



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД
РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМ В.П. ФИЛАТОВА

**СБОРНИК НАУЧНО-ТВОРЧЕСКИХ РАБОТ
В ФОРМАТЕ ЭССЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ФОРУМА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**

07 ДЕКАБРЯ 2021

МОСКВА 2022

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД РАЗВИТИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. В.П. ФИЛАТОВА**

**СБОРНИК НАУЧНО-ТВОРЧЕСКИХ
РАБОТ В ФОРМАТЕ ЭССЕ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ФОРУМА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**

**МОСКВА
2022**

УДК 614.2:82-4
ББК 51.1(2)
С 23

С 23 Сборник научно-творческих работ в формате эссе Междисциплинарного форума «Медицина молодая» – М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2022. – 320 с.

В настоящий сборник включены научно-творческие работы, представленные на Конкурс научно-творческих работ в формате эссе от студентов и аспирантов медицинских вузов, ординаторов, молодых врачей и ученых в медицине Междисциплинарного форума «Медицина молодая», прошедшего 07 декабря 2021 года.

Издание предназначено для научно-практических (исследовательских) организаций, специалистов медицинских организаций, студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Материалы публикуются в авторской редакции.

УДК 614.2:82-4
ББК 51.1(2)

ISBN 978-5-6047317-2-7



© Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, г. Москва, 2021
© Коллектив авторов, 2021

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ВИТАМИНА D₃ ЭФФЕКТИВНОГО В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Гутнова Т.С.

*Научный сотрудник, старший лаборант кафедры фармации
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России*

Руководитель проекта: к.фарм.н., доцент Бидарова Ф.Н.

ВВЕДЕНИЕ

В начале двадцатого века, вследствие развития органической химии, наблюдался активный интерес исследователей разных стран к изучению биологически активных соединений, содержащихся в продуктах питания, для лечения таких распространенных болезней, как бери-бери, цинга, рахит. Результатом этих изысканий стало открытие витаминов [1,2].

Холекальциферол участвует в метаболизме кальция и фосфора: влияет на всасывание из желудочно-кишечного тракта, обеспечивает депонирование в костной ткани. Недостаточная концентрация витамина D₃ в организме приводит к снижению усвояемости кальция организмом и «выходу» кальция из костной ткани. У детей (при еще не полностью сформированном скелете) это приводит к остеомаляции, а затем к деформации костей, развитию рахита. У взрослых остеомаляция заканчивается развитием остеопороза, который заканчивается переломами костей[3,4].

В 80-х годах 20 века начался новый этап изучения функции витамина D₃ в организме человека [5]. Он связан с открытием его «внекостных» эффектов[6,7,8].

В настоящее время установлены следующие «внекостные эффекты» витамина D₃, опосредованно связанные с обменом кальция и фосфора: регулирование процессов нервного возбуждения, тонуса мускулатуры, свертывания крови[6], влияние на экспрессию генов, которые имеют широкий спектр биологических функций, связанных с некоторыми видами онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и аутоиммунными нарушениями[7].

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов обосновали внескелетные эффекты витамина D₃ и его применение для профилактики и лечения:

- различных видов онкологических заболеваний молочных желез, яичников, простаты, желудочно-кишечного тракта и других (холекальциферол вызывает угнетение инвазивного клеточного роста и усиление дифференцировки клеток;
- сахарного диабета 1 и 2 типа (препарат изменяет толерантность к глюкозе);
- ревматоидного артрита (витамин D₃ регулирует экспрессию генов, связанных с предрасположенностью к аутоиммунным расстройствам;
- респираторных вирусных заболеваниях, в частности, новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- нарушений репродуктивных функций человека[9,10].

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

С 2019 года вся планета охвачена пандемией коронавирусной инфекции. И сегодня, как никогда ранее, витамин D становится неотъемлемой составляющей в лечении и профилактике инфекции. Для того чтобы

понять роль витаминов в лечении и профилактике вирусных заболеваний, разберем причины летальности на примере коронавирусной инфекции. Летальность от COVID-19 наступает по двум причинам:

1) вирус поражает эпителий альвеол, соответственно кислород не может проникать в кровь, падает сатурация (насыщение крови кислородом) и человек попросту задыхается;

2) так называемый цитокиновый шторм. Цитокины вырабатываются специальными клетками – макрофагами. Цитокины бывают противовоспалительными и провоспалительными, т.е. некоторые виды цитокинов могут вызывать воспаление. Иногда они приобретают чрезмерные масштабы, и огромное количество цитокинов просто разрушает органы и системы – вызывая полиорганную недостаточность.

