

ISSN 2712-7648

HEALTH, FOOD & BIOTECHNOLOGY

VOLUME 6 • ISSUE 4 • DECEMBER 2024



HFB
HEALTH, FOOD & BIOTECHNOLOGY



№ 4 – 2024

Периодичность издания – 4 номера в год

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ)

Редакция

Заведующий редакцией	—	Тихонова Елена Викторовна
Выпускающий редактор	—	Косычева Марина Александровна
Редактор по этике	—	Косычева Марина Александровна
Ответственный секретарь	—	Лаптева Елена Александровна
Медийный редактор	—	Щербакова Екатерина Олеговна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ №ФС77-72959 от 25 мая 2018 г.

Адрес:

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
Тел. +7 (499) 750-01-11*6585
E-mail: hfb@mgupp.ru
Официальный сайт учредителя: mgupp.ru
Официальный сайт редакции: hfb-mgupp.com

© ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ), 2024.

№ 4 – 2024

Periodicity of publication – 4 issues per year

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian Biotechnological University» (BIOTECH University)

Editorial Team

Head of Editorial Team	—	Elena V. Tikhonova
Editor of Issue	—	Marina A. Kosycheva
Ethics Editor	—	Marina A. Kosycheva
Executive Secretary	—	Elena A. Lapteva
Social Media and Product Editor	—	Ekaterina O. Shcherbakova

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Media. The Mass Media Registration Certificate EL No FS77-72959 dated May 25, 2018.

Address::

11, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 125080
Tel. +7 (499) 750-01-11*6585
E-mail: hfb@mgupp.ru
Official web site of Founder: mgupp.ru
Official web site of the Editorial Office: hfb-mgupp.com

© FSBEI HE «Russian Biotechnological University» (BIOTECH University) , 2024.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Данильчук Татьяна Николаевна Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абдуллаева Асият Мухтаровна	Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия
Андреева Татьяна Ивановна	Институт пластмасс им. Г.С. Петрова, Россия
Бычков Алексей Леонидович	Институт химии твёрдого тела и механохимии СО РАН, Россия
Данильчук Татьяна Николаевна	Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия
Джавахян Марина Аркадьевна	Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Россия
Жилякова Елена Теодоровна	Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия
Игнар Штефан	Варшавский университет естественных наук, Польша
Игнатенко Григорий Анатольевич	Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ДНР
Кирш Ирина Анатольевна	Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия
Коврига Владислав Витальевич	ООО «Группа «Полимертепло», Россия
Корокин Михаил Викторович	Белгородский национальный исследовательский университет, Россия
Куркин Денис Владимирович	Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия
Маль Галина Сергеевна	Курский государственный медицинский университет, Россия
Налетов Андрей Васильевич	Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ДНР
Новиков Олег Олегович	Научно-образовательный ресурсный центр РУДН, Россия
Оковитый Сергей Владимирович	Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия
Присный Андрей Андреевич	Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия
Сагян Ашот Серобович	Национальная Академия наук РА, Республика Армения
Самбандам Ананадан	Национальный институт технологий, Индия
Северинов Константин Викторович	Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт», Россия
Серба Елена Михайловна	Всероссийский научно-исследовательский институт пищевой биотехнологии филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), Россия
Симонов-Емельянов Игорь Дмитриевич	Российский технологический университет МИРЭА, Россия
Фриас Йезус	Дублинский технологический институт, Ирландия
Цыганова Татьяна Борисовна	Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия
Чалых Татьяна Ивановна	Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Россия
Щетинин Михаил Павлович	Международная промышленная академия, Россия

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF**Tatyana N. Danilchuk**

Russian Biotechnological University (BIOTECH University)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD**Asiyat M. Abdullaeva**

Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Russia

Tatyana I. Andreeva

G.S. Petrov Scientific Research Institute of Plastics, Russia

Aleksey L. Bychkov

Institute of Solid-State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Russia

Tatyana N. Danilchuk

Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Russia

Marina A. Dzhevakhyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

Elena T. Zhilyakova

Belgorod State University, Russia

Jesus Frias

Dublin Institute of Technology, Ireland

Stefan Ignar

Warsaw University of Life and Sciences, Poland

Grigory A. Ignatenko

Donetsk National Medical University, DPR

Irina A. Kirsh

Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Russia

Mikhail V. Korokin

Belgorod State University, Russia

Vladislav V. Kovriga

Polymerteplo Group, Russia

Denis V. Kurkin

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

Galina S. Mal

Kursk State Medical University, Russia

Andrey V. Nalyotov

Donetsk National Medical University, DPR

Oleg O. Novikov

RUDN University Shared Research and Educational Centre, Russia

Sergey V. Okovityi

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Russia

Andrey A. Prisnyi

Belgorod State University, Russia

Ashot S. Saghyan

National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Armenia

Anandan Sambandam

National Institute of Technology of Tiruchirappalli, India

Elena M. SerbaAll-Russian Research Institute of Food Biotechnology, Federal Research **Center for Nutrition**, Biotechnology and Food Safety, Russia**Konstantin V. Severinov**

Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Russia

Igor D. Simonov-Emelyanov

MIREA-Russian Technological University, Russia

Mikhail P. Schetinin

International Industrial Academy, Russia

Tatyana I. Tchalykh

Russian University of Economics named after G. V. Plekhanov, Russia

Tatyana B. Tsyganova

Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Russia

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКТОРСКАЯ СТАТЬЯ

Е.В. Тихонова, М.А. Косычева
Политика журнала в отношении доступности данных: вызовы и возможности 6

ЗДОРОВЬЕ

М.А. Мищенко, Е.С. Мищенко, Н.Г. Мищенко
Исследование по оценке эффективности влияния коллоидных фитоформул
«ЭД Медицин» на состояние сосудов
и сосудистый кровоток 21

Д.И. Поздняков
Влияние производного халкона на изменение NOX4-зависимого митохондриального биогенеза
мозговой ткани у крыс с фокальной ишемией головного мозга 36

ПИТАНИЕ

О.Е. Бакуменко, М.В. Малецкий
Обоснование выбора сырья для создания специализированного питания для людей
с дисфагией методом 3D печати 45

БИОТЕХНОЛОГИИ

В.Н. Голубев, Т.Б. Цыганова
Пектиновые полисахариды —полифункциональные ингредиенты пищевых и биомедицинских систем 57

Д.А. Шахова, М.С. Каночкина
Перспективы и особенности применения метода турбидиметрического анализа для определения
антимикробной активности пептидов и антибиотиков гликопептидного ряда
(систематический обзор предметного поля) 73

CONTENTS

EDITORIAL

Elena V. Tikhonova, Marina A. Kosycheva
Journal Data Accessibility Policies: Challenges and Opportunities..... 7

HEALTH

Maxim A. Mishchenko, Elena S. Mishchenko, Natalia G. Mishchenko
A Study to Assess the Effectiveness of the Influence of Colloidal Phytoformulas
"AD Medicine" on the State of Blood Vessels and Vascular Blood Flow..... 22

Dmitry I. Pozdnyakov
Effect of Chalcone Derivative on Changes in Nox4-Dependent Mitochondrial Biogenesis of Brain Tissue
in Rats with Focal Cerebral Ischemia..... 37

FOOD

Olesya E. Bakumenko, Maxim V. Maletskiy
Justification of the Choice of Raw Materials for the Creation of Specialized Nutrition for People with Dysphagia Using 3D
Printing 46

BIOTECHNOLOGY

Vladimir N. Golubev, Tatyana B. Tsyganova
Pectic Polysaccharides – Multifunctional Ingredients of Food and Biomedical Systems..... 58

Daria A. Shakhova, Maria S. Kanochkina
Prospects and Features of the Turbidimetric Analysis Method for Determining the Antimicrobial Activity
of Peptides and Antibiotics of the Glycopeptide Series (Systematic Scoping Review) 74

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s251>

Политика журнала в отношении доступности данных: вызовы и возможности

Е.В. Тихонова, М.А. Косычева

Российский государственный
геологоразведочный университет
имени Серго Орджоникидзе (МГРИ),
Москва, Россия

Корреспонденция:

Тихонова Елена Викторовна,
Российский государственный
геологоразведочный университет
имени Серго Орджоникидзе (МГРИ),
117485, Россия, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 23
E-mail: tikhonovaev@mgru.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают об отсутствии
конфликта интересов.

Поступила: 15.11.2024

Поступила после
рецензирования: 17.12.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение: Политики открытости данных, такие как политика ссылок на данные (Linking Data Policy) и политика обмена данными (Sharing Data Policy), являются важным инструментом в продвижении принципов открытой науки. Они способствуют повышению прозрачности, воспроизводимости и доступности научных данных, что особенно актуально в условиях растущего интереса к открытой науке и необходимости решения глобальных вызовов.

Цель: Провести анализ политик открытости данных, выявить их преимущества и вызовы, а также разработать рекомендации по их внедрению.

Материалы и методы: Исследование основывалось на анализе редакционных политик и руководств для авторов ведущих журналов, а также на изучении принципов FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable/ находимые, доступные, совместимые, повторно используемые). Были рассмотрены примеры успешного внедрения политик открытости данных, а также выявлены основные вызовы, связанные с их реализацией.

Результаты: Политики открытости данных способствуют повышению прозрачности и воспроизводимости исследований, ускоряют научные открытия и укрепляют доверие к научным результатам. Однако их внедрение сталкивается с рядом вызовов, включая отсутствие навыков у исследователей, проблемы конфиденциальности данных и необходимость значительных ресурсов. На основе анализа были разработаны рекомендации по внедрению таких политик, включая разработку руководств для авторов, выбор репозитория, интеграцию с системами подачи статей и обучение авторов.

Выводы: Внедрение политик ссылок на данные (Linking Data Policy) и обмена данными (Sharing Data Policy) является важным шагом в направлении открытой науки, но требует тщательной проработки и учета различных аспектов. Преимущества таких политик очевидны, однако их реализация сталкивается с рядом вызовов. Для успешного внедрения необходимо проводить обучение авторов, сотрудничать с репозиториями, разрабатывать стандарты и предоставлять поддержку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

открытая наука; политики открытости данных; Linking Data Policy; Sharing Data Policy; принципы FAIR; репозитории; прозрачность; воспроизводимость; научные журналы; обучение авторов



Для цитирования: Тихонова, Е.В., & Косычева, М.А.(2024). Политика журнала в отношении доступности данных: вызовы и возможности. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 6-20. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s251>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s251>

Journal Data Accessibility Policies: Challenges and Opportunities

Elena V. Tikhonova, Marina A. Kosycheva

Sergo Ordzhonikidze Russian State
University for Geological Prospecting
(MGRI), Moscow, Russia

Correspondence:

Elena V. Tikhonova,
Sergo Ordzhonikidze Russian State
University for Geological Prospecting
(MGRI), 23, Miklouho-Maclay
St., Moscow, 117997, Russia
E-mail: tikhonovaev@mgri.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 15.12.2024

Received in revised form: 29.12.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction: Data openness policies, such as the Linking Data Policy and Sharing Data Policy, are essential tools for promoting the principles of open science. They enhance the transparency, reproducibility, and accessibility of scientific data, which is particularly relevant in the context of growing interest in open science and the need to address global challenges.

Purpose: To analyze data openness policies, identify their advantages and challenges, and develop recommendations for their implementation.

Materials and Methods: The study was based on an analysis of editorial policies and author guidelines from leading journals, as well as the principles of FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). Examples of successful implementation of data openness policies were reviewed, and key challenges associated with their adoption were identified.

