candida glabrata* РКПГУ-1485/47, полученные из Российской коллекции патогенных грибов (г. Санкт-Петербург), использовали трехгнездный вариант метода диффузии в агар. Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли суточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. В чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливали расплавленную питательную среду Сабуро. После застывания агара осуществляли посев суточной культуры тест-штамма, содержащей 2-5×10⁶ КОЕ/мл методом газона. С использованием стерильного сверла в толще агара пробивали лунки диаметром 8 мм. Масса образца, вносимого в лунку – 0,05 г. Затем посева помещали в термостат для инкубирования в течение 24 ч при температуре 35±1°C. Учет результатов противогрибковой активности производили по диаметру зоны задержки роста вокруг лунки.

Результаты и обсуждение

Основной стадией разработки экспериментальной лекарственной формы является выбор оптимального состава её основы, которые должны обладать оптимальными структурно-механическими свойствами, не нарушать физиологических функций кожи, не вызывать нежелательных побочных реакций, не оказывать токсического, раздражающего, сенсibilизирующего действия, равномерно высвободить активные вещества, обеспечивая необходимое терапевтическое действие [7]. С целью выбора оптимальной мазевой основы было изучено 4 композиции гидрофильного характера. Первоначальная концентрация, при которой проявляется противогрибковая активность, составила 2%. С помощью исследования диффузии активного вещества в агар, можно судить по такому важному показателю мази как способность биологически активного вещества высвободиться из лекарственной формы. Исследование проводили трехгнездным вариантом метода диффузии в агар в отношении типовых штаммов *C. albicans*, *C. krusei* и *C. glabrata*. Анализ исследуемых данных показал, что наиболее полное высвобождение серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды наблюдается из лекарственной формы на основе состава № 2: композиция ПЭО 400 и ПЭО 4000 (таблица 1).

Таблица 1.

Противогрибковая активность образцов мазей			
№ образца	Наименование вида/штамма микроорганизма		
	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
	Диаметр зоны задержки роста вокруг лунки, мм		
Состав 1	21,6±0,5	10,0±0,5	13,6±0,5*
Состав 2	21,6±0,5	9,0±0,5	15,3±0,5
Состав 3	19,3±0,5	10,0±0,5	15,0±0,5
Состав 4	17,3±0,5	11,0±0,5	14,3±0,5

*- стандартное отклонение

Следующий этап работы связан с выбором оптимальной концентрации серебряной соли пиразол-3-карбоксамиды. Для этого были получены композиции с концентрацией действующего вещества 2% и 5%. Выбор концентрации осуществляли методом диффузии в агар. В качестве препарата сравнения использовали зарегистрированный лекарственный препарат – Сульфаргин, являющийся ближайшим аналогом по химической структуре. Данная мягкая лекарственная форма используется в медицинской практике для лечения инфекционных заболеваний кожных покровов, обладает антибактериальным, противомикробным действием, но не относится к противогрибковым препаратам. Также в качестве препаратов сравнения были использованы мягкие лекарственные формы состава №2 на основе субстанций веществ с известной противогрибковой активностью – флуконазола и тербинафина как наиболее часто назначаемых противогрибковых препаратов. Исследования антимикотических препаратов сравнения также осуществлялось в двух концентрациях (2 и 5%). Результат исследования показал, что увеличение концентрации как изучаемого соединения SSP, так и антифунгальных препаратов сравнения не приводит к увеличению процесса высвобождения вещества и усилению противогрибкового эффекта. На основе полученных данных формируются выводы о том, что повышение концентрации действующего вещества нерационально и для дальнейшего исследования выбрана 2% концентрация. Установлено, что антимикотическая активность изучаемой экспериментальной лекарственной формы более выражена, чем у препарата сравнения Сульфаргин на 16,2-47,6%, однако уступает противогрибковому эффекту лекарственным формам на основе применяемых антимикотиков.

Механизм действия тербинафина и флуконазола связан с нарушением разных этапов образования эргостерола – важнейшего компонента в клеточной мембране грибковой клетки. Механизм влияния нового соединения SSP на грибковую клетку вероятнее всего обусловлен входящими в его состав ионами серебра. Они подавляют рост и деление патогенных микроорганизмов путем связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Наличие дополнительного способа воздействия на микромицеты может приводить к усилению противогрибковой активности. Поэтому, для анализа возможности усиления терапевтической эффективности экспериментальной мягкой лекарственной формы, было принято решение о комбинировании синтезированного соединения и субстанций с выраженными противогрибковыми свойствами (таблица 2).

Таблица 2.

Противогрибковая активность комбинированного состава, мм					
Типовой штамм	Зона задержки роста, мм			Средний показатель	
	Тербинафин 2% + SSP 2%			Тербинафин 2%	
<i>C. albicans</i>	40	36	34	36,6	33,6±3,0*
<i>C. krusei</i>	24	25	25	24,6	28,6±0,6
<i>C. glabrata</i>	35	34	34	34,3	31,3±0,6
	Флуконазол 2% + SSP 2%			Флуконазол 2%	
<i>C. albicans</i>	58	50	54	54	43,6±4,0
<i>C. krusei</i>	35	35	36	35,3	34,6±0,6
<i>C. glabrata</i>	42	36	40	39,3	28,0±3,0

*- стандартное отклонение

При сравнении полученных показателей, можно сделать выводы о том, что комбинированный состав за счет разнообразия механизмов действия в большинстве случаев улучшает эффективность экспериментальной лекарственной формы. Особенно явление синергизма выражено в комбинации с 2% флуконазолом. При сопоставлении полученных результатов противогрибковой активности комбинированного состава в отношении *C. albicans* с показателями субстанции флуконазола процент отличия составил – 23,8%. Также можно отметить существенное увеличение антимикотического эффекта данной комбинации в отношении *C. glabrata* – эффективность увеличилась на 40,3%. Таким образом, при совместном использовании данных компонентов можно предполагать усиление влияния противогрибкового препарата на устойчивые штаммы. В связи с чем следующим этапом было определение влияния композиции (комбинированного состава) на резистентные клинические штаммы *Candida spp.* (таблица 3).

Таблица 3.