Было доказано, что холекальциферол создает иммунную защиту от респираторных вирусных заболеваний путем влияния на гены связанные с иммунными функциями. Если его не хватает, то макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, которые поражают органы человека.

Таким образом, витамина D₃ с одной стороны предотвращает цитокиновый шторм, с другой – повышает устойчивость иммунной системы к различным инфекциям, в том числе вирусным. Достаточный уровень витамина D₃ (показатель в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл) может снижать риск заражения и тяжелого течения COVID-19.

Витамин D₃ медленно накапливается в организме, поэтому начинать его прием после появления симптомов COVID-19 поздно. Следовательно, лучше принимать витамин D₃ в качестве профилактики от COVID-19.

Таким образом, с учетом всех вышеизложенных данных высокая актуальность научно-практической работы не вызывает сомнений.

Научная новизна

Создание качественного эффективного лекарственного средства витамина D₃ с такими улучшенными свойствами, как надлежащая биодоступность, безопасность, низкая токсичность, отсутствие побочных эффектов и контролируемое высвобождение.

ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ВОПРОСА

С учетом мировой пандемии поиск эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 носит приоритетное направление.

Анализ ассортимента лекарственных форм и торговых марок, находящихся в обороте на фармацевтическом рынке РФ, показал наличие ограниченного перечня монопрепаратов витамина D. Имеющиеся в обращении фармацевтические продукты обладают рядом ограничений в отношении удобства приёма и дозирования, а так же ограниченные сроки годности из-за возможной порчи вспомогательных компонентов (прогоркание жиров).

Таким образом, разработка принципиально нового инновационного лекарственного средства на основе витамина D в виде таблеток с улучшенными биофармацевтическими свойствами, не только актуальна, но и практически значима для мирового здравоохранения.

Разработанная лекарственная форма обладает улучшенными биофармацевтическими свойствами по показателям: распадаемость и растворимость (потенциально более эффективно за счет создания кишечнорастворимой оболочки). Как одно из направлений достижения желаемого результата использованы в качестве вспомогательных веществ циклодекстрины. Циклодекстрин (гидроксипропил β -циклодекстрин) – углевод, циклический олигомер глюкозы. Молекула циклодекстрина представляет собой полый конус с гидрофильной внешней стороной и гидрофобной внутренней. Он способен образовывать комплекс со слаборастворимыми лекарственными веществами. Комплекс включения ЛВ-ЦД обладает большей растворимостью, что повышает биодоступность препарата.

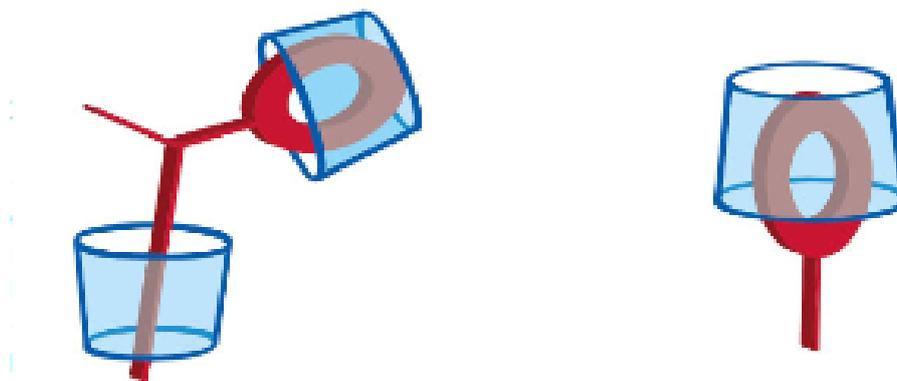


Рисунок 1. Схематично изображены содержания ЛВ: ЦД в соотношении 1:2 и 1:1 моль/моль.

С целью увеличения продолжительности терапевтического действия при пероральном введении в организм с одновременным снижением максимального уровня концентрации препарата в организме большинство фармацевтических препаратов производят в микрокапсулированном виде. Действующее вещество, то есть витамин D, внедряется в микрокапсулу и далее вводится в таблетлируемую массу, либо в суспензию.