Results: Data openness policies enhance the transparency and reproducibility of research, accelerate scientific discoveries, and strengthen trust in scientific results. However, their implementation faces several challenges, including a lack of skills among researchers, data confidentiality issues, and the need for significant resources. Based on the analysis, recommendations for implementing such policies were developed, including the creation of author guidelines, the selection of repositories, integration with manuscript submission systems, and researcher training.

Conclusion: The adoption of Linking Data Policy and Sharing Data Policy represents an important step toward open science but requires careful planning and consideration of various aspects. While the benefits of these policies are evident, their implementation involves significant challenges. Successful adoption necessitates providing training for researchers, collaborating with repositories, developing standards, and offering adequate support.

KEYWORDS

open science; data openness policies; Linking Data Policy; Sharing Data Policy; FAIR principles; repositories; transparency; reproducibility; scientific journals; researcher training



To cite: Tikhonova, E.V., & Kosycheva, M. A. (2024). Journal data accessibility policies: Challenges and opportunities. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 6-20. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s251>

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современной научной коммуникации прозрачность и открытость данных становятся ключевыми требованиями к публикациям (Prager et al., 2019). Прозрачная политика в отношении исходных данных играет важную роль в обеспечении воспроизводимости и доверия к научным исследованиям (Nosek et al., 2015). Проблемы с воспроизводимостью и прозрачностью уже давно привлекают внимание исследователей и научных сообществ. Например, исследования Kim (2019) и Goodman et al. (2016) свидетельствуют, что значительный процент публикаций оказывается невоспроизводимым, что наносит ущерб как репутации научных журналов, так и научному прогрессу в целом.

Принципы прозрачности и лучшие практики, предложенные COPE (Committee on Publication Ethics)¹, OASPA (Open Access Scholarly Publishing Association)², WAME (World Association of Medical Editors)³ и DOAJ (Directory of Open Access Journals)⁴, создают стандарты, которые способствуют улучшению качества и доступности научных данных. Однако, несмотря на эти инициативы, реализация политики прозрачности сталкивается с многочисленными препятствиями. Одним из наиболее значимых является нехватка ресурсов, особенно в регионах с ограниченными финансовыми и техническими возможностями, где издательства и журналы не могут обеспечить должный уровень инфраструктуры для хранения и обмена данными (Weiss et al., 2023). Другим барьером является несогласованность стандартов, которая приводит к различиям в требованиях к прозрачности между научными дисциплинами и издательствами, что затрудняет унифицированное внедрение принципов (Choi et al., 2019). Кроме того, правовые установления, такие как защита данных и авторские права, нередко ограничивают возможности открытого доступа к данным, что требует дополнительных усилий для соблюдения как юридических, так и этических норм (Razlan et al., 2024).

Наряду с этим, концепция открытой науки, охватывающая такие аспекты, как предрегистрация исследований, публикация препринтов и доступ к репозиториям данных, активно меняет ландшафт научного издательства. Предрегистрация исследований, которая включает регистрацию методологии и ожидаемых результатов на ран-

них этапах исследования, снижает риск предвзятости и способствует большей достоверности научных данных (Razlan et al., 2024). Публикация препринтов позволяет авторам делиться результатами еще до завершения процесса рецензирования, что ускоряет распространение знания и стимулирует раннюю обратную связь от научного сообщества. Репозитории данных, такие как Zenodo⁵, OSF⁶ и Dryad⁷, обеспечивают долгосрочное хранение, доступность и воспроизводимость данных, предоставляя исследователям платформы для совместного использования и повторного анализа. Примеры успешных инициатив, таких как Malaysian Open Science Platform (MOSP), демонстрируют потенциал национальных стратегий в улучшении прозрачности и воспроизводимости исследований. MOSP способствует трансформации данных в общественное достояние, обеспечивая их доступность для широкого круга заинтересованных сторон и интеграцию принципов открытой науки в национальную научную политику (Razlan et al., 2024).

Открытый доступ к данным — это не просто тренд, а фундаментальный принцип, который способствует прогрессу науки. Как отмечают Tenopir et al. (2011), обмен данными позволяет ускорить научные открытия, минимизировать дублирование исследований и повысить качество анализа данных. Журналы, такие как *Nature* и *Science*, уже внедрили строгие требования к публикации данных, что стало важным шагом в укреплении научной этики.

Цель данной статьи заключается в том, чтобы предложить образцы формулирования политики по доступу к данным (linking and sharing data policy), дать комментарии по ее внедрению и описать основные вызовы, с которыми сталкиваются журналы и исследовательские сообщества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ политик по работе с открытыми данными

Для изучения политик были проанализированы редакционные политики и руководства для авторов ведущих научных журналов, включая *PLOS ONE*, *Nature*, *Science*

¹ Комитет по публикационной этике (Committee on Publication Ethics, COPE). <https://publicationethics.org/>

² Ассоциация научных издателей открытого доступа (Open Access Scholarly Publishing Association, OASPA). <https://www.oaspa.org/>

³ Всемирная ассоциация редакторов медицинских журналов (World Association of Medical Editors, WAME). <https://www.wame.org/>

⁴ Директория журналов открытого доступа (Directory of Open Access Journals, DOAJ). <https://doaj.org/>

⁵ Zenodo. <https://zenodo.org/>

⁶ OSF. <https://osf.io/>

⁷ Dryad. <https://datadryad.org/stash>

и *Scientific Data*. Основное внимание уделялось следующим аспектам:

1. Требования к публикации данных (например, обязательная загрузка данных или предоставление ссылок).
2. Рекомендуемые репозитории (например, Dryad, Figshare, Zenodo).
3. Требования к форматам данных и метаданным.
4. Процедуры проверки данных перед публикацией.
5. Поддержка авторов (например, руководства, вебинары, техническая помощь).

Источники информации включали официальные сайты журналов, публикации о политиках открытости данных и отчеты организаций, таких как GO FAIR⁸ и DataCite⁹.

Изучение принципов FAIR

Для понимания требований к управлению научными данными был проведен анализ принципов FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable/ находимые, доступные, совместимые, повторно используемые), предложенных Wilkinson et al. (2016). Изучались следующие аспекты:

1. Как принципы FAIR применяются в практике научных журналов.
2. Примеры успешной реализации принципов FAIR в репозиториях, таких как Dryad, Figshare и Zenodo.
3. Проблемы, связанные с внедрением принципов FAIR, и пути их решения.

Сбор данных о вызовах и возможностях

Для выявления основных вызовов и возможностей, связанных с внедрением политик открытых данных, были проанализированы научные статьи, посвященные проблемам открытых данных; отчеты организаций, таких как GO FAIR и DataCite; опыт журналов, которые уже внедрились политики открытости данных (например, *PLOS ONE*, *Nature*, *Science*).

Разработка рекомендаций

На основе анализа существующих практик и выявленных проблем были разработаны рекомендации по внедрению политик ссылок на данные (Linking Data Policy) и обмена данными (Sharing Data Policy).

Примеры из реальных журналов

Для иллюстрации успешного внедрения политик открытости данных были использованы примеры из следующих журналов: *PLOS ONE*, *Nature*, *Scientific Data*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инициатива FAIR

Одним из наиболее успешных примеров реализации политики открытости данных является инициатива FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable / находимые, доступные, совместимые, повторно используемые). Эта инициатива, представленная в 2016 году группой ученых под руководством Wilkinson (Wilkinson et al., 2016), предлагает набор принципов, которые направлены на улучшение управления научными данными и обеспечение их долгосрочной доступности. Принципы FAIR стали фундаментом для многих политик в области открытой науки и управления данными, получив широкое признание в научном сообществе.

Эти требования не только повышают качество публикуемых исследований, но и способствуют развитию открытой науки, делая данные доступными для широкого круга исследователей. Инициатива FAIR фокусируется на четырех ключевых аспектах: данные должны быть находимыми (с использованием уникальных идентификаторов и метаданных), доступными (через стандартные протоколы и устойчивые репозитории), совместимыми (с использованием стандартных форматов и словарей) и повторно используемыми (с четким описанием методов и лицензий) (Wilkinson et al., 2016).

Findable (Находимые)

Данные должны быть легко находимыми как для людей, так и для машин. Это достигается за счёт использования уникальных идентификаторов и метаданных, описывающих содержание данных. Присвоение данным уникальных и устойчивых идентификаторов, таких как DOI или Handle, позволяет эффективно управлять ими и обеспечивать их доступность в долгосрочной перспективе. Метаданные, включающие информацию о методах, авторах и контексте данных, делают наборы данных понятными и полезными. Примером реализации является репозиторий Dryad, который автоматически присваивает DOI и добавляет метаданные, такие как название, ключевые слова и описание методов.

⁸ GO FAIR. <https://www.go-fair.org/>

⁹ DataCite. <https://datacite.org/>

Эти данные становятся доступными для поиска через платформы, такие как DataCite и Google Dataset Search.

Accessible (Доступные)

Данные должны быть доступны для загрузки и использования, даже если доступ ограничен по этическим или юридическим причинам. Это включает обеспечение долгосрочной доступности данных через устойчивые репозитории и использование стандартных протоколов для доступа, таких как HTTP или FTP. Кроме того, важно указать условия доступа, например, открытый доступ или доступ по запросу. Репозиторий Zenodo является ярким примером платформы, предоставляющей данные через стандартные веб-протоколы. Если данные содержат конфиденциальную информацию, доступ может быть ограничен, но метаданные остаются открытыми для поиска.

Interoperable (Совместимые)

Данные должны быть совместимы с другими наборами данных и инструментами, что позволяет их интегрировать и анализировать совместно. Совместимость достигается за счет использования стандартных форматов данных, таких как CSV, JSON или HDF5, а также контролируемых словарей и онтологий, например, Dublin Core или Schema.org. Например, исследователь может опубликовать данные о геномных последовательностях в формате FASTA с использованием терминов из онтологии Gene Ontology (GO). Такой подход обеспечивает интеграцию с другими наборами данных и упрощает совместный анализ.

Reusable (Повторно используемые)

Данные должны быть достаточно хорошо описаны, чтобы их можно было повторно использовать в новых исследованиях: предоставлено подробное описание методов сбора и обработки данных, а также указана лицензия, разрешающая повторное использование (например, CC BY¹⁰ или CC0¹¹). Примером может служить публикация клинических данных с подробным описанием протоколов исследования и лицензией CC BY, что позволяет другим ученым использовать эти данные для метаанализа.

Значение инициативы FAIR для науки

Инициатива FAIR стала важным шагом в продвижении открытой науки и улучшении управления данными. Принципы FAIR поддерживаются ведущими научными организациями, такими как Европейская комиссия, NIH (Национальные институты здоровья США) и Wellcome Trust¹². Журналы, включая *Nature*, *Science* и *PLOS ONE*, интегрировали требования FAIR в свои политики, способствуя повышению прозрачности и воспроизводимости исследований. Среди ключевых преимуществ FAIR можно выделить:

- (1) Ускорение научных открытий за счет обмена данными.
- (2) Повышение доверия к научным результатам.
- (3) Упрощение интеграции данных из разных источников.
- (4) Снижение дублирования исследований.

Примеры реализации FAIR

Репозиторий Dryad автоматически присваивает данным DOI и обеспечивает их соответствие принципам FAIR. Данные сопровождаются метаданными, включающими информацию о методах и авторах.

Платформа Zenodo поддерживает загрузку данных в различных форматах и предоставляет метаданные, совместимые с Dublin Core. Данные доступны через стандартные протоколы.

Европейская инфраструктура ELIXIR разработала инструменты и руководства для реализации принципов FAIR в биомедицинских исследованиях.