Противогрибковая активность комбинированного состава в отношении резистентных клинических штаммов *Candida spp.*, мм

№ штамма	Зона задержки роста, мм (среднее значение)					
	Флуконазол 2%	Флуконазол 2% + SSP 2%	Увеличение диаметра зоны задержки роста (%)	Тербинафин 2%	Тербинафин 2% + SSP 2%	Увеличение диаметра зоны задержки роста (%)
1	30,0±2,0	36,7±1,2*	22,2	41,3±1,2	42,0±2,0	1,6
2	14,7±0,6	19,3±1,2	31,8	13,7±1,5	18,0±2,0	31,7
3	14,7±1,2	20,3±0,6	38,6	12,7±1,2	18,3±0,6	44,7
4	16,0±1,7	20,0±2,0	25,0	11,7±0,6	18,7±1,2	60,0
5	34,0±1,0	35,0±1,0	2,9	21,3±1,2	23,4±0,6	14,1
6	26,0±3,5	32,0±2,0	23,1	40,0±1,2	40,7±1,2	1,7
Среднее			23,9			25,6

*- стандартное отклонение

Противогрибковый эффект комбинированного состава во всех случаях превышает результат действия препаратов сравнения. Наиболее ярко это проявляется в случае выраженной устойчивости к флуконазолу и тербинафину (штаммы 2, 3, 4). Особое внимание необходимо обратить на штамм №4, обладающий резистентностью ко всем наиболее часто применяемым антимикотикам: зона задержки роста в случае комбинации SSP с флуконазолом увеличилась на 25%, с тербинафином – на 60%. В случае значительной задержки роста при использовании препаратов сравнения в отношении отдельных штаммов, сохраняющих чувствительность к данным противогрибковым средствам, но устойчивых к другим антимикотикам (штаммы 1, 5, 6), явление синергизма выражено меньше. Таким образом, при совместном использовании данных компонентов можно увеличить влияние противогрибкового препарата на устойчивые штаммы, что может существенно облегчить терапию резистентных микозов.

Анализ данных по выбору оптимальной основы, состава действующих компонентов и концентрации серебряной соли пиразол-3-карбоксамид в качестве мягкой лекарственной формы, представленных в таблицах выше, показал, что наиболее перспективной будет разработка экспериментальной мази с серебряной солью пиразол-3-карбоксамид на основе композиций ПЭО с концентрацией 2% в комбинации с флуконазолом 2%. Лекарственная форма с данным составом проявила наиболее высокую противогрибковую активность в отношении штамма *C. albicans*, являющимся доминирующим возбудителем кандидозной инфекции.

Проведенный поиск позволил определить оптимальный состав экспериментальной мягкой ЛФ на основе серебряной соли пиразол-3-карбоксамид. По внешнему виду

полученная мазь представляла собой однородную, гомогенную массу упруго-пластичной консистенции, темно-коричневого цвета, со слабым характерным запахом.

Выводы

На основании технологических и микробиологических исследований разработана экспериментальная мягкая лекарственная форма на основе серебряной соли пирразол-3-карбоксамидов с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику для местного лечения дерматомикозов после соответствующих исследований.

Список литературы

1. Новикова, В.В. Методологическое и экспериментальное обоснование поиска соединений с противогрибковой активностью среди продуктов органического синтеза: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук: 14.04.02 / Новикова Валентина Васильевна. – Текст: непосредственный. – Пермь, 2021 – 48 с.
2. Мураков, С. В. Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения / С.В. Мураков, Е.В. Владимирова, В.П. Ковалык, Ю.А. Маркова, А.А. Владимиров, У.А. Стромская, Д.И. Макеева, С.А. Попков // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4. – №. 10. – С. 625-631.
3. Васильев, В. О. Анализ структуры дерматомикозов ногтей, кожи стоп и кистей в Пермском крае за двухлетний период в динамике / В.О. Васильев, А.В. Исупова, В.В. Новикова, М.В. Кучевасова // Проблемы медицинской микологии. - 2023. - Т. 25. - № 2. - С. 96.
4. Акбулатова, А.В. Анализ резистентности микромицетов к современным антимикотикам / А.В. Акбулатова, В.В. Новикова, М.Б. Путь // Современная медицина: традиции и инновации: сб. статей II Межд. науч.-практ. конф. Екатеринбург, Макс-Инфо - 2017 – С. 90-94.
5. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Махмудов Р.Р. Патент Российской Федерации 2763724 (2021), Бюлл. № 1.
6. Новикова, В.В. Противогрибковая активность серебряных солей пирроло[3,4-с]пирразол-3-онов и пирразол-3-карбоксамидов, содержащих сульфамидную группу / В.В. Новикова, О.В. Бобровская, В.Л. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. - Т. 57. - № 8. - С. 41-45.
7. Локарев А.В. Разработка и изучение противомикозного лекарственного средства / А.В. Локарев // Научный журнал КубГАУ, №121(07) - 2016 – С. 1-12.

УДК 616.915-039.4(470.53_25)

¹Семерик В.В., ²Якобчук Н.О., ¹Терехин Г.А., ²Софронова Л.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРИ И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В «ДОКОВИДНЫЙ» (2014-2019 гг.), «КОВИДНЫЙ» (2020-2022 гг.) И «ПОСТКОВИДНЫЙ» (2023 г.) ПЕРИОДЫ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ НА ОТДЕЛЬНОЙ ТЕРРИТОРИИ

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

²ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

В развитии эпидемического процесса коревой и паротитной инфекций в современный период по сравнению с «доковидным» периодом на фоне многолетней вакцинопрофилактики выявлен прирост заболеваемости корью в 18,8 раза среди населения в целом, при этом среди детей первого года жизни - в 15,3 раза, в возрасте 1-2 лет – в 9,5 раза, в возрасте 3-6 лет – в 12 раз, в возрасте 7-14 лет – в 17 раз; наблюдается неединичная заболеваемость в

эпидемических очагах кори; регистрируется увеличение количества завозных и импортированных случаев при кори и эпидемическом паротите на фоне увеличения доли восприимчивых лиц на 14,9% к кори и на 9,6% к эпидемическому паротиту.

Ключевые слова: эпидемический процесс, корь, эпидемический паротит, вакцинация

Abstract

In the development of the epidemic process of measles and mumps infections in the modern period, compared with the "pre-epidemic" period, against the background of long-term vaccination, an increase in the incidence of measles was revealed by 18,8 times among the entire population, among children of the first year of life – by 15,3 times, at the age of 1-2 years - by 9,5 times, at the age of 3-6 years - by 12 times, at the age of 7-14 years – 17 times; there is a nonuniform incidence in epidemic foci of measles; an increase in the number of imported and imported cases of measles and mumps is recorded against the background of an increase in the proportion of susceptible individuals by 14,9% to measles and 9,6% to mumps.

Key words: epidemic process, measles, mumps, vaccination

Введение

Несмотря на многолетнюю вакцинопрофилактику кори и эпидемического паротита во всем мире наблюдается активизация эпидемического процесса этих инфекций, особенно выраженная при кори [1,2,3]. В 2023 г. уровень заболеваемости корью на территории Российской Федерации составил 8,92 на 100 000 населения, что в 7 раз выше среднемноголетнего показателя ($1,28^{0/0000}$) [4]. Корь является опасным и высококонтагиозным заболеванием, в особенности для детей раннего возраста, с высоким риском возникновения тяжелых осложнений и летальных исходов, а также длительным иммуносупрессивным состоянием после перенесенного заболевания [2,3]. Поэтому целью настоящей работы явилась сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса кори и эпидемического паротита в зависимости от интенсивности циркуляции возбудителей: в «доковидный» (2014-2019 гг.), «ковидный» (2020-2022 гг.) и «постковидный» (2023 г.) периоды в условиях массовой вакцинации на отдельной территории.