Анализ литературных данных показал, что фактически всасывается только 50% пероральной дозы витамина D₃ (DeLuca, 2008). Механизм всасывания витамина D₃ запускается в тонком отделе кишечника, куда он должен поступить в неизменном виде. Витамин D₃ всасывается из дистального отдела тонкой кишки вместе с жирами, для абсорбции требует наличия желчных кислот и поглощается с помощью хиломикроннов в лимфатическую систему. Далее связывается с липопротеинами крови и переносится в систему кровообращения.

Описание исследования

1. Расчетно-теоретическое обоснование выбора наноструктурного носителя для приготовления оболочки микрокапсул

Для моделирования образования комплексов молекул полимеров – 2- гидрокси-β-циклодекстрина, альгинатанатрия, натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, пектина, этилцеллюлозы, макрогола с витамином D₃, были построены мономеры в программе HyperChem 8. Оптимизацию геометрии проводили методом MM+, затем полуэмпирическими методами RM1. Аналогичная операция была проведена для молекулы витамина D₃. Затем, каждую из молекул мономеров помещали рядом с витамином D₃ и также проводили оптимизацию геометрии методом RM1. Затем, для каждого из комплексов были взяты периодические граничные условия с добавлением водного окружения с минимальной дистанцией между растворителем и растворенными атомами –2,3Å.

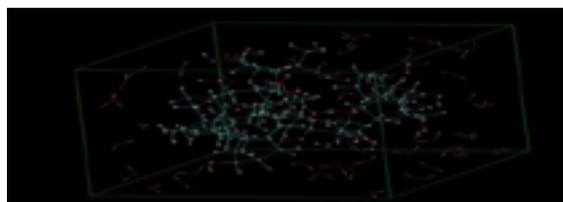


Рисунок 2. -2-гидрокси-β-циклодекстрин в комплексе с витамином D₃. Параметры граничных условий: X = 15Å Y = 13Å Z = 21Å
Количество молекул растворителя 136



Рисунок 3. Альгинат натрия в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 12Å Y = 10Å Z = 19Å
Количество молекул растворителя 76



Рисунок 4. Натрий карбоксиметилцеллюлоза в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 16Å Y = 10Å Z = 19Å
Количество молекул растворителя 101

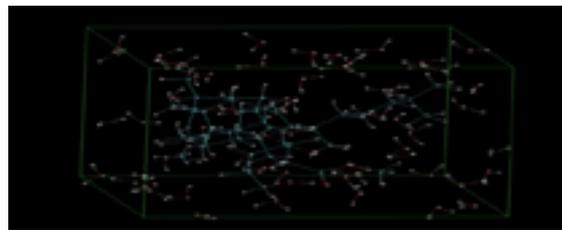


Рисунок 5. Поливинилпирролидон в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 12Å Y = 10Å Z = 16Å
Количество молекул растворителя 64

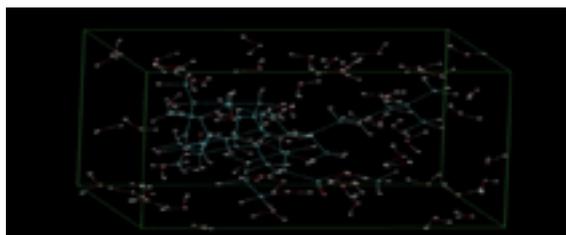


Рисунок 6. Пектин в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 12Å Y = 10Å Z = 17Å
Количество молекул растворителя 68

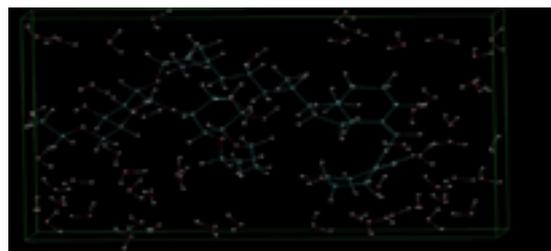


Рисунок 7. Этилцеллюлоза в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 15Å Y = 9Å Z = 21Å
Количество молекул растворителя 94

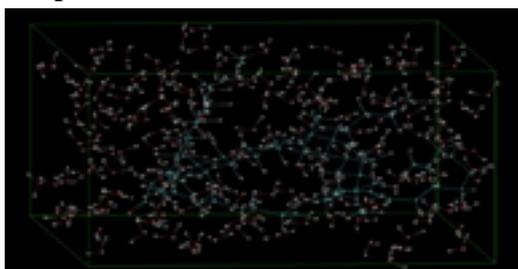


Рисунок 8. Макрогол в комплексе с витамином D₃
Параметры граничных условий:
X = 20Å Y = 13Å Z = 30Å
Количество молекул растворителя 258

Далее проводили вычисление молекулярной динамики для каждого комплекса. В процессе моделирования была применена имитация отжига. Параметры моделирования:

начальная температура = 500К, конечная температура = 298К, шаг температуры = 1К, время моделирования = 1000 пс, шаг моделирования = 0,001 пс.