Вызовы внедрения FAIR

Несмотря на значительные преимущества, внедрение принципов FAIR связано с рядом вызовов. Одним из главных препятствий являются технические барьеры. Многие исследователи сталкиваются с нехваткой навыков и знаний, необходимых для подготовки данных в соответствии с требованиями FAIR (умение использовать стандарты для метаданных, выбирать подходящие форматы данных и следовать принципам совместимости).

Другим вызовом являются ресурсы, так как подготовка и хранение данных требуют значительных финансовых и временных затрат. Для небольших организаций и проектов финансовый аспект может стать серьезным пре-

¹⁰ Описание лицензии CC BY. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>

¹¹ Описание лицензии CC0. <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ru>

¹² Wellcome Trust. <https://wellcome.org/>

пятствием, особенно при отсутствии внешнего финансирования. Кроме того, долгосрочное хранение данных в устойчивых репозиториях требует как технической, так и финансовой поддержки.

Важной проблемой остается и конфиденциальность данных. В областях, таких как медицина, исследователи часто работают с чувствительной информацией, которая требует надежных мер защиты (анонимизация данных, разработка дополнительных условий доступа и соблюдение требований законодательства).

Отсутствие единых стандартов для метаданных и форматов данных также создает трудности при интеграции и совместном использовании данных. Различные дисциплины и регионы используют свои собственные подходы, что затрудняет их согласование. Необходима разработка универсальных руководств и стандартов, которые будут поддерживаться на международном уровне.

Эти вызовы подчеркивают необходимость скоординированных усилий со стороны исследователей, издателей, инфраструктурных организаций и финансирующих учреждений. Успешное внедрение принципов FAIR требует обучения исследователей, выделения ресурсов и разработки стандартов, которые обеспечат эффективное управление научными данными.

Различия между политиками ссылок на данные (Linking Data Policy) и обмена данными (Sharing Data Policy)

Политики связывания с данными и обмена данными представляют собой различные подходы к обеспечению доступности данных в научных публикациях, направленные на повышение прозрачности и воспроизводимости исследований.

Linking Data Policy (политика ссылок на данные)

Политика ссылок на данные предполагает, что авторы указывают ссылки на данные, которые уже находятся в открытом доступе в сторонних репозиториях. Эта политика не требует от авторов загрузки данных непосредственно в журнал, но обязывает их указывать, (1) где данные могут быть найдены (на специализированных платформах, таких как Zenodo, Figshare или

Dryad), (2) предоставлять их уникальные идентификаторы, например DOI, в самой публикации. Такой подход обеспечивает централизованное управление данными, так как репозитории поддерживают долгосрочное хранение и соответствуют стандартам открытого доступа. Кроме того, политика ссылок на данные удобна для авторов, так как им не требуется загружать большие объемы данных непосредственно в журнал. Еще одним преимуществом является возможность обновления данных в репозитории без необходимости вносить изменения в опубликованную статью. Примером успешной реализации политики ссылок на данные является журнал *PLOS ONE*, который требует, чтобы все данные, подтверждающие результаты исследования, были доступны через ссылки на репозитории¹³.

Sharing Data Policy (политика обмена данными)

Политика обмена данными требует, чтобы авторы загружали данные непосредственно в журнал или в связанные с ним репозитории. Эта политика часто предполагает более строгий контроль со стороны журнала за качеством и доступностью данных. Такой подход позволяет интегрировать данные в основное содержание статьи, что облегчает доступ к ним для читателей. Данная политика обеспечивает централизованное хранение данных, что упрощает доступ для читателей, позволяет журналам контролировать соответствие данных стандартам качества и способствует более строгому соблюдению принципов открытости. Однако данный подход требует значительных технических ресурсов со стороны журнала, так как необходимо обеспечить хранение больших объемов данных.

Примеры политик в журналах:

*Nature*¹⁴: все данные, необходимые для проверки выводов статьи, должны быть предоставлены в рамках публикации или через утвержденные репозитории. *Nature* предоставляет авторам возможность загружать данные в виде дополнительных материалов, доступных вместе с публикацией.

*Science*¹⁵: авторы обязаны загрузить данные в репозиторий журнала или предоставить обоснование для ограниченного доступа.

¹³ PLOS Data Availability Statement. <https://journals.plos.org/plosone/s/data-availability>

¹⁴ Reporting standards and availability of data, materials, code and protocols. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/reporting-standards>

¹⁵ Research standards. <https://www.science.org/content/page/science-journals-editorial-policies#research-standards>

Отличительные особенности

Основное различие между двумя подходами заключается в степени интеграции данных с публикацией. Политика ссылок на данные (Linking Data Policy) позволяет размещать данные на внешних специализированных платформах, что особенно полезно для крупных наборов данных, которые могут быть неудобны для хранения в журнале. Политика обмена данными (Sharing Data Policy), напротив, обеспечивает полную интеграцию данных с публикацией, что удобно для небольших наборов данных. Выбор подхода зависит от технических возможностей журнала, финансовых ресурсов и предпочтений авторов. Оба подхода имеют свои сильные и слабые стороны, но их использование способствует развитию открытой науки и повышению доверия к результатам исследований.

Внедрение политики ссылки на данные (Linking Data Policy)

Внедрение политики ссылки на данные требует системного подхода, включающего разработку руководств для авторов, выбор подходящих репозиторий, интеграцию с системами подачи статей и обучение авторов:

(1) Разработка руководств для авторов

Цель разработки руководства — создание четких и понятных инструкций, которые помогут авторам правильно размещать данные и ссылаться на них.

Для этого необходимо:

1. Определить требования, указать, какие данные должны быть опубликованы (например, исходные данные, код, метаданные) и в каком формате.
2. Описать процесс, объяснив, как авторы могут загрузить данные в репозитории и получить постоянную ссылку (например, DOI).
3. Представить примеры и шаблоны правильно оформленных ссылок на данные и шаблоны для описания метаданных.

Например, журнал *PLOS ONE* предоставляет подробное руководство по доступности данных, включая инструкции по загрузке данных в репозитории и указанию ссылки¹⁶. Журнал *Nature* требует, чтобы авторы указывали,

где находятся данные, и предоставляет примеры корректного оформления¹⁷.

(2) Выбор репозитория

Необходимо утвердить список репозиторий, которые соответствуют принципам FAIR и подходят для хранения данных в конкретной области исследований.

Для этого необходимо:

1. Выбрать репозитории, которые поддерживают устойчивые идентификаторы (например, DOI), обеспечивают долгосрочное хранение и соответствуют принципам FAIR.
2. Утвердить список рекомендуемых репозиторий, таких как Dryad¹⁸, Figshare¹⁹, Zenodo²⁰, GeneBank (для геномных данных) или ICPSR (для социальных наук).
3. Убедиться, что выбранные репозитории интегрированы с системами подачи статей журнала.

(3) Интеграция с системами подачи статей

Требуется внедрения функционала, который позволяет авторам указывать ссылки на данные в процессе подачи статьи. Для этого необходимо (1) добавить в систему подачи статей поле для указания ссылок на данные (например, DOI или URL); (2) внедрить автоматическую проверку корректности ссылок на данные (например, проверка наличия DOI); (3) обеспечить возможность автоматической загрузки метаданных из репозитория (например, через API).

Например, Springer Nature использует систему подачи статей, которая автоматически проверяет наличие ссылок на данные и их соответствие требованиям журнала²¹.

(4) Обучение авторов

Обучение авторов предоставляет им необходимые знания и навыки для соблюдения политики ссылки на данные. Обучение предполагает создание обучающих материалов (руководства, видеоуроки и шаблоны для загрузки данных и указания ссылок); проведение вебинаров, на которых авторы смогут задать вопросы и получить практические рекомендации; поддержку через FAQ: создать раздел часто задаваемых вопросов (FAQ) на сайте журнала, где авторы смогут найти ответы на типичные вопросы.

¹⁶ Ссылка на политику PLOS ONE. <https://journals.plos.org/plosone/s/data-availability>

¹⁷ Ссылка на политику Nature. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/reporting-standards>

¹⁸ Сайт Dryad. <https://datadryad.org/>

¹⁹ Сайт Figshare. <https://figshare.com/>

²⁰ Сайт Zenodo. <https://zenodo.org/>

²¹ Ссылка на руководство Springer. <https://www.springernature.com/gp/authors/research-data-policy>

Журнал *PLOS ONE* проводит регулярные вебинары по управлению данными и их публикации в репозиториях²². Figshare предоставляет обучающие материалы и руководства для авторов, включая видеоуроки по загрузке данных²³. Журнал *Scientific Data* (издательство Nature) является примером успешной реализации политики ссылки на данные²⁴.

Внедрение политики обмена данными (Sharing Data Policy)

Политика ссылки на данные требует от авторов загружать данные непосредственно в репозиторий журнала или в утвержденные сторонние репозитории. Это более строгий подход по сравнению с политикой ссылки на данные, так как журналы берут на себя ответственность за хранение и управление данными. Для внедрения этой политики необходимо:

Создание инфраструктуры

Разработка или интеграция репозитория для хранения данных, который обеспечивает долгосрочную доступность и соответствие принципам FAIR.

Определить, будет ли журнал использовать собственный репозиторий или интегрироваться с существующими платформами, такими как Dryad, Figshare или Zenodo. Если журнал создает собственный репозиторий, необходимо обеспечить его соответствие принципам FAIR, включая поддержку уникальных идентификаторов (например, DOI) и метаданных. Обеспечить возможность загрузки данных непосредственно в репозиторий в процессе подачи статьи.

Springer Nature использует собственный репозиторий Springer Nature Research Data, который интегрирован с системой подачи статей. Авторы могут загружать данные непосредственно в репозиторий²⁵.

Установление стандартов

Важно определить предпочтительные форматы данных (например, CSV для таблиц, FASTA для геномных данных, TIFF для изображений), требования к метаданным (установить стандарты для описания данных, такие как Dublin Core²⁶ или Schema.org²⁷, чтобы обеспечить совместимость с другими системами) и критерии качества (определить, какие данные считаются приемлемыми для публикации (например, отсутствие ошибок, полнота данных, наличие описания методов), чтобы обеспечить совместимость и повторное использование данных).

Журнал *Scientific Data* (издательство Nature) предоставляет подробные инструкции по форматам данных и метаданным, включая шаблоны для описания экспериментов²⁸. *PLOS ONE* требует, чтобы данные были представлены в стандартных форматах и сопровождалась метаданными, соответствующими принципам FAIR²⁹.

Контроль качества

Внедрить процедуры проверки данных перед публикацией, чтобы убедиться в их качестве и соответствии стандартам: использовать инструменты для автоматической проверки форматов данных и метаданных (например, проверка наличия обязательных полей); назначить ответственных за проверку данных (например, редакторов и рецензентов), которые могут оценить их качество и полноту; предоставить авторам возможность исправить ошибки или дополнить данные перед публикацией.

Например, Dryad автоматически проверяет загруженные данные на соответствие стандартам и предоставляет авторам отчет о проверке³⁰. Zenodo³¹ использует систему проверки метаданных, чтобы убедиться, что они соответствуют требованиям Dublin Core.