Материалы и методы

Описательно-оценочное ретроспективное исследование проведено в целях сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса кори и эпидемического паротита в зависимости от интенсивности циркуляции возбудителей: в «доковидный» (2014-2019 гг.), «ковидный» (2020-2022 гг.) и «постковидный» (2023 г.) периоды в условиях массовой вакцинации. Объект исследования – население Пермского края; предмет – эпидемический процесс кори и эпидемического паротита в зависимости от интенсивности циркуляции возбудителей и состояние привитости населения к кори и ЭП в современных условиях; материалами послужила учетно-отчетная документация ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в период с 1969 по 2023 гг. В зависимости от интенсивности циркуляции возбудителей выделены следующие периоды: «доковидный» (при кори с 2014 по 2019 гг., при эпидемическом паротите с 2015 по 2019 гг.), «ковидный» (2020-2022 гг.), «постковидный» (2023 г.). Временной интервал «доковидного» периода выбран на основании длительности самого продолжительного полного эпидемического цикла кори и эпидемического паротита на изучаемой территории до начала проведения массовой вакцинации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием описательных статистических методов с расчетом средних величин в виде $M \pm SD$ (средняя величина параметров \pm стандартная ошибка среднего) – для показателей уровня заболеваемости. Статистические различия между показателями оценивали с помощью параметрических и непараметрических методов анализа количественных данных (t-критерия Стьюдента для независимых выборок, одностороннего критерия Вилкоксона для зависимых выборок, критерия Манна-Уитни для независимых выборок); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 -Пирсона, отношение шансов. Для установления доли восприимчивых лиц и ее влияния на уровень заболеваемости корью и

эпидемическим паротитом проведен регрессионный анализ с расчетом нормированного размаха (коэффициента детерминации R^2), коэффициента регрессии, стандартной ошибки и значения достоверности (F). Наличие связи между исследуемыми параметрами определяли с помощью коэффициента корреляции (r). Взаимосвязь между показателями интерпретировали как слабую при r в пределах 0,1 – 0,29, среднюю – 0,3-0,69, сильную – 0,7-1,0.

Результаты и обсуждение

В «доковидный» период на изучаемой территории средний многолетний показатель заболеваемости корью составил $0,09 \pm 0,06$ на 100 тысяч с колебаниями от $0,04^0/0000$ в 2015 г. до $0,4^0/0000$ в 2019 г. с темпом прироста 29,8. В «ковидный» период в условиях соблюдения режимно-ограничительных мер санитарно-эпидемиологического характера (локдаун) регистрируемая заболеваемость отсутствовала. В «постковидный» период уровень заболеваемости корью существенно возрос и показатель составил 1,69 на 100 000, что в 18,8 раз выше показателя заболеваемости «доковидного» периода - $0,09 \pm 0,06^0/0000$. Оценка возрастной структуры заболеваемости в «постковидный» период установила, что уровень заболеваемости детей первого года жизни вырос в 15,3 раза и составил - $9,2^0/0000$, детей в возрасте 1-2 лет – в 9,5 раз и составил $1,9^0/0000$, детей в возрасте 3-6 лет – в 12 раз и составил $2,4^0/0000$, детей в возрасте 7-14 лет – в 17 раз и составил $1,7^0/0000$, среди взрослых – в 22 раза и составил $1,6^0/0000$. В этот период за счет внешней миграции увеличилось количество завозных случаев инфекции и составило 7 против 1 в «доковидный» период, импортированных - 2 случая. Имела место эпидемическая вспышка среди цыганского населения с пораженностью 5,0 на 1000 и длительностью 12 недель.

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ связи уровня заболеваемости корью среди населения и показателем привитости на 100 тысяч населения выявил прямую достоверную сильную связь $+0,76$ при $p < 0,001$. Коэффициент детерминации между уровнем заболеваемости коревой инфекцией и уровнем незащищенных лиц на 100 000 (неболевшие, непривитые и утратившие иммунитет) составил $R^2=95,0$. На фоне увеличения количества незащищенных лиц на 1% уровень заболеваемости корью увеличивался на $2,0^0/0000$, что приводило к регистрируемой заболеваемости в количестве 20 случаев. Оценка количества незащищенных лиц в анализируемый период установила минимальное число восприимчивых лиц к кори в 2007 г. при показателе 42847,40 на 100 тысяч населения, и начиная с 2008 г. удельный вес восприимчивых лиц к инфекции увеличился на 14,9% и достиг к началу 2023 г. своего кумулятивного значения 49214,95 на 100 тысяч населения (49,2%). При этом динамическая оценка количества непривитых детей в возрасте с 1 года до 14 лет выявила существенный прирост удельного веса непривитых детей против кори и эпидемического паротита, количество которых возросло в 2,5 раза и составило 1,06% в 2022 г. против 0,41% в 2007 г. Удельный вес привитых серонегативных лиц к вирусу кори от числа обследованных в возрастной группе 16-17 лет увеличивался до 17,3%; в возрасте 20-29 лет – 14,6%; в 30-39 лет – 14,7%; в 40-49 лет – 10,2%; среди всего населения в целом – 11,6% при нормативном показателе не более 7%, что не безопасно в эпидемиологическом отношении в условиях активизации внешней миграции населения. В условиях реализуемой массовой иммунизации проведенный математический анализ (1969-2022 гг.) позволил установить, что временной ряд заболеваемости корью был неустойчивым. Коэффициент Херста составил 0,27, что не исключало очередного подъема уровня заболеваемости.

В «доковидный» период средний многолетний показатель заболеваемости эпидемического паротита составил $0,43 \pm 0,25^0/0000$, варьировал от 0,08 в 2015 г. до 1,4 в 2018 г. на 100 тысяч с выраженным темпом прироста 34,9. В «ковидный» период уровень заболеваемости ЭП был минимальным - $0,01 \pm 0,01$ на 100 тысяч населения, что ниже в 43 раза аналогичного показателя в «доковидный» период. В «постковидный» период уровень заболеваемости эпидемического паротита возрос в 8 раз в сравнении с «ковидным» периодом и составил 0,08 против $0,01 \pm 0,01^0/0000$. Оценка возрастной структуры заболеваемости в «доковидный» период выявила, что среди детей до года и детей в возрасте 1-2 лет случаев инфекции не зарегистрировано, среди детей в возрасте 3-6 лет уровень

заболеваемости составил $0,2 \pm 0,16$ на 100 000; школьников в возрасте 7-14 лет – $0,2 \pm 0,09$; детей в возрасте 15-17 лет – $0,5 \pm 0,33$ соответственно; среди взрослых – $0,5 \pm 0,30$ при показателе заболеваемости совокупного населения $0,4 \pm 0,23^0/0000$. Ежегодное количество завозных случаев в среднем составляло по 0,4, импортных случаев не наблюдалось. В анализируемый период регистрировались эпидемические очаги с единичной заболеваемостью без распространения, за исключением 2017-2018 гг. в связи с регистрацией эпидемического очага с пораженностью 631,59 на 1000 и продолжительностью 12 недель. В «постковидный» период заболеваемость среди детского контингента и среди взрослых, проживающих на отдельной территории не регистрировалась. Зарегистрировано 2 импортных случая инфекции среди взрослых мигрантов, что составило $0,08^0/0000$. Завозных случаев эпидемического паротита не наблюдалось.