В результате моделирования было определено, что каждые из мономеров способны образовывать комплексы с витамином D₃ в водной среде, но для выявления образования наибольшего числа водородных связей для каждого комплекса, исследование продолжили с использованием программы ORCA 4.1. Оптимизация геометрии молекул полимеров и витамина D₃ производилась методом теории функционала плотности (UB3LYP) с базисными функциями 3–21G*. Колебательный анализ и расчет энергии Гиббса производились при помощи теории функционала плотности (UB3LYP) с использованием набора базисных функций 6–311G**.

Таблица 1 – Рассчитанные энергии Гиббса образования комплексов витамина D₃ с полимерами

Комплексы с витамином D ₃	Энергия Гиббса, кДж/моль
2-гидрокси-β-циклодекстрин	-5353,65
альгинатнатрия	-4966,88
этиллцеллюлоза	-2776,11
натрий карбоксиметилцеллюлоза	- 1987,63
поливинилпирролидон	-1180,90
макрогол	-392,88
пектин	-18,966

Из результатов видно, что наименьшее количество водородных связей и, соответственно, прочность комплекса меньше в системах витамина D₃ с пектином, макроголом, поливинилпирролидоном и натрий карбоксиметилцеллюлозой, а наибольшее – с 2-гидрокси-β-циклодекстрин, альгинатом натрия и этилцеллюлозой.

2. Разработка экспериментальной модели и получение лабораторных образцов нанокапсул

Основная задача планируемого эксперимента заключается в разработке технологии получения нанокапсул, поэтому первый этап исследования посвящен созданию наноэмульсии и анализу ее пространственных (размерных) характеристик, а также устойчивости и стабильности. На втором этапе исследования предполагается обработка наноэмульсии лиофильной сушкой и получение собственно нанокапсул.

В результате научно-информационного поиска изготовление нанокапсул проводили высокоэффективным физическим методом – как наиболее оптимальным.

На первом этапе разработаны состав и технология получения модельных образцов наноэмульсий. Для получения микрокапсул методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях необходимо наличие двух фаз – гидрофильной и гидрофобной. При подборе состава расплава – будущей оболочки нанокапсул изучены следующие ингредиенты: воск эмульсионный, воск микрокристаллический, воск пчелиный, камедь ипектин в различных соотношениях по отношению к масляной фазе. В качестве дисперсионной среды выбрана вода очищенная, так как для получения эмульсии «масло/вода» необходимо наличие гидрофильной диспергируемой жидкости.

Таблица 2 – Составы модельных образцов наноэмульсий

Состав/шифр	1.05.07	2.05.07	3.05.07	4.05.07	5.05.07	6.05.07
Витамин D ₃ (концентрат)	5	5	5	5	5	5
Коллифор HS15	3				10	
Гидроксипропил-β-циклодекстрин		3				
Камедь					1	
Твин-80	3	1		2	3	3
Воскэмульсионный		2		2		
Воск микрокристаллический			3			
Пектин						5
Воск пчелиный			5			
Водыочищенной	до 100%					

Технология получения масляного концентрата витамина D₃:

В химический стакан, закрытый фольгой, в токе азота внесли 86,5 г C8/C10 триглицерида и 1 г витамина E (токоферола ацетат в масле рафинированном подсолнечном). При перемешивании без нагрева и в токе азота добавили 12,5 г витамина D₃ (40 млн. МЕ/г). Перемешивали в токе азота до полного растворения. В токе азота перенесли в банку темного стекла, предварительно продув азотом. Перед закрытием банки произвели дополнительную продувку азотом в течение 2 минут.

Технология получения нанокapsул заключается в следующем: первым в колбу добавляли масляный концентрат витамина D₃ заданное количество, потом последовательно все ингредиенты в прописанных количествах. Последним добавляли воду очищенную, подогретую до 50°C. Все перемешивали палочкой.

Далее полученные эмульсии подвергали воздействию ультразвука на установке ИКА Т 18 digital ULTRA-TURRAX, режим 2000 об/мин, продолжительность 5 минут.