²² Ссылка на вебинары PLOS. <https://www.youtube.com/channel/UC8YehF3ubdf1HMijXfwPTag/videos>

²³ Ссылка на руководства Figshare. <https://help.figshare.com/>

²⁴ Ссылка на руководство Scientific Data. <https://www.nature.com/sdata/policies/data-policies>

²⁵ Ссылка на репозиторий Springer. <https://www.springernature.com/gp/authors/research-data-policy>

²⁶ Сайт Dublin Core. <https://www.dublincore.org/>

²⁷ Сайт Schema.org <https://schema.org/>

²⁸ Ссылка на руководство Scientific Data. <https://www.nature.com/sdata/policies/data-policies>

²⁹ Ссылка на политику PLOS ONE. <https://journals.plos.org/plosone/s/data-availability>

³⁰ Сайт Dryad. <https://datadryad.org/>

³¹ Сайт Zenodo. <https://zenodo.org/>

Поддержка авторов

Предоставить авторам инструменты и ресурсы для загрузки данных, чтобы облегчить соблюдение политики обмена данными (Sharing Data Policy): разработать подробные инструкции по загрузке данных, включая примеры и шаблоны для метаданных; создать видеоуроки, вебинары и FAQ, чтобы помочь авторам разобраться в процессе; обеспечить авторам доступ к технической поддержке, которая может помочь с загрузкой данных и решением технических проблем.

Figshare предоставляет авторам обучающие материалы, включая видеоуроки и руководства по загрузке данных³². PLOS ONE проводит регулярные вебинары по управлению данными и их публикации в репозиториях.

Рекомендации по формулированию политики обмена данными (Sharing Data Policy)

Формулировка политики обмена данными (Sharing Data Policy) должна быть однозначной, подробной и учитывать все аспекты, связанные с загрузкой, хранением и использованием данных. Ниже приведены рекомендации по созданию такой политики, а также примеры из реальных журналов.

Определение цели политики

Объясните, почему журнал требует публикации данных (например, для повышения прозрачности, воспроизводимости и доверия к исследованиям). Укажите, какие типы данных должны быть опубликованы (например, исходные данные, код, метаданные).

Пример формулировки:

«Журнал *Хранение и переработка сельхозсырья* придерживается принципов открытой науки и требует, чтобы все данные, необходимые для воспроизведения результатов исследования, были опубликованы. Это включает исходные данные, код и метаданные, которые позволяют другим исследователям проверить и повторить ваши результаты.»

Примеры: PLOS ONE³³, Nature³⁴.

Указание репозитория

Укажите список рекомендуемых репозитория, которые соответствуют принципам FAIR (например, Dryad, Figshare, Zenodo). Объясните, почему эти репозитории были выбраны (например, долгосрочное хранение, поддержка DOI, соответствие стандартам).

Пример формулировки:

«Авторы должны загружать данные в репозитории, соответствующие принципам FAIR. Мы рекомендуем использовать следующие платформы: Dryad, Figshare и Zenodo. Эти репозитории обеспечивают долгосрочное хранение данных и присваивают им уникальные идентификаторы (DOI).»

Пример: Scientific Data³⁵.

Требования к форматам данных и метаданным

Укажите предпочтительные форматы данных (например, CSV для таблиц, FASTA для геномных данных). Установите требования к метаданным, включая обязательные поля (например, описание методов, ключевые слова, лицензия).

Пример формулировки:

«Данные должны быть представлены в стандартных форматах, таких как CSV, JSON или FASTA. Метаданные должны включать описание методов, ключевые слова и информацию о лицензии. Мы рекомендуем использовать шаблоны, предоставленные репозиториями, такими как Dryad и Figshare.»

Примеры: PLOS ONE, Springer Nature³⁶.

Условия доступа и лицензирование

Укажите, какие лицензии разрешены для публикации данных (например, CC BY). Объясните, как будут обрабатываться данные с ограниченным доступом (например, конфиденциальные данные).

Пример формулировки:

«Данные должны быть опубликованы под открытой лицензией, такой как CC BY. Если данные содержат конфиденциальную информацию, авторы должны

³² Ссылка на руководства Figshare. <https://help.figshare.com/>

³³ Data Availability Policy. <https://journals.plos.org/plosone/s/data-availability>

³⁴ Data Availability Statement. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/data-availability>

³⁵ Recommended Repositories. <https://www.nature.com/sdata/policies/repositories>

³⁶ Data Submission Guidelines. <https://www.springernature.com/gp/authors/research-data-policy>

предоставить обоснование для ограниченного доступа и указать, как другие исследователи могут запросить доступ.»

Примеры: *Nature*³⁷, *Scientific Data*³⁸.

Процедуры проверки данных

Опишите, как данные будут проверяться перед публикацией (например, автоматическая проверка форматов, ручная проверка качества). Укажите, кто будет отвечать за проверку данных (например, редакторы, рецензенты).

Пример формулировки:

«Все данные проходят автоматическую проверку на соответствие стандартам форматов и метаданных. Рецензенты также проверяют качество и полноту данных перед публикацией. Авторы получают обратную связь и возможность исправить ошибки.»

Примеры: *Dryad*³⁹, *Zenodo*⁴⁰.

Поддержка авторов

Предоставьте авторам руководства, шаблоны и обучающие материалы по загрузке данных. Организуйте техническую поддержку для помощи авторам в процессе загрузки данных.

Пример формулировки:

«Мы предоставляем авторам подробные руководства и шаблоны для загрузки данных. Также доступны обучающие материалы, включая видеоролики и вебинары. Если у вас возникнут вопросы, наша техническая поддержка готова помочь.»

Примеры: *Figshare*⁴¹, *PLOS ONE*⁴².

Пример полной формулировки политики

«Журнал *Хранение и переработка сельхозсырья* придерживается принципов открытой науки и требует, чтобы все данные, необходимые для воспроизведения результатов исследования, были опубликованы. Авторы долж-

ны загружать данные в репозитории, соответствующие принципам FAIR, такие как *Dryad*, *Figshare* или *Zenodo*. Данные должны быть представлены в стандартных форматах, таких как CSV, JSON или FASTA, и сопровождаться метаданными, включая описание методов, ключевые слова и информацию о лицензии. Мы рекомендуем использовать открытые лицензии, такую как CC BY. Все данные проходят автоматическую и ручную проверку перед публикацией. Авторы получают обратную связь и возможность исправить ошибки. Мы предоставляем подробные руководства, шаблоны и техническую поддержку для помощи авторам в процессе загрузки данных.»

Рекомендации по формулированию политики ссылок на данные (Linking Data Policy)

Эта политика менее строгая, чем политика обмена данными (*Sharing Data Policy*), но также направлена на обеспечение прозрачности и воспроизводимости исследований. Ниже приведены рекомендации по формулированию такой политики, а также примеры из реальных журналов.

Четкое определение целей политики

Объясните, почему журнал требует предоставления ссылок на данные (например, для повышения прозрачности, воспроизводимости и доверия к исследованиям). Укажите, какие типы данных должны быть доступны через ссылки (например, исходные данные, код, метаданные).

Пример формулировки:

«Журнал *Хранение и переработка сельхозсырья* придерживается принципов открытой науки и требует, чтобы авторы предоставляли ссылки на данные, необходимые для воспроизведения результатов исследования. Это включает исходные данные, код и метаданные, которые позволяют другим исследователям проверить и повторить ваши результаты.»

Пример: *PLOS ONE*⁴³.

³⁷ Data Licensing. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/data-availability>

³⁸ Data Licensing. <https://www.nature.com/sdata/policies/data-policies>

³⁹ Data Review Process. <https://datadryad.org/stash/terms>

⁴⁰ Data Quality Assurance. <https://support.zenodo.org/help/en-gb/13-policies>

⁴¹ Author Guidelines. <https://help.figshare.com/>

⁴² Author Resources. <https://plos.org/resource/webinars/>

⁴³ Data Availability Policy. <https://currents.plos.org/treeoflife/author-guide/>

Указание репозиторийев

Укажите список рекомендуемых репозиторийев, которые соответствуют принципам FAIR (например, Dryad, Figshare, Zenodo). Объясните, почему эти репозитории были выбраны (например, долгосрочное хранение, поддержка DOI, соответствие стандартам).

Пример формулировки:

«Авторы должны предоставлять ссылки на данные, размещенные в репозиториях, соответствующих принципам FAIR. Мы рекомендуем использовать следующие платформы: Dryad, Figshare и Zenodo. Эти репозитории обеспечивают долгосрочное хранение данных и присваивают им уникальные идентификаторы (DOI).»

Пример: *Nature*.

Требования к ссылкам и метаданным

Укажите, что ссылки на данные должны быть постоянно действующими (например, DOI) и вести непосредственно к данным.

Установите требования к метаданным, включая обязательные поля (например, описание методов, ключевые слова, лицензия).

Пример формулировки:

«Ссылки на данные должны быть устойчивыми (например, DOI) и вести непосредственно к данным. Метаданные должны включать описание методов, ключевые слова и информацию о лицензии. Мы рекомендуем использовать шаблоны, предоставленные репозиториями, такими как Dryad и Figshare.»

Пример: Springer Nature⁴⁴.

Условия доступа и лицензирование

Укажите, какие лицензии разрешены для публикации данных (например, CC BY). Объясните, как будут обрабатываться данные с ограниченным доступом (например, конфиденциальные данные).

Пример формулировки:

«Данные должны быть опубликованы под открытой лицензией, такой как CC BY. Если данные содержат конфиденциальную информацию, авторы должны предоставить обоснование для ограниченного доступа и указать, как другие исследователи могут запросить доступ.»

Примеры: *Nature*⁴⁵, *Scientific Data*⁴⁶.

Процедуры проверки ссылок

Опишите, как ссылки на данные будут проверяться перед публикацией (например, автоматическая проверка корректности DOI, ручная проверка доступности данных). Укажите, кто будет отвечать за проверку ссылок (например, редакторы, рецензенты).

Пример формулировки:

«Все ссылки на данные проходят автоматическую проверку на корректность (например, наличие DOI). Рецензенты также проверяют доступность данных и их соответствие описанию в статье. Авторы получают обратную связь и возможность исправить ошибки.»

Примеры: Dryad⁴⁷, Zenodo⁴⁸.

Поддержка авторов

Предоставьте авторам руководства, шаблоны и обучающие материалы по загрузке данных и указанию ссылок. Организуйте техническую поддержку для помощи авторам в процессе загрузки данных.

Пример формулировки:

«Мы предоставляем авторам подробные руководства и шаблоны для загрузки данных и указания ссылок. Также доступны обучающие материалы, включая видеоуроки и вебинары. Если у вас возникнут вопросы, наша техническая поддержка готова помочь.»

Примеры: Figshare, *PLOS ONE*⁴⁹.

⁴⁴ Data Submission Guidelines. <https://www.springernature.com/gp/authors/research-data-policy>

⁴⁵ Data Licensing. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/reporting-standards>

⁴⁶ Data Licensing. <https://www.nature.com/sdata/policies/data-policies>

⁴⁷ Data Review Process. <https://datadryad.org/stash/terms>

⁴⁸ Data Quality Assurance. <https://support.zenodo.org/help/en-gb/13-policies>

⁴⁹ Author Resources. <https://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

Пример полной формулировки политики

«Журнал *Хранение и переработка сельхозсырья* придерживается принципов открытой науки и требует, чтобы авторы предоставляли ссылки на данные, необходимые для воспроизведения результатов исследования. Авторы должны использовать репозитории, соответствующие принципам FAIR, такие как Dryad, Figshare или Zenodo. Ссылки на данные должны быть устойчивыми (например, DOI) и вести непосредственно к данным. Метаданные должны включать описание методов, ключевые слова и информацию о лицензии. Мы рекомендуем использовать открытые лицензии, такие как CC BY или CC0. Все ссылки на данные проходят автоматическую и ручную проверку перед публикацией. Авторы получают обратную связь и возможность исправить ошибки. Мы предоставляем подробные руководства, шаблоны и техническую поддержку для помощи авторам в процессе загрузки данных.»