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ связи уровня заболеваемости эпидемического паротита среди населения и показателем привитости на 100 тысяч населения установил прямую достоверную сильную связь $+0,72$ при $p < 0,001$. Коэффициент детерминации между уровнем заболеваемости паротитной инфекцией и уровнем незащищенных лиц (неболевшие, непривитые и утратившие иммунитет) на 100 000 населения составил $R^2=92,0$. На фоне увеличения количества незащищенных лиц на 1% уровень заболеваемости паротитной инфекцией увеличивался на $2,0^0/0000$, что приводит к регистрируемой заболеваемости в количестве 20 случаев. Оценка количества незащищенных лиц установила минимальное число восприимчивых лиц к эпидемическому паротиту в 2006 г. при показателе 60179,78 на 100 тысяч населения, и начиная с 2007 г. удельный вес восприимчивых лиц к инфекции увеличился на 9,6% и достиг к началу 2023 г. своего кумулятивного значения 66038,57 на 100 000 (66,0%). Доля серонегативных к вирусу эпидемического паротита от числа обследованных привитых лиц составила в возрастной группе 16-17 лет - 12,2%; среди взрослых в возрасте 20-29 лет – 17,6%; в 30-39 лет – 19,9%; в 40-49 лет – 13,1% при 13,0% среди всего населения в целом (нормативный показатель не более 10%), что требует проведения вакцинокоррекции. Математический анализ, проведенный в условиях массовой иммунизации, выявил, что временной ряд заболеваемости эпидемического паротита - неустойчивый. Коэффициент Херста составил 0,29, что не исключает очередного подъема заболеваемости.

Таким образом, в развитии эпидемического процесса коревой и паротитной инфекций в современный период по сравнению с «докоронавирусным» периодом на фоне многолетней вакцинопрофилактики выявлен прирост заболеваемости корью в 18,8 раза среди населения в целом, при этом среди детей первого года жизни - в 15,3 раза, в возрасте 1-2 лет – в 9,5 раза, в возрасте 3-6 лет – в 12 раз, в возрасте 7-14 лет – в 17 раз; наблюдается неединичная заболеваемость в эпидемических очагах кори; регистрируется увеличение количества завозных и импортных случаев при кори и эпидемическом паротите на фоне увеличения доли восприимчивых лиц на 14,9% к кори и на 9,6% к эпидемическому паротиту.

Список литературы.

1. Т.А. Семененко, А.В. Ноздрачева / Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии Covid-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 21–31.
2. Эпидемический паротит: вирус, клиника, патогенез, диагностика, эпидемиология, вакцинопрофилактика. Эффективность выполнения национальной программы по снижению заболеваемости в Российской Федерации / Н.В. Юминова, С.Г. Марданлы, В.А. Киселева [и др.]. – Орехово-Зуево : Государственный гуманитарно-технологический университет, 2023. – 78 с.
3. Вирусная воздушно – капельная коревая инфекция (Paramyxoviridae: measles morbillivirus) на этапе её элиминации / Н.В. Юминова, С.Г. Марданлы, В.А. Киселева [и др.]. – Орехово-Зуево : Государственный гуманитарно-технологический университет, 2023. – 90 с.

4. О состоянии санитарно–эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (дата обращения: 06.06.2024).

УДК 573.6

^{1,2}Товстик Е.В., ¹Шуплецова О.Н., ²Романова А.С.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССОРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЛЛУСЕ *AVENA SATIVA* L.

¹Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока имени Н. В. Рудницкого, г. Киров
²Вятский государственный университет, г. Киров

Аннотация

На селективных средах *in vitro* с избыточным железом и дефицитом влаги оценивали реакцию по жизнеспособности и накоплению фенольных соединений (ФС) каллусной ткани овса сортов Медведь и Кировский 2. Выявлено снижение выживаемости и регенерационной способности на фоне повышения содержания ФС в каллусе обоих сортов в стрессовых условиях относительно контроля (без селективных агентов). На селективной среде с железом(II) сорт Медведь имел преимущество перед Кировский 2 по регенерационной способности и уровню ФС.

Ключевые слова: овес, каллус, фенольные соединения, регенерация, железо, полиэтиленгликоль.

Abstract

The reaction of the callus tissue of oat varieties Medved and Kirovskiy 2 in terms of viability and accumulation of phenolic compounds (PC) was assessed on selective *in vitro* media with excess iron and moisture deficiency. A decrease in survival and regeneration capacity was revealed against the background of an increase in the content of PC in the callus of both varieties under stress conditions relative to the control (without selective agents). On a selective medium with iron(II), the Medved variety had an advantage over Kirovskiy 2 in terms of regeneration capacity and PC level.

Key words: oats, callus, phenolic compounds, regeneration, iron, polyethylene glycol.

Введение

Потенциальным способом активизации путей биосинтеза целевых метаболитов (метаболическая инженерия) является отбор измененных форм в каллусной культуре. Каллус как модельная система / система групп гетерогенных клеток позволяет изучить роль потенциальных метаболитов на клеточном и тканевом уровнях в ответ на действие селективных агентов [1]. Известно, что по сравнению с интактной клеткой каллус более чувствителен и отзывчив на стресс. Кроме того, в питательной среде с введенным стрессором непосредственно взаимодействует большинство каллусных клеток. Накопление определенных веществ в каллусной клетке может отражать уровень стрессированности генотипа растений на селективных средах. Ответом на стрессовое воздействие в растительных клетках может быть накопление фенольных соединений (ФС), выполняющих функцию антиоксидантов. Таким образом, ФС, способные снижать окислительный стресс за счет антиоксидантного действия, могут служить маркерами стрессоустойчивости растений.

Подбор условий индукции, а также поддержания каллусных и суспензионных культур с усиленной продукцией ФС является важным аспектом биотехнологического процесса получения альтернативных источников ФС для фармацевтической промышленности. Хорошо пролиферирующая каллусная ткань с повышенным содержанием ФС представляет

интерес не только в области лекарственных растений, но и для получения стрессоустойчивых и высокопродуктивных растений в сельском хозяйстве. Известны научно-исследовательские работы по выявлению факторов влияния на фенольный синтез в каллусной ткани различных культур. Отмечается, что способность к синтезу ФС культурой клеток сохраняется в условиях *in vitro* и не всегда определяется минеральным составом среды [2]. На примере *Ipomoea batatas* (L.) – ценной сельскохозяйственной культуры, в клубнеплодах которой накапливается инулин, показано, что образование каллусной ткани происходит в тех местах, в которых образование и локализация ФС незначительна. При этом в каллусных культурах, выращиваемых на питательной среде с 1-нафтилуксусной кислотой (НУК), содержание ФС в клетках меньше, чем на среде с 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотой (2,4-Д) [3]. В аналогичном опыте по влиянию регуляторов роста на индукцию каллусогенеза *in vitro* растений чая (*Camellia sinensis* (L.) o. Kuntze), добавление 2,4-Д в среду для культивирования приводило к преждевременному старению каллусных клеток и накоплению в них ФС, отмечалось также низкое содержание морфогенного каллуса [4]. На примере корневых эксплантов солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) показана значимость фитогормонов (индолилуксусная, НУК, кинетин) в синтезе ФС [5]. Установлено, что экспозиция клеток суспензионных культур эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L. Moench) в присутствии 250–500 мг/дм³ дрожжевого экстракта приводит к повышению активности ферментов биосинтеза ФС [6].