Образцы в течение месяца хранили в холодильнике, наблюдали устойчивость и стабильность. Образцы под шифрами 3.05.07; 4.05.07; 6.05.07 оказались неустойчивыми и были исключены из дальнейшего плана эксперимента.

В стабильных образцах (1.05.07; 2.05.07; 5.05.07) определяли размер частиц методом фотонно-корреляционной спектроскопии на установке *PhotocorComplex* (производство ООО «Антекс-97», Россия). Компьютерную обработку данных осуществляли с применением программного обеспечения *DynaLS*. Перед исследованием каждый образец был разбавлен в 50 раз бидистиллированной водой.

В результате проведенного эксперимента по выбору состава и технологии нанокapsул были получены результаты, из которых выбран оптимальный состав из пяти изученных модельных образцов наноэмульсий. Предварительные исследования доказывают, что система 2.05.07 является наиболее устойчивой и в ней наблюдается наименьший диаметр наночастиц (580нм). Дальнейшие исследования, направленные на повышение устойчивости системы и уменьшение частиц-нанокapsул, будут проводиться с этим составом, с изменением режимов воздействия.

Образец подвергают воздействию 3 различных режимов:

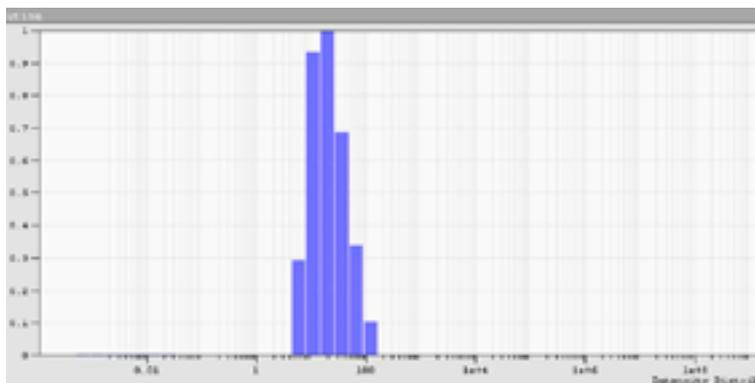
- 1) магнитная мешалка с подогревом MR Hei-Standard (Heldolph Instruments, Germany), при температуре подогрева 60°C и режиме 1500/мин в течение 5 минут;
- 2) центрифуга – Highspeedcentrifuge (MECHANIKA PRECYZYJNA, Poland) 5000 об/мин, время экспозиции 5 минут;
- 3) ванна ультразвуковая УЗВ-7/100-МП-РЭЛТЕК УХЛ 4 ТУ 3444–005–26285789–2006, время экспозиции 5 минут.

Полученную наноэмульсию сушат на лиофильной сушилке Zirbus VaCo2 при следующих условиях:

На первом этапе сублимационной сушки образцы наноэмульсии охлаждают до температуры (–60°C) и в открытой таре помещают в рабочую камеру устройства на 2 часа. Рабочая камера лиофильной сушки соединяется с низкотемпературным конденсором.

На втором этапе сушки с помощью создания высокого вакуума происходит удаление льда растворителя из замороженного образца. За счет разности парциального давления паров воды происходит перемораживание воды в конденсоре, т. е. вода из замороженного раствора, минуя жидкое состояние, намораживается на змеевике конденсора. Процесс удаления остаточной влаги занимал 1,5 часа. На выходе имеем аморфный порошок светло кремового оттенка, представляющий собой взвесь нанокapsул.

Гистограммы распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемых образцах представлены на рисунке 9,10,11 соответственно.



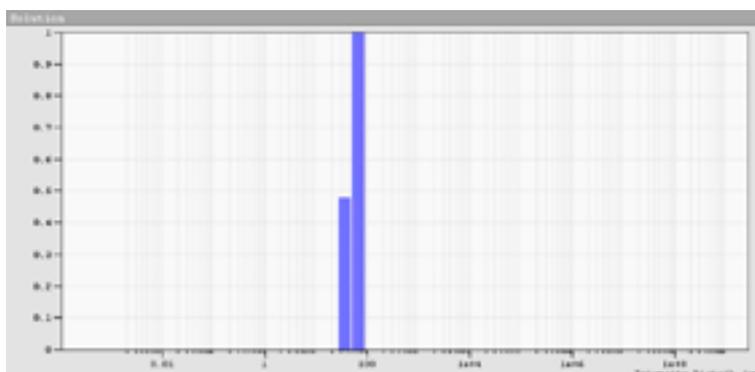
PeakNum	Area	Mean	Position	STD
1	1.000	27.64	20.09	25.09

**Примечание:*

- 1 Mean – средний гидродинамический радиус;
- 2 Position – положение самого интенсивного пика на гистограмме;
- 3 STD – погрешность.