Пример формулировки совместной политики ссылок на данные и обмена данными (Linking и Sharing Data Policy)

Если журнал допускает обе политики — ссылок на данные и политика обмена данными (Linking Data Policy и Sharing Data Policy) — формулировка должна быть гибкой, чтобы авторы могли выбрать подходящий вариант, исходя из характера их данных и возможностей. Ниже приведен пример совместной формулировки, которая учитывает оба подхода:

«Журнал *Хранение и переработка сельхозсырья* придерживается принципов открытой науки и требует, чтобы все данные, необходимые для воспроизведения результатов исследования, были доступны для научного сообщества. Авторы могут выбрать один из двух вариантов: предоставить ссылки на данные, уже размещенные в открытых репозиториях (Linking Data Policy), или загрузить данные непосредственно в репозиторий журнала или утвержденный сторонний репозиторий (Sharing Data Policy).

Мы рекомендуем использовать репозитории, соответствующие принципам FAIR, такие как Dryad, Figshare, Zenodo и другие, в зависимости от области исследования. Эти платформы обеспечивают долгосрочное хранение данных, присваивают им уникальные идентификаторы (например, DOI) и поддерживают стандарты метаданных.

Данные должны быть представлены в стандартных форматах (например, CSV, JSON, FASTA) и сопрово-

ждаться метаданными, включая описание методов, ключевые слова и информацию о лицензии. Мы рекомендуем использовать открытые лицензии, такие как CC BY или CC0.

Если данные содержат конфиденциальную информацию, авторы должны предоставить обоснование для ограниченного доступа и указать, как другие исследователи могут запросить доступ. В таких случаях метаданные должны оставаться открытыми.

Все данные и ссылки на них проходят автоматическую и ручную проверку перед публикацией. Рецензенты проверяют доступность данных, их соответствие описанию в статье и качество метаданных. Авторы получают обратную связь и возможность исправить ошибки.

Мы предоставляем авторам подробные руководства, шаблоны и обучающие материалы по загрузке данных и указанию ссылок. Также доступны видеоуроки, вебинары и техническая поддержка для помощи в процессе.»

Примеры из реальных журналов: PLOS ONE (политика журнала допускает как Linking, так и Sharing Data Policy. Авторы могут предоставить ссылки на данные или загрузить их в репозиторий)⁵⁰. Nature (журнал требует, чтобы авторы либо предоставили ссылки на данные, либо загрузили их в утвержденные репозитории)⁵¹.

Вызовы внедрения политик ссылок на данные и обмена данными (Linking и Sharing Data Policy)

Внедрение политик ссылок на данные и обмена данными (Linking и Sharing Data Policy) связано с рядом значительных вызовов, которые необходимо учитывать журналам для обеспечения эффективного управления данными.

Для политики ссылок на данные (Linking Data Policy)

(1) Одной из основных проблем является использование репозиторий, не соответствующих принципам FAIR. Это может привести к снижению доступности данных, ограничению их повторного использования и невозможности интеграции с другими наборами данных. Например, исследователь может разместить данные на платформе, которая не предоставляет стандартных метаданных или надежных протоколов доступа, что делает данные труднодоступными.

⁵⁰ Ссылка на политику PLOS ONE. <https://journals.plos.org/plosone/s/data-availability>

⁵¹ Ссылка на политику Nature. <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/reporting-standards>

(2) Репозитории могут прекратить свое существование или изменять политики хранения данных, что создает риск утраты доступа к данным через указанные ссылки. Например, закрытие небольшого репозитория может сделать DOI недействительным, что влияет на воспроизводимость исследования и репутацию журнала.

(3) Авторы иногда предоставляют неполные или некорректные ссылки на данные. Это может быть связано с отсутствием опыта у исследователей или невнимательностью при указании информации. Например, ссылка на репозиторий может не содержать всех необходимых метаданных или быть привязана к набору данных, доступ к которому ограничен.

Для политик обмена данными (Sharing Data Policy)

(1) Хранение данных внутри платформы журнала требует значительных финансовых и технических ресурсов. Например, управление серверами для хранения больших объемов данных, таких как изображения высокой четкости, потребует значительных инвестиций и постоянного обслуживания.

(2) Многие исследователи могут быть не готовы к дополнительной работе, связанной с загрузкой данных непосредственно в систему журнала. Например, авторы могут воспринимать требования журнала как усложнение процесса публикации, что может снизить их мотивацию к подаче статьи в этот журнал.

(3) В ряде областей, таких как медицина или социальные науки, данные могут содержать конфиденциальную информацию. Это требует дополнительных мер защиты, таких как анонимизация данных или ограничение доступа к ним. Например, журналы, публикующие клинические исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного анализа показывают, что внедрение политик ссылок на данные (Linking Data Policy) и обмена данными (Sharing Data Policy) является важным шагом в направлении открытой науки, однако их реализация сопряжена с рядом вызовов и требует тщательной проработки (Fecher, 2017).

Основным преимуществом политик открытости данных является повышение прозрачности и воспроизводимости научных исследований. Как отмечают Tenopir et al. (2011), обмен данными способствует ускорению научных открытий, минимизирует дублирование исследований и повышает доверие к научным результатам. Журналы,

такие как *PLOS ONE* и *Nature*, уже продемонстрировали, что внедрение политик открытости данных может значительно улучшить качество публикуемых исследований и повысить их цитируемость (Piwowar et al., 2013). Кроме того, политики открытости данных способствуют развитию междисциплинарного сотрудничества. Например, данные, опубликованные в репозиториях, таких как Dryad или Zenodo, могут быть использованы исследователями из разных областей для решения комплексных проблем. Это особенно важно в контексте современных глобальных вызовов, таких как изменение климата или пандемии, где требуется интеграция данных из различных источников (Wilkinson et al., 2016).

Несмотря на очевидные преимущества, внедрение политик открытости данных сталкивается с рядом вызовов. Одним из основных барьеров является отсутствие у многих исследователей навыков и ресурсов для подготовки данных в соответствии с принципами FAIR. Как отмечают Fecher et al. (2017), многие ученые, особенно из развивающихся стран, сталкиваются с трудностями при загрузке данных в репозитории и описании метаданных.

Еще одной проблемой является конфиденциальность данных, особенно в таких областях, как медицина и социальные науки. В таких случаях необходимо соблюдение строгих этических норм и законодательства (Mello et al., 2018). Это требует разработки специальных механизмов для обеспечения ограниченного доступа к данным, что может усложнить процесс их публикации. Кроме того, внедрение политик открытости данных требует значительных финансовых и технических ресурсов. Журналы и репозитории должны инвестировать в создание инфраструктуры для хранения и управления данными, а также в обучение авторов и редакторов (Pampel et al., 2013).

Для успешного внедрения политик открытости данных необходимо обучение авторов, сотрудничество с репозиториями, разработка стандартов, поддержка авторов.

Ограничения исследования

Несмотря на тщательный анализ политик открытости данных и разработку рекомендаций по их внедрению, данное исследование имеет ряд ограничений, которые важно учитывать при интерпретации его результатов. Исследование основывалось на качественном анализе политик открытости данных и опыта ведущих научных журналов. Хотя такой подход позволяет выявить ключевые тенденции и проблемы, он не предоставляет количественных данных, которые могли бы быть полезны для более точной оценки эффективности политик. Анализ был сосредоточен на опыте ведущих журналов, та-

ких как *PLOS ONE*, *Nature* и *Scientific Data*. Хотя эти журналы являются лидерами в области открытой науки, их опыт может не полностью отражать ситуацию в менее престижных или узкоспециализированных изданиях. Крупные журналы, такие как *Nature* или *PLOS ONE*, имеют больше ресурсов для внедрения политик открытости данных, чем небольшие или региональные издания. Это может ограничить применимость рекомендаций для менее ресурсообеспеченных журналов.

В исследовании не проводился сбор эмпирических данных (например, опросы авторов или редакторов), что ограничивает возможность оценки реальных трудностей, с которыми сталкиваются исследователи при соблюдении политик открытости данных.

Исследование основывалось на данных, доступных на официальных сайтах журналов и репозиториях, а также на публикациях в открытом доступе. Это могло привести к недооценке некоторых аспектов, которые не отражены в публичных материалах.

Политики открытости данных могут по-разному применяться в различных научных дисциплинах. Например, в медицине и социальных науках вопросы конфиденциальности данных требуют особого подхода, который может не быть актуальным для других областей. Выводы исследования, основанные на опыте мультидисциплинарных журналов, могут не полностью учитывать специфику отдельных дисциплин. Опыт журналов и исследователей из развитых стран может не отражать ситуацию в развивающихся странах, где доступ к инфраструктуре и ресурсам для управления данными может

быть ограничен. Это сужает возможность обобщения выводов на глобальном уровне.

Политики открытости данных и инструменты для управления данными постоянно развиваются. Некоторые выводы исследования могут устареть в ближайшие годы по мере появления новых технологий и стандартов. Отношение исследователей к открытости данных может меняться под влиянием новых инициатив, таких как Plan S или UNESCO Recommendation on Open Science. Это может повлиять на эффективность внедрения политик открытости данных в будущем. В исследовании не проводился детальный анализ того, как журналы поддерживают авторов в процессе загрузки данных. Это ограничивает возможность оценки того, насколько эффективны существующие программы обучения и технической поддержки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование вносит вклад в развитие открытой науки, предоставляя систематический анализ политик открытости данных и рекомендации по их внедрению. Для более глубокого понимания эффективности политики открытости данных необходимы дальнейшие исследования, которые могут включать: количественный анализ влияния политики открытости данных на цитируемость и научную продуктивность; изучение специфики внедрения таких политик в различных научных дисциплинах, особенно в медицине и социальных науках; анализ опыта журналов из развивающихся стран, где доступ к ресурсам и инфраструктуре может быть ограничен.