Практически отсутствует информация о накоплении ФС в каллусах зерновых культур. В этом плане интересен овес (*Avena sativa* L.), содержащий значительные для сельскохозяйственных растений количества ФС, повышающих питательную ценность зерна [7]. Важной группой ФС овса выступают авенантрамиды, обладающие антиоксидантной, противовоспалительной и другими видами активности [8]. К настоящему времени сведения о влиянии условий культивирования на накопление ФС в культуре клеток овса также отсутствуют [9]. Приводятся отдельные сведения о том, что суспензионные культуры каллусной ткани овса могут усиливать синтез отдельных ФС в присутствии хитина. Инициацию данного процесса связывают с ответной реакцией растений на патоген [10]. Особый интерес представляет вопрос о влиянии условий произрастания, в т.ч. стрессовых, на накопление ФС в каллусных клетках. Предполагается, что интенсификация биосинтеза ФС является физиолого-биохимическим механизмом, обеспечившим злакам определенные преимущества в неблагоприятных условиях развития.

Цель работы – оценка влияния стрессоров различной природы на содержания фенольных соединений в каллусной культуре овса (*Avena sativa* L.) двух / различных сортов.

Материалы и методы

В качестве исходных генотипов для введения в культуру ткани использовали генотипы овса сортов Кировский 2 и Медведь. Индукцию каллуса с последующей регенерацией растений осуществляли по разработанным методикам [11]. Предварительно индуцированную в отсутствие стресса каллусную ткань в возрасте двух-трех недель переносили на селективные среды. Для создания осмотического стресса в жидкие среды вносили полиэтиленгликоль (ПЭГ) 15%; для создания стресса, обусловленного токсическим действием ионов железа(II) – $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, что соответствовало, 20 мг/дм³ Fe^{2+} . Длительность культивирования в селективных условиях составляла 20 дней. Реакцию каллусной ткани на воздействие селективных факторов оценивали по количеству выживших культур и их способности образовывать растения-регенеранты. Сформированный каллус сушили (60°C) до постоянной массы, измельчали, экстрагировали 2н. раствором щелочи. Определение содержания ФС проводили спектрофотометрическим методом. В качестве стандарта использовали галловую кислоту [12].

Результаты и обсуждение

Наличие стрессоров в питательной среде снижало уровень выживаемости каллуса (в раз 1,7 для сорта Медведь и 1,9 раз для Кировский 2) и регенерацию (в раз 1,7 для сорта Медведь и 1,9 раз для Кировский 2) (табл). Генотипические различия между сортами

проявлялись в регенерационной способности и практически не отразились на жизнеспособности каллусной ткани как в контрольных, так и стрессовых условиях.

Таблица.

Влияние стрессоров на морфофизиологические параметры каллусной ткани овса

Генотип	Параметры каллуса	
	Выживаемость, %	Частота регенерации, %
Контрольные условия		
Медведь	95,5%	22,3 %
Кировский 2	89,6%	28,6%
Ионная токсичность железа(II)		
Медведь	49,5%	12,7 %
Кировский 2	53,2%	8,6%
Дефицит влаги		
Медведь	55,4%	13,8 %
Кировский 2	56,8%	15,0%

Реакция сортов на стрессоры по накоплению ФС в каллусе была неоднозначной. Внесение селективных агентов в питательные среды культивирования вызвало повышение выработки ФС в каллусной культуре (Медведь, Кировский 2): Fe^{2+} – на 19% и 18 %; ПЭГ – на 9% и 18 % соответственно (рис.). Однако, если в случае с ПЭГ достоверных отличий между сортами в выработке ФС каллусной культурой не отмечали, то на среде без селективного агента и средой с ионами железа(II) каллусная культура сорта «Медведь», превосходила Кировский 2 в синтезе ФС на 11 %.

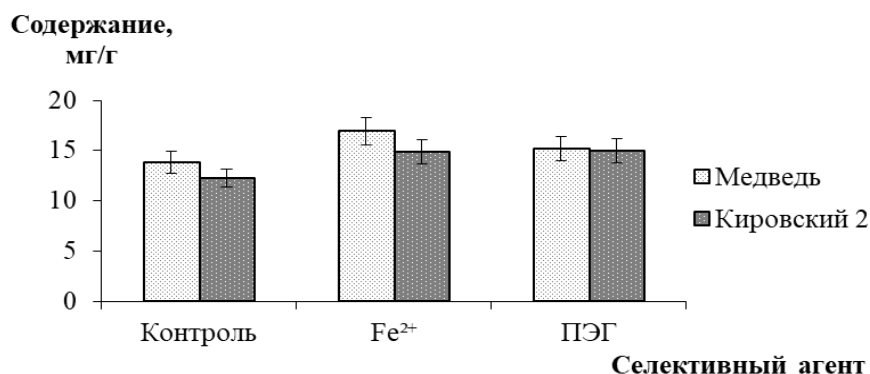


Рис. Содержание фенольных соединений в каллусной культуре овса

Выводы

Повышение уровня ФС в присутствии стрессоров относительно контроля происходило на фоне угнетенного состояния каллусной ткани обоих сортов, что подтверждалось морфофизиологической оценкой образцов. Сорт овса Медведь характеризовался более высоким содержанием ФС на среде с избыточным железом(II) при более высокой регенерационной способности. Вероятно, активизация фенольного синтеза способна снижать стрессовое давление в этих условиях, что положительным образом сказывается на процессах морфогенеза. Однако подобные исследования необходимо продолжить с привлечением более широкого набора генотипов и дифференциацией спектра ФС.

Список литературы

1. Influence of endogenous phytohormones on somatic embryogenesis *in vitro* in barley / O. A. Seldimirova, N. N. Kruglova, I. R. Galin, D. S. Veselov. DOI: 10.31255/978-5-94797-319-8-1363-1366 // The All-Russian Scientific Conference with International Participation and Schools of Young Scientists «Mechanisms of resistance of plants and microorganisms to unfavorable environmental». 2018. Vol. 2. P. 1363–1366.