Рисунок 9. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после перемешивания в магнитной мешалке с подогревом MR Hei-Standard (HeldolphInstruments, Germany), время экспозиции 5 мин

Из рисунка 9 следует, что с использованием магнитной мешалки с подогревом MR Hei-Standard для перемешивания можно получить нанокapsулы с диаметром 55,28 нм.



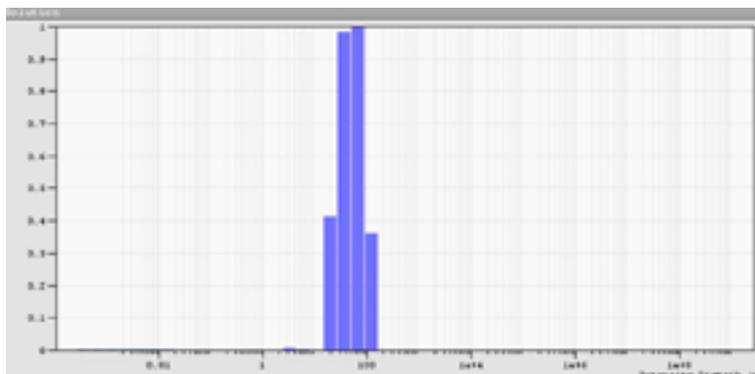
PeakNum	Area	Mean	Position	STD
1	1.000	57.67	67.62	17.55

**Примечание:*

- 1 Mean – средний гидродинамический радиус;
- 2 Position – положение самого интенсивного пика на гистограмме;
- 3 STD – погрешность.

Рисунок 10. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после центрифугирования - Highspeedcentrifuge (МЕХАНИКА PRECYZYJNA, Poland) 5000 об/мин, время экспозиции 5 минут

Согласно гистограмме из рисунка 10 нанокapsулы с диаметром 115,34 нм получают после центрифугирования при 5000 об/мин в течение 5 минут.



PeakNum	Area	Mean	Position	STD
1	1.000	56.61	67.47	33.08

**Примечание:*

- 1 Mean – средний гидродинамический радиус;
- 2 Position – положение самого интенсивного пика на гистограмме;
- 3 STD – погрешность.

Рисунок 11. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после озвучивания ультразвуком в ультразвуковой ванне УЗВ-7/100-МП-РЭЛТЕК УХЛ 4 ТУ 3444-005-26285789-2006, время экспозиции 5 минут

Рисунок 11 свидетельствует об образовании нанокapsул с диаметром 113,22 нм после озвучивания ультразвуком в ультразвуковой ванне в течение 5 минут.

Форму нанокapsул определяли на электронном сканирующем микроскопе «QUANTA FEG 650». Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) является одним из наиболее широко используемых методов для диагностики наноматериалов и наноструктур. Предел разрешения сканирующего электронного микроскопа приближается к нескольким нанометрам, а увеличение легко варьируется от ~10 до более 300000.

Принцип работы СЭМ «QUANTA FEG 650»: пучок электронов с энергией фокусируется на поверхности образца в очень маленькое пятно диаметром примерно 5 нм, которое сканирует поверхность с помощью системы отклоняющих катушек. При столкновении электроны проникают внутрь поверхности и приводят к эмиссии электронов и фотонов из образца. После попадания эмитированных электронов в катодно-лучевую трубку в ней формируются СЭМ-изображение, представленное на рисунке 12.

Анализ проводили по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» ГФ XIV издания, согласно которой наночастицы представляют собой микросферы с эквивалентным диаметром равным от 1 до 5 нм. Поверхность частиц – шероховатая, частицы непрозрачные и без каких-либо включений.

Определение процента включения витамина D в состав нанокapsул и оценка влияния на этот процесс различных технологических режимов

Одним из основных характеристик нанокapsул удовлетворяющих требованиям ФС Холекальциферол ЕФ 8.0 является оценка степени включения действующего вещества в нанокapsулы. Анализ проводили методом ВЭЖХ в среде метанола, результаты хроматографического анализа представлены в таблице 3.