REFERENCES

- Choi, H. W., Choi, Y. J., Kim, S. (2019). Compliance of "Principles of transparency and best practice in scholarly publishing" in academic society published journals. *Science Editing*, 6(2), 112–121. <https://doi.org/10.6087/kcse.171>
- Fecher, B., Friesike, S., & Hebing, M. (2017). What drives academic data sharing? *PLOS ONE*, 12(2), e0172688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118053>
- Goodman, S. N., Fanelli, D., & Ioannidis, J. P. (2016). What does research reproducibility mean? *Science Translational Medicine*, 8(341), 341ps12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf5027>
- Kim, K. (2019). Implementing the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. *Science Editing*, 6(1), 1–2. <https://doi.org/10.6087/kcse.148>
- Mello, M. M., Lieou, V., & Goodman, S. N. (2018). Clinical trial participants' views of the risks and benefits of data sharing. *New England Journal of Medicine*, 378(23), 2202–2211. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1713258>
- Nosek, B. A., Alter, G., Banks, G. C., Borsboom, D., Bowman, S. D., Breckler, S. J., ... & Yarkoni, T. (2015). Promoting an open research culture. *Science*, 348(6242), 1422–1425. <https://doi.org/10.1126/science.aab2374>
- Pampel, H., Vierkant, P., Scholze, F., Bertelmann, R., Kindling, M., Klump, J., ... & Tiedemann, J. (2013). Making research data repositories visible: The re3data.org registry. *PLOS ONE*, 8(11), e78080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078080>
- Piwowar, H. A., Day, R. S., & Fridsma, D. B. (2013). Sharing detailed research data is associated with increased citation rate. *PLOS ONE*, 2(3), e308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000308>

- Prager, E. M., Chambers, K. E., Plotkin, J. L., McArthur, D. L., Bandrowski, A. E., Bansal, N., Martone, M. E., Bergstrom, H. C., Bernal, A., & Graf, C. (2019). Improving transparency and scientific rigor in academic publishing. *Brain and Behavior*, 9(11), e01141. <https://doi.org/10.1002/brb3.1141>
- Razlan, R., Zainal, R., & Ahmad, N. (2024). Malaysian Open Science Platform: Strengthening the research ecosystem through data sharing. *International Journal of Open Science*, 12(1), 23–30. <https://doi.org/10.1234/ijos.2024.00123>
- Tenopir, C., Allard, S., Douglass, K., Aydinoglu, A. U., Wu, L., Read, E., ... & Frame, M. (2011). Data sharing by scientists: practices and perceptions. *PLOS ONE*, 6(6), e21101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021101>
- Weiss, M., Nair, L. B., Hoorani, B. H., Gibbert, M., & Hoegl, M. (2023). Transparency of reporting practices in quantitative field studies: The transparency sweet spot for article citations. *Journal of Informetrics*, 17(2), 101396. <https://doi.org/10.1016/j.joi.2023.101396>
- Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, I. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., ... & Mons, B. (2016). The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3, 160018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s238>

Исследование по оценке эффективности влияния коллоидных фитоформул «ЭД Медицин» на состояние сосудов и сосудистый кровоток

М.А. Мищенко¹, Е.С. Мищенко², Н.Г. Мищенко³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородская областная клиническая больница им Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

³ ООО «ЭД Медицин», Москва, Россия

Корреспонденция:

Мищенко Максим Алексеевич, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
E-mail: mischenko_m@pimunn.net

Конфликт интересов:

один из соавторов является медицинским представителем компании ООО «ЭД Медицин». Тем не менее, все выводы в статье сделаны на основе объективного анализа данных, и данный факт не повлиял на представленные результаты.

Соответствие принципам этики:

настоящее исследование проводилось с соблюдением этических принципов, все участники включались в исследование после подписания формы информированного добровольного согласия.

Поступила: 08.10.2024

Поступила после рецензирования: 29.11.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. Болезни системы кровообращения (БСК) являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, при этом значительная роль в предотвращении и замедлении процессов развития БСК принадлежит профилактике, в том числе путем коррекции питания и восполнения нутриентного дефицита.

Цель. Провести открытое проспективное когортное неконтролируемое исследование выборки объемом 100 пациентов с периодом наблюдения в течение 3 месяцев, в рамках которого проводилась оценка эффективности и переносимости применения коллоидных фитоформул «Эд Медицин» для профилактики БСК, а также их влияния на сосудистый кровоток и состояние сосудов головного мозга и нижних конечностей

Материалы и методы. 100 пациентов с периодом наблюдения в течение 3 месяцев применяли коллоидные фитоформулы «Эд Медицин» (Брейн Бустер, Реотон Комплекс, Анти-Оксидант) для профилактики БСК. Критериями оценки эффективности выступили показатели гемодинамики, показатели липидного спектра, показатели состояния сосудов головного мозга и нижних конечностей, а также показатели субъективной оценки качества жизни участниками исследования и профиля переносимости.

Результаты и выводы. По результатам работы получены доказательства эффективности схемы комбинированного приема коллоидных фитоформул «Брейн Бустер», «Реотон Комплекс» и «Анти-Оксидант» (производитель — «Эд Медицин», Россия). По влиянию на сосуды головного мозга: улучшение мозгового кровенаполнения на 63–66 %, тонуса сосудов на 55–61 %, периферического сопротивления на 58 %, эластичности сосудов на 38 %, улучшение венозного оттока на 62–67 %. По влиянию на кровоток и состояние сосудов нижних конечностей: наиболее выраженный эффект получен в отношении периферического сосудистого сопротивления (57,3 %, $p < 0.001$); улучшение ряда показателей (объемное пульсовое кровенаполнение, эластичность сосудистой стенки, венозный отток) составило примерно 40 %; в меньшей степени изменились сосудистый тонус и скорость кровотока в сосудах нижних конечностей (24,8 % и 32,6 % соответственно). По влиянию на показатели гемодинамики и липидного обмена динамика незначительная: изменение показателей не превышает 5 % и не может считаться клинически значимым.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

болезни системы кровообращения, профилактика, нутрицевтическая поддержка, ЭД Медицин, коллоидные фитоформулы



Для цитирования: Мищенко, М. А., Мищенко, Е. С., & Мищенко, Н. Г. (2024). Исследование по оценке эффективности влияния коллоидных фитоформул «ЭД Медицин» на состояние сосудов и сосудистый кровоток. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 21-35. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s238>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s238>

A Study to Assess the Effectiveness of the Influence of Colloidal Phytoformulas "AD Medicine" on the State of Blood Vessels and Vascular Blood Flow

Maxim A. Mishchenko¹, Elena S. Mishchenko², Natalia G. Mishchenko³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

³ AD Medicine LLC, Moscow, Russia

Correspondence:

Maxim A. Mishchenko,
Privolzhsky Research Medical University,
Russia, 603005, Nizhny Novgorod,
Minin and Pozharsky square, 10/1
E-mail: mischenko_m@pimunn.net

Declaration of competing interest:

one of the co-authors is a medical representative of AD Medicine LLC. However, all conclusions in the article are made on the basis of an objective analysis of the data, and this fact did not affect the results presented.

Compliance with the principles of ethics:

This study was conducted in compliance with ethical principles, all participants were included in the study after signing an informed voluntary consent form.

Received: 08.10.2024

Received in revised form: 29.11.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction. Diseases of the circulatory system (DCS) are one of the most pressing healthcare issues, with a significant role in preventing and slowing the progression of DCS attributed to prevention, including through dietary adjustments and addressing nutrient deficiencies.

Purpose. To conduct an open, prospective, cohort, uncontrolled study involving a sample of 100 patients with a 3-month observation period, during which the effectiveness and tolerability of using "AD Medicine" colloidal phytoformulas for the prevention of DCS were evaluated, along with their impact on vascular blood flow and the condition of cerebral and lower extremity vessels.

Materials and Methods. 100 patients were observed over a 3-month period while using "AD Medicine" colloidal phytoformulas (Brain Booster, Reoton Complex, Anti-Oxidant) for the prevention of DCS. The evaluation criteria included hemodynamic parameters, lipid profile indicators, the condition of cerebral and lower extremity vessels, as well as subjective quality of life assessments by study participants and tolerability profiles.

Results and Conclusions. The study provided evidence of the effectiveness of the combined use of the following colloidal phytoformulas: "Brain Booster" "Reoton Complex" and "Anti-Oxidant" (manufacturer – "AD Medicine", Russia).

Regarding the impact on cerebral vessels: improvement in cerebral blood supply by 63–66 %, vascular tone by 55–61 %, peripheral resistance by 58 %, vascular elasticity by 38 %, and venous outflow by 62–67 %.

Regarding the impact on blood flow and the condition of lower extremity vessels: the most pronounced effect was observed in peripheral vascular resistance (57.3 %, $p < 0.001$); improvement in several parameters (volumetric pulse blood supply, vascular wall elasticity, venous outflow) was approximately 40 %; vascular tone and blood flow velocity in the lower extremity vessels showed lesser changes (24.8 % and 32.6 %, respectively).

Regarding the impact on hemodynamic and lipid metabolism parameters, the changes were minimal: the variation in indicators did not exceed 5 % and cannot be considered clinically significant.

KEYWORDS

circulatory system diseases, prevention, nutraceutical support, AD Medicine, colloidal phytoformulas



To cite: Mishchenko, M. A., Mishchenko, E. S., & Mishchenko, N. G. (2024). A study to assess the effectiveness of the influence of colloidal phytoformulas "AD Medicine" on the state of blood vessels and vascular blood flow. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 21-35. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s238>

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития общества болезни системы кровообращения (БСК) представляют собой одну из наиболее важных медико-социальных проблем здравоохранения (WHO, 2024¹; Díez & Butler, 2023; Tsao et al., 2022). Как в Российской Федерации, так и во всем мире БСК становятся причиной более половины случаев инвалидности и смертности взрослого населения (Министерство здравоохранения России, Росстат, 2021; Sun et al., 2023)². При этом в Российской Федерации заболеваемость БСК оценивается примерно в 3050 случаев на 100 тыс. человек, а ежегодный показатель смертности составляет около 1 млн. человек (Мишкин и соавт., 2024). Как результат, смертность от БСК стабильно составляет 57 %, при этом почти 20 % из этого числа приходится на случаи смертности в трудоспособном возрасте (Кочеткова и соавт., 2023).

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения в результате влияния таких факторов, как роста численности населения, старение населения, увеличение средней продолжительности жизни, а также эпидемиологических изменений в структуре заболеваемости, смертность от БСК в мире будет иметь тенденцию к увеличению (Roth et al., 2015).

Научные исследования, направленные на выявление причин данных изменений и поиск путей решения данной актуальной проблемы, демонстрируют, что лишь треть показателя смертности БСК можно предотвратить, совершенствуя лекарственную терапию и клинические вмешательства. В то же время, корректировка образа жизни, включающая правильное питание, контроль артериального давления, регулярные физические упражнения и отказ от курения, может предотвратить развитие БСК на 70 % или значительно облегчить их течение (Зубко и соавт., 2023).

Зачастую рост смертности от БСК является следствием ненадлежащего отношения пациентов к своему здоровью. Так, отсутствие мотивации к лечению, злоупотребление алкогольными напитками, несвоевременное обращение за медицинской помощью, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как, например, сахарный диабет II типа, могут существенно ухудшить прогноз. Кроме того, важную роль играют недостаточный контроль за артериальным давлением, уровнем холестерина и избыточной массой тела. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наличие даже одного фактора риска существенно повышает риск смерти от БСК; в случае

же присутствия сразу нескольких факторов риска, вероятность летального исхода может возрасти в 5–7 раз. Эти данные подчеркивают важность коррекции факторов риска и необходимость принятия мер по их предотвращению или управлению ими (Tfelt-Hansen et al., 2023).

Актуальность проблемы также подчёркивает огромный социально-экономический ущерб, наносимый обществу. Растущее бремя БСК, несмотря на прогресс в медикаментозном лечении, влечет за собой необходимость в более эффективных стратегиях профилактики. Ключевым вектором развития современной медицины является профилактика БСК (Богачевская & Киселев, 2024).

Профилактика БСК, как лекарственная, так и нелекарственная, является наиболее эффективным способом борьбы с негативными последствиями этой группы патологий. Она включает в себя комплекс мер, направленных на предотвращение развития заболеваний или снижение их негативного воздействия на организм. Кроме того, она требует комплексного подхода и участия как медицинских работников, так и самого пациента. (Sievenpiper & Lavie, 2018; Chiavaroli et al., 2018).