2. Зайцева С. М., Калашникова Е. А., Киракосян Р. Н. Влияние эндогенных полифенолов, фотопериода и минерального состава питательной среды на формирование каллусной ткани реликтовых голосеменных растений *Sequoia sempervirens* (D. Don) Endl. DOI: 10.29296-25877313-2023-03-06 // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26. № 3. С. 46–57.
3. Влияние гормонального состава питательной среды и эндогенных полифенолов на формирование каллусной ткани *Ipomoea batatas* (L.) / Е. А. Калашникова, Р. Н. Киракосян, Х. Г. Абубакаров, С. М. Зайцева. DOI: 10.29296/25877313-2022-11 // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25. № 11. С. 46–58.
4. Гвасалия М. В., Маляровская В. И., Рахмангулов Р. С. Влияние регуляторов роста на индукцию каллусогенеза *in vitro* растений чая (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. 2020. № 2 (61). С. 51–56.
5. Акулов А. Н., Костюкова Ю. А. Условия культивирования, гистологический и биохимический анализ каллусной культуры солодки *Glycyrrhiza glabra* L. DOI: 10.31857/S004137712106002X // Цитология. 2021. Т. 63. № 6. С. 590–604.
6. Нестер Г. В., Дитченко, Т. И. Стимуляция биосинтеза вторичных метаболитов фенольной природы в суспензионных культурах клеток *Echinacea purpurea* L. Moench под влиянием элиситоров дрожжевого экстракта. DOI: 10.33581/2521-1722-2020-2-37-48 // Экспериментальная биология и биотехнология. 2020. Т. 2. С. 37–48.
7. Харламова Л. Н., Синельникова М. Ю., Матвеева Д. Ю. Исследование фенольных соединений в напитках из овса. DOI: 10.52653/PPI.2023.11.11.001 // Пищевая промышленность. 2023. № 11. С. 26–29.
8. Разнообразие содержания авенантрамидов у культурного и дикого овса / С. Леонова. А. Гнутиков, И. Лоскутов, Е. Блинова, К. Густафссон, О. Олссон. DOI: 10.30901/2227-8834-2020-1-30-47 // Журнал «Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции». 2020. Т. 181. № 1. С. 30–47.
9. Pathi K., Sprink T. From petri dish to field: plant tissue culture and genetic engineering of oats for improved agricultural outcomes // Plants. 2023. Vol. 12. No. 21. Article No. 3782.
10. Biosynthesis of avenanthramides in suspension cultures of oat (*Avena sativa*) / M. L. Wise, K. S. Hassan., W. S. Ronald, F. K. Heidi. DOI: 10.1007/s11240-009-9501-6 // Plant Cell, Tissue and Organ Culture (РСТОС). 2009. Vol. 97. P. 81–90.
11. Шуплецова О. Н., Баталова Г. А., Товстик Е. В. Оценка адаптационной способности регенерантных и исходных генотипов овса к почвенным стрессорам. DOI: 10.31857/S2500262724040066 // Российская сельскохозяйственная наука. 2024. № 4. С. 29–35.
12. Шеромов А. М., Товстик Е. В., Шуплецова О. Н. Валидация методики определения свободных и связанных полифенолов в растениях ячменя методом спектрофотометрии. DOI: 10.31163/2618-964X-2024-7-2-80-85 // Экобиотех. 2024. Т. 7. № 2. С. 80–85.

УДК-615.4

Томилов М.В.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА УПАКОВКИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России г. Пермь**

Аннотация

В статье дается характеристика видов упаковки фармацевтической продукции и материалов, из которых она изготавливается, делается вывод об актуальности изучения экономичности создания упаковки, ее безопасности с точки зрения использования и утилизации и соответственно создания необходимых материалов.

Ключевые слова. упаковка, лекарственный препарат, полимерный материал, безопасность.

Annotation

The article provides a description of the types of packaging for pharmaceutical products and the materials from which they are made, and concludes on the relevance of studying the cost-effectiveness of creating packaging, its safety in terms of use and disposal, and, accordingly, the creation of the necessary materials.

Key words. packaging, medicinal product, polymer material, safety, disposal.

Введение

В соответствии с ГОСТ 17527-2014 [1], упаковка - это изделие, предназначенное для размещения, защиты, перемещения, доставки, хранения, транспортирования и демонстрации продукции (сырья и готовой продукции), используемое как производителем, пользователем или потребителем, так и переработчиком, сборщиком или иным посредником. В более широком смысле – упаковка - это средство или комплекс средств, обеспечивающее защиту товара от повреждений и потерь, окружающую среду от загрязнений, а также процесс обращения товара (транспортирование, хранение и реализацию). Так же отметим, что через комплексная защита – обуславливает длительность сроков годности и хранения товара, что особенно важно для лекарственных препаратов и медицинских изделий. Физико-химическая сущность комплекса защиты заключается в том, что упаковка является мембраной, через которую вещество диффундирует из внешней среды во внутреннюю и наоборот. В соответствии с законами, определяющими скорость диффузии – срок годности рассматривается как сумма времени, которое затрачивается на процесс диффузии и растворения молекул вещества в материале упаковки и время взаимодействия агрессивного агента с товаром, в течение которого происходит предельно допустимое изменение исходной концентрации основного материала товара или его функциональных свойств, согласно нормативной документации. Таким образом – упаковка, основной защитный элемент в модуле – окружающая среда-товар, а основной фактор – используемый материал.

Методы и материалы

Для упаковки изделий медицинского назначения и лекарственных препаратов применяют различные материалы:

- на основе эфиров целлюлозы: картон гофрированный, бумага оберточная, пергамент, целлофан;

- силикатные материалы: стекло нейтральное, стекло медицинское тарное обесцвеченное, оранжевое стекло, фарфор;

- металлические материалы: чаще всего – алюминиевая фольга, чаще в сочетании с различными бумагами, полимерными пленками и лаками, что позволяет получить многослойные материалы, обладающие хорошими защитными, технологическими, эргономическими и эстетическими свойствами;

- полимерные материалы: наиболее широко используемые в народном хозяйстве, в том числе фармацевтической и медицинской промышленности.

Под полимерной, понимают различные виды упаковки (банки, бутылки, флаконы, тубы, коробки, стаканы, пеналы), изготавливаемые из полимерных материалов (ГОСТ 33756-2016) [2]. Широта применения полимерной упаковки обусловлена целым рядом преимуществ:

- богатый перечень сырьевых компонентов, имеющих разные экологические, гигиенические, механические, декоративные и другие свойства, – позволяет подобрать подходящий вариант для каждой области назначения;

- относительная дешевизна и широкий спектр технологий изготовления (экструзия, литье под давлением на термопластавтоматах, выдувное формование, термоформование или пневмовакуумное формование) – что обеспечивает высокую экономичность использования;

- высокая устойчивость к процессам диффузии, и как следствие, сохранение в течение нормативного периода потребительских качеств упакованного продукта и увеличение срока годности содержимого, по сравнению с использованием других упаковочных материалов.