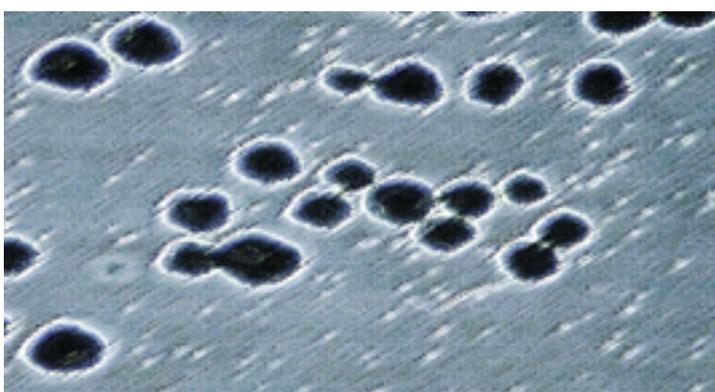


Рисунок 12. СЭМ-изображение нанокapsул витамина D

Таблица 3 – Результаты хроматографического анализа

№п/п	Время выдержки, мин	Процент включения, %
1	1,0	37,5
2	2,0	76,9
3	3,0	21,3
4	4,0	59,8
5	5,0	18,9
6	6,0	18,6

Количественное содержание витамина D₃ в анализируемом образце нанокапсул составило 76,9% при времени выдержки 2,0 минут.

Соблюдение условий перемешивания оказывает наибольшее влияние на результат исследования (более 50%). Так диаметр нанокапсул, полученных с помощью магнитной мешалки с подогревом в 2 раза меньше диаметра нанокапсул, полученных центрифугированием. Величина процента включения витамина D в нанокапсулу обратно пропорционально диаметру нанокапсулы. Количественное содержание витамина D₃ в образце нанокапсул с диаметром 115,34 нм составило 30%, что в 2,5 раза меньше уровня включения витамина D в образце нанокапсул с диаметром 55,28 нм.

5. Изучение высвобождения витамина D из нанокапсул

Важнейшим показателем, в биофармации, является фармацевтическая доступность - «тест растворимости» - показывает в количественных единицах, степень, с которой действующее вещество высвобождается (растворяется) из лекарственной формы и скорость, с которой этот процесс происходит.

Степень высвобождения витамина D из нанокапсул определяли на приборе Таблеточный анализатор PJ-3. Прибор состоящий из корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, который поддерживает температуру жидкости в пределах (37 ± 2) °С, и электромеханического устройства, который передает корзинке сигнал о возвратно-поступательном движении вертикально вдоль оси на расстоянии не менее 45 и не более 55 мм в вертикальной плоскости при частоте 27-33 цикла в 1 мин.

Для проведения испытания отбирают 3,6 г полученных нанокапсул. В каждую из 6 трубок помещают по 0,6 г порошка из нанокапсул. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью – вода очищенная, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Более 90% порошка должно полностью распадаться в течение 15 мин в соответствии с ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» - таблетки без оболочки. В результате испытания 93% анализируемого порошка было полностью растворено за 14 мин 19 сек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обоснован выбор наноструктурного носителя для приготовления оболочки нанокапсул. Прочность комплекса выше в системах витамина D₃ с 2-гидрокси-β-циклодекстрин, альгинатом натрия и этилцеллюлозой.

2. Основываясь на разработанной экспериментальной модели, получен оптимальный состав нанокапсул: масляный концентрат–5%; 2-гидрокси-β-циклодекстрин–3%; твин-80–1%; воск эмульсионный–2%; вода очищенная–до 100%. Нанокапсулы с наименьшим диаметром в 55,28 нм получают перемешиванием последовательно ультрадиспергатором ИКА Т 18 digital ULTRA-TURRAX (режим 2000 об/мин, продолжительность 5 минут) и магнитной мешалкой с подогревом MR Hei-Standard (температура подогрева 60°C, режим 1500/мин в течение 5 минут).

3. Количественное содержание витамина D₃ в анализируемом образце нанокапсул составило 76,9% при времени выдержки 2,0 минут.

4. В результате испытания 93% анализируемого порошка было растворено за 14 мин 19 сек.

Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований по созданию эффективного лекарственного средства витамина D имеют значение для практической медицины и фармации не только на уровне Российской Федерации, но и на уровне мирового практического здравоохранения.