Поскольку риск, связанный с питанием, является наиболее важным поведенческим фактором, влияющим на глобальное здоровье, он представляется наиболее перспективной мишенью в борьбе с ССЗ. (Ravera et al., 2016). Большая роль в предотвращении и замедлении процессов развития БСК принадлежит коррекции питания и восполнению нутриентного дефицита (Kida et al., 2020; Kahleova et al., 2018). Нутрицевтическая поддержка может стать эффективным дополнением к основному комплексу терапевтических мер и помочь снизить показатели заболеваемости и смертности от БСК (Diab et al., 2023; Billingsley et al., 2020; Грачева и соавт., 2023). Цель данного исследования: изучить эффективность и переносимость применения коллоидных фитоформул «Эд Медицин» для профилактики БСК и оценить их влияние на сосудистый кровоток и состояние сосудов головного мозга и нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное когортное неконтролируемое наблюдательное исследование. Объем выборки составил 100 пациентов. Период наблюдения — 3 месяца. Исследование проводилось на базе медицин-

¹ World Health Organization. (n.d.). About cardiovascular diseases. <https://www.who.int/home/cms-decommissioning>

² Министерство здравоохранения России, & Росстат. (2021). Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2021 гг. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr2-1.xls>

ских центров в городах Дзержинск, Пенза, Тверь и Тамбов, куда совершались визиты участниками проекта, велась документация по исследованию, проводилась выдача исследуемых образцов, осуществлялась оценка параметров эффективности и переносимости.

В исследование включались после подписания формы информированного согласия участники в возрасте старше 18 лет с учетом критериев исключения.

Вся информация заносилась в индивидуальные регистрационные карты, которые включали следующую информацию об участниках исследования:

1) соответствие/несоответствие критерием исключения (перенесенные в течение последних 3 месяцев инфаркт миокарда или инсульт; наличие онкологического заболевания в анамнезе; наличие выраженных нарушений функции почек; заболевания ЖКТ, снижающие абсорбцию, в стадии обострения (обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, хронического гастрита, холецистита); индивидуальная непереносимость компонентов исследуемых препаратов; беременность, кормление грудью).

2) демографические данные и клиническая информация (пол, возраст, вес, рост; основной диагноз и наличие сопутствующих патологий, наличие БСК в анамнезе, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний);

3) данные о курсе приема коллоидных фитопрепаратов (схема, продолжительность приема), а также данные о проводимой сопутствующей терапии;

4) результаты диагностических и лабораторных исследований и значения критериев оценки эффективности и переносимости (показатели гемодинамики, показатели липидного спектра крови, результаты исследований по оценке кровотока и состояния сосудов головного мозга и нижних конечностей; опросник для субъективной оценки качества жизни, показатели оценки профиля переносимости).

В ходе исследования не допускался прием лекарственных препаратов, способных оказать эффект на исследуемые показатели и тем самым оказать влияние на конечные результаты. К таким препаратам были отнесены холестеринснижающие средства, антикоагулянты, антиаритмики и нестероидные противовоспалительные средства.

В рамках проекта проводилась оценка влияния на исследуемые показатели –комбинации коллоидных фитопрепаратов «Брейн Бустер», свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.R.001094.04.23

от 18.04.2023 г.; «Реотон Комплекс», свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.R.001094.04.23 от 18.04.2023 г.; «Анти-Оксидант», свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.R.001767.07.23 от 11.07.2023 г. (производитель – «ЭД Медицин», Россия).

Коллоидная фитопрепарат «Брейн Бустер» имеет в своем составе следующие компоненты, направленные на улучшение сосудистого кровотока: докозоексаеновая и эйкозопентаеновая кислота (улучшают эластичность сосудистой стенки, уменьшают вязкость крови, повышают уровень ЛПВП); готу кола (вызывает высвобождение мозгового нейротрофического фактора, имеет антиоксидантное, седативное действие, повышает уровень ГАМК); софора японская (сосудорасширяющее, противовоспалительное, антиоксидантное, гипотензивное действие); бетаин гидрохлорид (способствует снижению уровня общего холестерина в крови, ЛПНП, служит профилактикой атеросклероза сосудов, замедляет агрегацию тромбоцитов).

В схему коррекции добавлена коллоидная фитопрепарат «Реотон Комплекс», содержащая экстракт семян каштана конского (оказывает ангиопротективное, веноотонизирующее, противовоспалительное, противотечное действие), что обуславливает положительно воздействием на сосудистое русло – усиливает микроциркуляцию крови в сосудах и клапанной системе; укрепляет и повышает эластичные свойства капилляров; способствует нормализации кровотока; повышает общий тонус вен, лимфы; снимает воспалительные процессы.

В состав коллоидной фитопрепараты «Анти-Антиоксидант» входит софора японская (оказывает капилляроукрепляющее, гипотензивное, спазмолитическое действие; обладает антигипергликемическим действием; активизирует антиоксидантную активность клеток головного мозга), цистеин (незаменимая аминокислота, которая является прекурсором для выработки глутатиона и таурина, благодаря чему угнетается сосудистое воспаление – снижается количество воспалительных медиаторов, адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов, что способствует улучшению микроциркуляции, снижению риска сердечно-сосудистых патологий), бетаин гидрохлорид (способствует снижению уровня общего холестерина в крови, ЛПНП, служит профилактикой атеросклероза сосудов, замедляет агрегацию тромбоцитов).

В рамках исследования коллоидные фитопрепараты принимались по следующей схеме в течение всего периода наблюдения (в среднем – 91,3 дня): Реотон Комплекс (по 5 мл 2 раза в сутки), Брейн Бустер (по 5 мл 2 раза в сутки), Анти-Оксидант (5 мл вечером).

Оценка параметров эффективности и переносимости осуществлялась на первом визите (при включении в исследование) и на контрольном визите (через 3 месяца).

Оценка эффективности

Для оценки эффективности влияния коллоидных фитоформул на сосудистый кровоток изучалась динамика следующих показателей (Таблица 1):

- Гемодинамические показатели (конечная точка — изменение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС)).

Влияние на гемодинамические показатели изучалось путем измерения уровней систолического и диастолического давления и частоты сердечных сокращений до начала приема коллоидных фитоформул (исходное значение) и по истечении периода наблюдения — через 3 месяца (контрольное значение).

- Гиполипидемический эффект (конечные точки — снижение уровней общего холестерина (ОХС), увеличение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижение уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)).

Гиполипидемический эффект оценивался по результатам анализа крови на липидный спектр, который проводился до начала приема коллоидных фитоформул (исходное значение) и по истечении периода наблюдения — через 3 месяца (контрольное значение).

- Состояние сосудов головного мозга (конечная точка — изменение показателей внутриглазного давления (ВГД), объемного пульсового кровенаполнения (ОПК), тонуса магистральных артерий (ТМА), тонуса крупных артерий (ТКА), тонуса магистральных артерий (ТСМА), периферического сосудистого сопротивления (ПСС), эластичности сосудистой стенки (ЭСС), венозного оттока (ВО), вертеброгенной зависимости кровотока (ВЗК)).

Для оценки влияния на состояние сосудов головного мозга и мозговой кровотока проводилось изучение динамики показателей, полученных по результатам реоэнцефалографии, проводимой с использованием реографического комплекса для автоматизированной оценки системного и регионарного кровотока «Рео-Спектр-02» (производитель — ООО «Нейрософт», Россия).

В рамках реографического обследования оценивалась динамика показателей объемного пульсового

кровенаполнения, тонуса магистральных артерий, тонуса крупных артерий, тонуса магистральных артерий, периферического сосудистого сопротивления, эластичности сосудистой стенки, венозного оттока, вертеброгенной зависимости кровотока.

Поскольку изменение внутриглазного давления может быть связано с нарушением мозгового кровообращения нами также была изучена динамика данного показателя на фоне приема коллоидных фитоформул.

Для оценки использовался индикатор внутриглазного давления ИГД-02 ПРА (производитель ООО «ГРПЗ», Россия).

- Состояние сосудов нижних конечностей (конечная точка — изменение показателей ОПК, СК, ТС, ПСС, ЭСС, ВО).

Для оценки влияния на состояние сосудов нижних конечностей изучение динамики следующих показателей, полученных по результатам реовазографии с использованием реографического комплекса для автоматизированной оценки системного и регионарного кровотока «Рео-Спектр-02» (производитель — ООО «Нейрософт», Россия), при этом анализировались следующие показатели: объемное пульсовое кровенаполнение сосудов нижних конечностей (ОПК НК); скорость кровотока в сосудах нижних конечностей (СК НК); тонус сосудов нижних конечностей (ТС НК); периферическое сосудистое сопротивление сосудов нижних конечностей (ПСС НК); эластичность сосудистой стенки сосудов нижних конечностей (ЭСС НК); венозный отток (ВО НК).

- Качество жизни (конечная точка — изменение показателей по шкале субъективной оценки качества жизни участниками исследования).

Состояние здоровья пациента является интегральным показателем качества жизни, т.е. представляет собой множество числовых значений, описывающих различные аспекты здоровья пациента (физического, психологического и т.д.). Эти значения также используются в качестве критерия эффективности.

Учитывая высокую значимость проведения оценки эффективности на основе комплексного анализа с учетом как объективных (показатели терапевтической эффективности), так и субъективных (влияние на качество жизни) характеристик, а также оценки профиля переносимости, в дизайн исследования была включена оценка влияния на качество жизни, которая основывается не на объективных данных лабораторной и функциональной диагностики, а на субъективной оценке

Таблица 1
Методы оценки эффективности
Table 1
Methods of Performance Evaluation

Параметр эффективности	Показатель	Формула для расчета	Метод
Влияние на гемодинамику	Изменение гемодинамических показателей (САД, ДАД, ЧСС), %	$ГДП = 100 - \frac{ГДП_{контр} \cdot 100}{ГДП_{исх}}$	Измерение АД, ЧСС
Гиполипидемический эффект	Коэффициент снижения уровня холестерина (КСХ), %	$КСХ = 100 - \frac{ХС_{контр} \cdot 100}{ХС_{исх}}$	Анализ крови на липидный спектр
	Коэффициент снижения уровня ЛПНП (КСХ _{ЛПНП}), %	$КСХ_{ЛПНП} = 100 - \frac{ЛПНП_{контр} \cdot 100}{ЛПНП_{исх}}$	
	Коэффициент снижения уровня триглицеридов (КСТ), %	$КСТ = 100 - \frac{ТГ_{контр} \cdot 100}{ТГ_{исх}}$	
	Коэффициент повышения уровня ЛПВП, %	$КПХ_{ЛПВП} = \frac{ЛПВП_{контр} \cdot 100}{ЛПВП_{исх}} - 100$	
Влияние на состояние сосудов головного мозга	Коэффициент изменения уровня ВГД, %	$ВГД = 100 - \frac{ВГД_{контр} \cdot 100}{ВГД_{исх}}$	Транспальпебральная тонометрия
	Изменение показателей по РЭГ, %	$РЭГ_i = \frac{i_{контр} \cdot 100}{i_{исх}}$	Реоэнцефалография
Влияние на состояние сосудов нижних конечностей	Изменение показателей по РВГ, %	$РВГ_i = \frac{i_{контр} \cdot 100}{i_{исх}}$	Реовазография
Влияние на качество жизни	Изменение показателей по шкале субъективной оценки качества жизни	$КЖ_i = 100 - \frac{i_{контр} \cdot 100}{i_{исх}}$	Метод визуально-аналоговых шкал

участниками исследования своего состояния здоровья (Мищенко, 2011). Для этой цели могут использоваться различные опросники (анкеты), а также методы прямых оценок, в том числе метод VAS (visual analogue scale) – метод рейтинговых, вербальных или визуально-аналоговых шкал, пограничные значения которых обозначают наихудшее состояние и состояние полного здоровья.

В настоящем исследовании использовался метод рейтинговых шкал, в частности шкала от 0 до 5, где «0» соответствует отсутствию симптома, а «5» – выраженному проявлению данного симптома.

Участники исследования на основе субъективной оценки отмечали значение на шкале в начале исследования и в конце периода наблюдения.