- небольшая масса (особенно по сравнению со стеклом), что существенно упрощает и удешевляет основные логистические этапы – транспортировку и хранение;

- соответствие определенных материалов специфическим требованиям – к жиронепроницаемости, кислото- и светостойкости, устойчивости к нагреву до определенных температур;

- возможность придания нужного цвета, нанесения текстовой информации, одно- и многоцветных изображений.

Отдельно стоит отметить, что использование полимерных материалов, позволяет обеспечивать современные виды и способы упаковки:

- флоу-пак – герметичный трехшовный пакет. Широко используется для упаковки перевязочных средств;

- дой-пак – это гибкий многошовный пластиковый или бумажный пакет с дном для размещения продукта вертикально;

- саше – это плоская мини-упаковка в виде многослойных пакетов из полимерной пленки или комбинированного материала с герметичными швами, предназначенная для сыпучих продуктов (порошки, гранулы);

- стретч-пленка – это один из самых распространенных экономичных видов упаковки.

Фасовка может осуществляться полуавтоматическими и автоматическими паллетоупаковщиками, а также вручную. За счет своей эластичности стретч-пленка плотно прилегает к грузу и придает ему стабильность. Упакованные палеты легко перемещать и хранить, они не рассыпаются во время длительной транспортировки;

- блистерная упаковка;

- вакуумная упаковка представляет собой метод, при котором воздух удаляется из упаковки. Это замедляет рост бактерий, обеспечивая защиту продукта от внешних воздействий, таких как окисление воздухом. Вакуумная упаковка применяется в различных отраслях, начиная от продуктов питания и заканчивая медицинскими инструментами. Она обеспечивает герметичность, благодаря которой продукт не может взаимодействовать с внешней средой, что позволяет сохранить его вкус, аромат и привлекательный внешний вид на длительное время;

- упаковка в модифицированной газовой среде (МГС) - это метод, при котором воздух внутри упаковки замещается смесью атмосферных газов, таких как кислород, азот и двуокись углерода. Эта смесь блокирует размножение бактерий, что позволяет сохранять качество товара на длительный срок без использования химических добавок или консервантов;

- антисептическая упаковка - это упаковка, которая предотвращает рост микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, обеспечивая длительное сохранение продукции.

Несмотря на очевидные преимущества, полимерная упаковка обладает рядом недостатков, ограничивающих ее применение. Среди наиболее существенных, следует выделить: быстрое старение, вызываемое воздействием УФ-лучей, газов, химически активных сред, что приводит к потере технических и эстетических характеристик и возможность передачи посторонних ароматов продукту или миграции органических компонентов в упакованный товар. Самым весомым недостатком является – сложность или невозможность вторичной переработки, безопасной для экологии утилизации.

Большинство полимеров, используемых для производства полимерной упаковки, являются биоинертными и не разлагаются в естественных условиях в течение длительного времени (естественная скорость разложения некоторых полимеров достигает нескольких сот лет). Накопление такой упаковки в природе оказывает существенное влияние на окружающую среду.

Выводы

Очевидным решением данной проблемы является – широкое внедрение биоразлагаемых полимеров (подвергающихся быстрой деструкции под влиянием факторов окружающей среды, в том числе, разрушающихся под воздействием микроорганизмов), приближающихся по эксплуатационным характеристикам к традиционным полимерным материалам для упаковки. Среди материалов, уже имеющих широкое применение, следует отметить:

- полимеры полигидроксibuтирата и полигидроксивалерата;
- производные гидроксикарбоновой кислоты и её лактида;
- полимеры на основе ацетата целлюлозы, полиамида-6 и капролактама [3].

Исходя из рассмотренных характеристик можно сделать вывод о том, актуальность для исследования представляет три вопроса, а именно, экономичность и рентабельность создания упаковки, ее безопасность с точки зрения использования и утилизации (переход на "зеленую" биоразлагающуюся основу) и соответственно создание необходимых материалов.

В заключении стоит сказать, что, несмотря на определенные проблемы, решаемые, в первую очередь путем поиска новых полимерных композиций, существенные достоинства полимерной упаковки – делают ее основным вариантом выбора упаковочных материалов в медицинской и фармацевтической отрасли.

Список литературы:

1. ГОСТ 17527-2014. Упаковка. Термины и определения = Package. Terms and definitions: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5 сентября 2014 г. № 1004-ст: введен впервые: дата введения 2015- 07-01 / разработан Техническим комитетом по стандартизации ТК 223 "Упаковка" (ОАО "Научно-исследовательский и экспериментально-конструкторский институт тары и упаковки")- Москва: Стандартинформ, 2019. - 19 с. - Текст непосредственный.

2. ГОСТ 33756-2016. Упаковка потребительская полимерная. Общие технические условия = Polymeric consumer containers. General specifications: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 17 октября 2016 г. № 1417-ст: введен впервые: дата введения 2017- 05-01 / разработан Закрытым акционерным обществом "Мир упаковки"- Москва: Стандартинформ, 2019. - 34 с. - Текст непосредственный.

3. Волова Т. Г., Севастьянов В. И., Шишацкая Е. И. Полиоксикананоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины. 2-е изд. – Красноярск: «Платина». 2006. – 287 с.

УДК-378.

Томилова В.М.

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ ИНОСТРАННЫМ ЯЗЫКАМ

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь

Аннотация

В статье представлен опыт профессионально-ориентированного обучения иностранным языкам, описываются педагогические технологии, используемые в учебном процессе и анализируются результаты с точки зрения компетентностного подхода.

Ключевые слова. профессионально-ориентированное обучение, метод проектов, моделирование коммуникативных ситуаций общения.

Abstract

The article presents the experience of professionally-oriented teaching of foreign languages, describes the pedagogical technologies used in the educational process and analyzes the results from the point of the competence approach. .

Key words. professionally-oriented teaching, project method, modeling of the communicative situations.

Введение

В современной методике преподавания иностранных языков в высшей школе сформировалась тенденция к широкой интеграции предмета “ иностранный язык” в систему подготовки специалистов. Это нашло свое отражение в разработке психолого-педагогических принципов профессионально-ориентированного обучения и способов их реализации в учебном процессе (К.Г. Павлова, Т.С. Серова и др.), в контекстном обучения (Н.В.Борисова, А.А.Вербицкий и др.) и в зарубежной методике: “Teaching in Content”, “English for Specific Purpose” (М.Джонс, К.Матт, В.Сноу, П. Стревенс и др.). Ориентация предметного плана обучения, его форм и содержания на будущую профессиональную деятельность студента призвана обеспечить мотивационную базу учебного процесса. В большинстве работ, исследующих проблемы организации учебных материалов с точки зрения психологии их восприятия, делается вывод о необходимости развивать мотивацию к изучению иностранного языка на ситуативно-тематической основе, через предметное содержание обучения, отвечающее интересам и потребностям студентов (Т.С. Серова, А.Г. Сонгаль, В.Л. Скалкин, С.П. Товчихо и др.). Потребности обучаемых в значительной степени определяются их будущей профессиональной деятельностью. Учет контекста данной деятельности приводит в действие механизмы мотивации и тем самым способствует эффективности процесса обучения.