Результаты проведенных исследований по созданию инновационного лекарственного средства витамина D₃ были представлены на многочисленных международных, всероссийских, региональных научных и научно-практических конференциях, отмеченные сертификатами, дипломами и др.

Кроме того, научно-практические результаты исследований по разработке эффективного лекарственного средства витамина D₃ для профилактики и лечения коронавирусной инфекции отражены в научных публикациях в рецензируемых журналах SCOPUS, ВАК и РИНЦ.

Научная новизна разработки инновационного лекарственного средства витамина D₃ подтверждена патентом «Способ получения нанокапсул витамина D₃».

Разработка инновационной технологии нанокапсулирования витамина D₃ с целью повышения биодоступности апробирована в производственных масштабах – получен акт внедрения (ООО «Квадрат-С», г. Москва).

В настоящее время проводятся дополнительные фармакологические исследования с целью оценки токсичности и специфической активности, которые позволят завершить внедрение разработки в промышленную фармацию и представить инновационное лекарственное средство витамина D₃ на фармацевтический рынок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жбанова, Е.В. Витамины: от истории открытия-до наших дней / Е.В. Жбанова – Мичуринск: Мичуринский государственный аграрный университет, 2009. – 231 с.
2. Прайс, К. Витамания: история нашей одержимости витаминами / К. Прайс; пер. с англ. Е.Погосян, К. Логинова. – М.: Манн, Иванов и Фербер, 2015. – 292 с.
3. Древаль, А.В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза / А.В. Древаль, Л.А. Марченкова, О.М. Лесняк // Врач. – 2008. – № 11. – С. 20–24.
4. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) // под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
5. Салухов, В. В. Костные и внескостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, В.В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 90–99.
6. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20–25.
7. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 124–129.
8. Пигарова, Е.А. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова, Т.Л. Каронова, А.В. Ильин. – М., 2015. – 75 с.
9. Пигарова, Е. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская,

Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова, Т.Л. Каронова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.

10. Мальцева, Л.И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин // Л. И. Мальцева, А.С. Полукеева, Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 26–31.

ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Далаев С. Б.

Ординатор 2 курса по специальности ортопедическая стоматология Кафедра Стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Полипептидная терапия как практика использования пептидов и их соединений в медицине не нова. Начиная с основоположника химии природных соединений – Эмиля Фишера, который впервые синтезировал полипептиды в начале XX века, до сих пор идёт разработка и использование полипептидов в медицине. Современная медицина постоянно развивается, обновляется и дополняется новыми знаниями, в том числе по данной теме. Ведь становление органической химии в нынешнем представлении произошло сравнительно недавно, что открывает огромные возможности будущего развития как данной области науки и медицины. Соответственно, это отличная возможность для продления жизни, улучшения её качества и защиты здоровья человека.

На сегодняшний день известно более 6700 полипептидов, многие из которых выполняют важные функции в организме, такие как нейrogормональные, регуляция работы эндокринной и иммунной системы, борясь с инфекционными агентами, а также управление синтезом и гибелью клеток, поддерживая равновесие между функциями роста, распределения и смертью клеток. Обладая широким фармакологическим действием и другие свойства, такие как хорошая переносимость, довольно высокая эффективность и безопасность, пептиды представляют собой позитивной основой для разработки новых и совершенствования старых терапевтических средств. Однако большинству природных пептидов свойственен ряд недостатков таких, как короткий период полураспада, а также химическая и физическая нестабильность. Данные недостатки частично или полностью могут компенсироваться синтетическими аналогами природных полипептидов.

«Основная структурная особенность полипептидов – это наличие цепей, составленных из аминокислотных остатков, связанных между собой α -амидными связями. В биохимии эти связи принято называть пептидными». Благодаря данным связям объясняются свойства данных органических соединений, а также их функции. Например, брадикинину свойственно расширение кровеносных сосудов, глюкагону – повышение уровня глюкозы в крови, а карбопенымы, являясь полипептидными антибиотиками, обладают широким противомикробным действием. Роль полипептидов в жизни человека крайне высока.

В практике челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, для восстановления дефектов, возникающих после удаление зубов, опухолей и опухолевидных образований используется большое количество биогенных и синтетических препаратов, которые в большинстве своём являются полипептидами. Препараты, способствующие восстановлению микроциркуляции и ускоряющих регенерацию костной ткани, применяются в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Например, некоторые имплантаты имеют специальное покрытие, максимально близкое по параметрам к параметрам человеческой