Материалы и методы.

Мотивация это совокупность самых различных побудителей (потребности, мотивов, желаний, интересов и т.д.), то, что определяет, стимулирует, побуждает человека к совершению какого-либо действия, включенного в определяемую этой мотивацией деятельность [1, с.235]. Задача преподавателя состоит в учете индивидуальных, личностно значимых мотивов, а также в поддержании и развитии познавательного и коммуникативного мотивов, определяющих стремление студента к получению знаний и последующему обмену ими с партнерами по общению. Степень мотивации может быть обусловлена присутствием в учебном процессе и в деятельности обучаемого следующих факторов:

1) Фактор ясности цели, предполагающий понимание обучаемыми возможности использовать иностранный для общения со студентами из зарубежных стран, в процессе учебы за границей, в будущей деятельности.

2) Фактор результативности, определяющий возможность студента отслеживать достижение четких ощутимых результатов.

3) Фактор общения, характеризующий направленность учебного процесса. Общение активизирует познавательную, интеллектуальную активность студентов.

4) Фактор игровой деятельности, которая содержит большой мотивационный потенциал.

5) Фактор профессиональной ориентации, предполагающий интеграцию предмета “иностранного языка” в систему подготовки специалиста и осознание студентом его функциональной значимости[2, с.8].

Следовательно, понимание сути потребности в изучении иностранного языка обоими субъектами учебного процесса принципиально важно для успешной его организации. Что касается студента, то его учебная деятельность определяется потребностью в общении, свойственной человеческой личности, познавательными целями и будущей специальностью. Для преподавателя важно хорошо ориентироваться в особенностях профессиональной деятельности обучаемых, поскольку именно ее содержание должно, на наш взгляд, определять способы обучения на занятиях по иностранному языку.

Задачей педагогического исследования явилось определение того какие ситуации делового общения провизора могут быть представлены в учебном процессе и какие методические средства позволят реализовать их в учебном процессе. Были выбраны две методики обучения, соответствующие поставленным целям, игровое моделирование ситуаций, метод проектов.

Игровое моделирование ситуаций позволяет управлять схемой речепорождения на мотивационно-побуждающем, формирующем и реализующем уровнях и представляет собой процесс исследования, отбора, создания, использования наиболее ёмких обиходных, социально и профессионально значимых ситуаций для организации свободного, естественного общения в аудитории, с максимальным учетом предусматриваемых программой учебных материалов [3,с.25]. Метод проектов нашел широкое применение в методике обучения иностранным языкам, так как оно позволяет формировать и развивать важные для будущего специалиста профессиональные компетенции.

Результаты и обсуждение.

В учебном процессе в соответствии с программой обучения представлены два предметных модуля "Аптека" и "Моя будущая профессия". Наше опытное обучение показало, что существует возможность введения предметного плана в коммуникативную деятельность с помощью имитационной модели места действия. Нам представляется, что отличительные признаки реальной действительности, например, атрибутика рецептурного отдела аптеки, позволяет студенту включиться в предметно-коммуникативную деятельность. Произносимые слова модели коммуникации приобретают реальные образы и это способствует снятию интеллектуального напряжения, мотивированности речевых действий, успешному усвоению языкового материала. Модуль «Аптека»:

Цель обучения - развитие УК- 1, УК-2, УК-3, УК-4, УК-5.

1. Педагогическая технология - ролевое взаимодействие в коммуникативной ситуации "провизор-клиент».

Грамматика: структура вопросительного предложения, типы вопросительных предложений, модальные глаголы, повелительное наклонение.

Лексика: речевые клише, соответствующие ситуации общения, лексика, обозначающая ассортимент аптечной продукции.

Текстовый материал: тексты "A pharmacy of dosage forms", "Industrial pharmacy", "Specialized pharmacies", "Inquiry office", "Home medicine chest".

Задача: самостоятельное моделирование диалогов в указанной модели на основе диалога- образца.

2. Педагогическая технология - проект «Аптека моей мечты» с презентацией.

Грамматика: структура английского предложения, типы вопросительных предложений

Лексика: речевые клише, соответствующие ситуации общения- презентации материала, лексика, обозначающая ассортимент аптечной продукции.

Задача: представить аудитории проект аптеки, в которой хотелось бы работать.

Модуль «Моя профессия- провизор» :

Цель обучения - развитие УК- 1, УК-2, УК-3, УК-4, УК-5.

1. Педагогическая технология - проект с презентацией «Фармацевтическая фирма- выбор места работы» (CV),

Грамматика: структура английского предложения, типы вопросительных предложений

Лексика: речевые клише, соответствующие ситуации общения- презентации материала, лексика, предназначенная для написания резюме, необходимого для устройства на работу.

Текстовый материал: "Pharmaceutical Service in Russia and Abroad", "Possibilities of career in pharmacy". "Drug information: what you should know about drug", "Antibiotic useful for osteoporosis".

Задача: представить фармацевтическую фирму, в которой хотелось бы работать, подготовить свое резюме для возможных работодателей.

2. Педагогическая технология - проект с презентацией «Реклама лекарственного препарата» .

Грамматика: структура английского предложения, модальные глаголы.

Лексика: речевые клише, соответствующие ситуации общения - презентации материала, лексика разделов инструкции на лекарственный препарат.

Текстовый материал: "Drug information: what you should know about drug", "Antibiotic useful for osteoporosis".

Задача: представить лекарственный препарат, его свойства, действие, противопоказания, условия приема и др., заинтересовать аудиторию данным препаратом.

Важным этапом образовательной деятельности в каждом модуле является оценочно-рефлексивный этап каждого занятия, в котором задействованы как преподавателя, так и студенты.

Выводы

Профессионально-ориентированное обучение иностранным языкам позволяет мотивировать студента к изучению предмета за счет введения профессионального контекста. Использование активных методов обучения позволяет формировать важные способности специалиста, такие как умение ставить цель, определять способы ее реализации, то есть планировать свои действия, а затем анализировать результаты. Умения в сфере анализа, самоанализа, самостоятельного поиска как информации, так и рационального практического решения необходимы любому специалисту. При создании проекта реализуется деятельностный подход, что способствует развитию внутренней мотивации к учению. В представленной модели обучения решается важная задача развития иноязычной компетенции, развиваются умения отбора и грамотной презентации информации. Опыт показывает, что в учебной аудитории создается атмосфера сотрудничества, поддержки и сотворчества студентов и преподавателя.

Список литературы

1. Зимняя И.А. Психологические аспекты обучения говорению на иностранном языке. - М.: Просвещение, 1985. -2-е изд. -159с.
2. Скалкин В.Л. Системность и типология упражнений для обучения говорению.//ИЯШ, М.: Просвещение, 1979. -№2. -с.19-25
3. Маслыко Е.А. Методические основы обучения иноязычному общению в системе непрерывного образования. // Методика обучения иностранным языкам в системе непрерывного образования. - Минск, Высшэйшая школа, 1991. -с.10-25