Для оценки влияния на качество жизни рассматриваемой схемы приема коллоидных фитоформул учитывались 13 показателей:

- головная боль;
- головокружение;
- шум в голове;
- потемнение в глазах;
- мелькание мушек;
- астенический синдром;
- повышенная возбудимость;
- бессонница;
- онемение рук;
- онемение ног;
- судороги;
- тяжесть в ногах;
- отеки ног.

Оценка переносимости

Оценка переносимости заключалась в мониторинге частоты возникновения и степени выраженности побочных реакций со стороны пищеварительной системы, дерматологических и других реакций. Для количественной оценки профиля переносимости использовался метод рейтинговых шкал, в частности шкала от 0 до 5, где «0» соответствует отсутствию симптома, а «5» — выраженному проявлению данного симптома.

Участники исследования на основе субъективной оценки отмечали значение на шкале в начале исследования и в конце периода наблюдения.

Для оценки параметров переносимости рассматриваемой схемы приема коллоидных фитоформул учитывались 12 показателей:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- запоры;
- боли в эпигастрии;
- изжога;
- горечь;
- вздутие живота;
- зуд;
- кожная сыпь;
- крапивница;
- гиперемия.

Анализ данных

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7 и Biostatistica 4.03. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием параметрических (t -критерий Стьюдента, z -критерий множественных сравнений) и непараметрических критериев (критерий Уилкоксона, z -критерий множественных сравнений), критерия хи-квадрат. Применяемый уровень статистической значимости: $\alpha = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемой выборки

Средний возраст участников составляет $63,3 \pm 12,4$ года, из них 86 % — женского пола (Рисунок 1).

Средние антропометрические характеристики исследуемой выборки (Рисунок 2): вес — $76,6 \pm 17,6$ кг, рост — $164,9 \pm 7,4$ см, индекс массы тела — $28,2 \pm 6,5$. Среди

100 участников исследования 34 % имеют избыточную массу тела и 28 % страдают ожирением.

При анализе наличия факторов риска в исследуемой выборке получено, что 62 % участников имеют в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При анализе распространенности сопутствующих заболеваний отмечено, что метаболический синдром и сахарный диабет имеют 14 % и 8 % участников соответственно. У 12 % имеется в анамнезе стенокардия, артериальная гипертензия имеется у 42 % участников. Более трети участников исследования (38 %) ведут малоподвижный образ жизни. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт в анамнезе имеют 4 % и 12 % участников соответственно. У 6 % участников имеется сердечная недостаточность (СН), у 24 % — болезни щитовидной железы (ЩЖ). Кроме того, 6 % участников исследования отметили наличие такого фактора риска как курение.

Показатели гемодинамики

В отношении всех трех параметров гемодинамики показано небольшое, но при этом статистически значимое снижение (Таблица 2): САД на 4,33 %, ДАД на 4,49 % и ЧСС на 3,28 % ($p < 0.001$).

Рисунок 1

Распределение исследуемой выборки по возрасту

Figure 1

Distribution of the Study Sample by Age

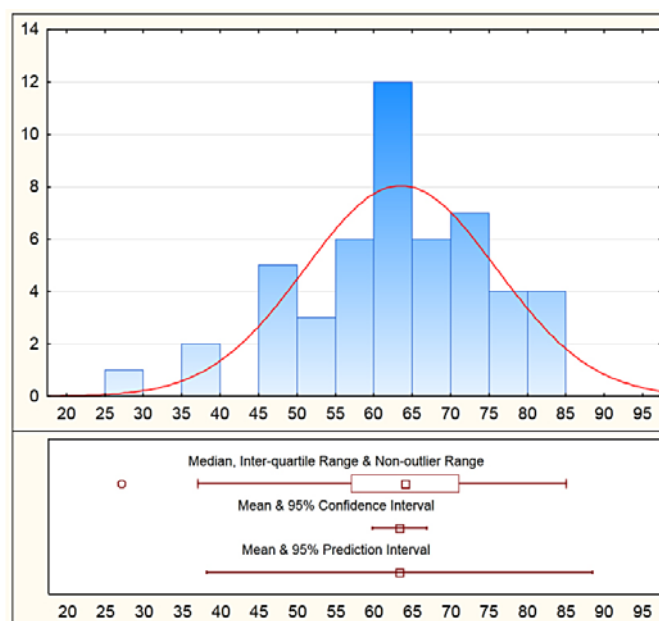


Рисунок 2
Распределение исследуемой выборки по антропометрическим показателям
Figure 2
Distribution of the Study Sample by Anthropometric Indicators

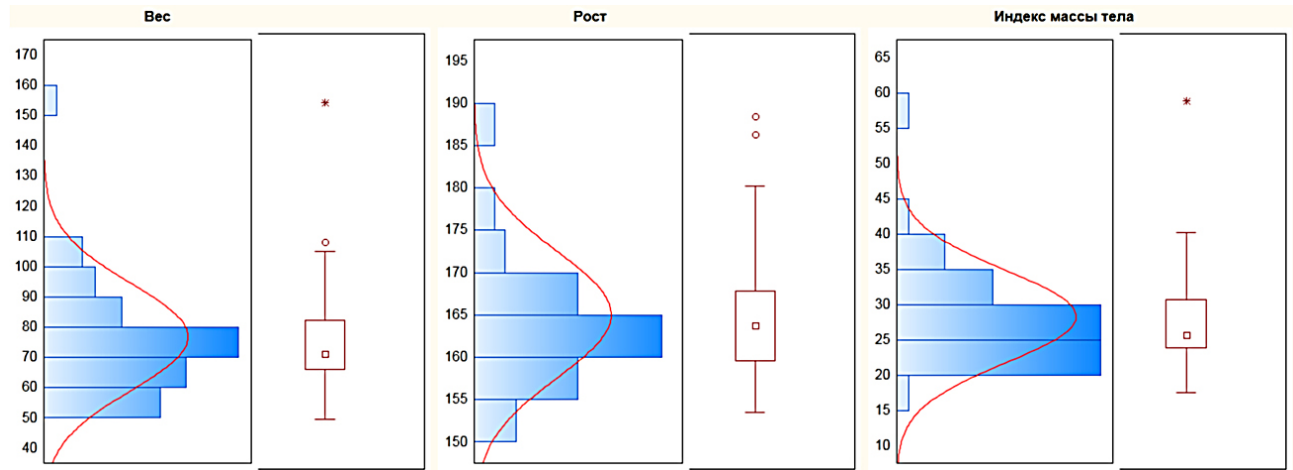


Таблица 2
Оценка влияния коллоидных фитоформул на гемодинамические показатели
Table 2
Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on Hemodynamic Parameters

Параметр	Исходное значение	Контрольное значение	Изменение, %	p
САД, мм.рт.мт.	123,8 ± 11,7	118,0 ± 9,2	-4,33	<0.001
ДАД, мм.рт.мт.	77,5 ± 9,6	73,4 ± 7,4	-4,49	<0.001
ЧСС, уд./мин.	73,7 ± 9,1	70,9 ± 8,2	-3,28	<0.001

Снижение данных показателей на 3,5–4,5 % само по себе не является клинически значимым, однако прием коллоидных фитоформул может быть частью комплексной терапии, позволив снизить дозы принимаемых гипотензивных препаратов.

Гиполипидемический эффект

Статистически значимое изменение параметров липидного спектра было получено в отношении общего холестерина (снижение на 2,55 %, $p = 0,04$) и липопротеинов низкой плотности (снижение на 2,64 %, $p = 0,02$).

Изменение уровня липопротеинов высокой плотности (увеличение на 2,6 %) и триглицеридов (снижение на 1,44 %) было статистически незначимым ($p = 0,11$ и $p = 0,55$ соответственно).

При этом в целом, в части влияния на все показатели липидного обмена, их изменение в указанном диапазоне, не превышающем 3 %, не может считаться клинически значимым (Таблица 3).

Таблица 3
Оценка влияния коллоидных фитоформул на липидный спектр
Table 3
Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on the Lipid Spectrum

Параметр	Исходное значение	Контрольное значение	Изменение, %	p
ОХС, ммоль/л	5,98 ± 1,20	5,77 ± 1,06	-2,55	0.04
ЛПВП, ммоль/л	1,52 ± 0,37	1,54 ± 0,33	+2,66	0.11
ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 1,10	3,97 ± 1,00	-2,64	0.02
ТГ, ммоль/л	1,65 ± ,87	1,63 ± 0,92	-1,44	0.55

Влияние на состояние сосудов головного мозга

Объемное пульсовое кровенаполнение

При проведении реоэнцефалографии изучалось кровенаполнение сосудов головного мозга в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах.

Нарушение кровенаполнения сосудов головного мозга было представлено как снижением (гипоперфузия), так

и увеличением (гиперперфузия). И то, и другое считается отклонением от нормы. При этом нарушение кровенаполнения (как гипо-, так и гиперперфузия) исходно было отмечено у 72 % (в каротидном бассейне (КБ)) и 78 % (в вертебробазилярном бассейне (ВББ)) участников исследования.

По результатам контрольного обследования была показана выраженная динамика показателей ОПК как в КБ, так и ВББ, демонстрирующая положительный эффект приема коллоидных фитоформул на данный показатель (Таблица 4).

Степень улучшения кровенаполнения в КБ составила 63,6 %, а в ВББ — 66,5 % ($p < 0.001$).

Среди имевших изначально отклонение показателя ОПК от нормы: изменение до нормы ОПК в КБ было отмечено у 72,2 % участников; в свою очередь, ОПК в ВББ изменилось до нормы у 64,1 % участников.

Таблица 4

Оценка влияния коллоидных фитоформул на объемное пульсовое кровенаполнение

Table 4

Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on Volumetric Pulse Blood Filling

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ОПК в КБ	72,0	72,2	63,6	<0.001
ОПК в ВББ	78,0	64,1	66,5	<0.001

Сосудистый тонус

Оценка сосудистого тонуса проводилась на основе следующих показателей (Таблица 5):

- тонус магистральных артерий в каротидном (ТМА в КБ) и вертебробазилярном (ТМА в ВББ) бассейнах;
- тонус крупных артерий (ТКА);
- тонус средних и мелких артерий (ТСМА).

Изменение ТМА имели от 92 % (КБ) до 96 % (ВББ) участников. На контрольном обследовании нормализация ТМА была отмечена у 60,9 % и 52,1 % участников соответственно.

Степень улучшения ТМА в КБ составила 55,5 %, а в ВББ — 61,2 % ($p < 0.001$).

ТКА в течение периода наблюдения улучшился на 38,9 % ($p = 0.01$), а ТСМА — на 43,1 % ($p = 0.003$).

Таблица 5

Оценка влияния коллоидных фитоформул на сосудистый тонус

Table 5

Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on Vascular Tone

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ТМА в КБ	92,0	60,9	55,5	<0.001
ТМА в ВББ	96,0	52,1	61,2	<0.001
ТКА	72,0	26,7	38,9	0.01
ТСМА	70,0	28,5	43,1	0.003

Периферическое сосудистое сопротивление

Периферическое сосудистое сопротивление — показатель, который зависит от тонуса, жесткости сосудов и отражает способность сосудов сопротивляться давлению крови изнутри.

Нарушение периферического сосудистого сопротивления на момент включения в исследование имели 90 % участников, из которых у 55,6 % значение ПСС нормализовалось (Таблица 6).

Степень улучшения ПСС в целом по выборке составила 58,4 % ($p < 0.001$).

Таблица 6

Оценка влияния коллоидных фитоформул на периферическое сосудистое сопротивление

Table 6

Evaluation of the Effect of Colloidal Phytoformulas on Peripheral Vascular Resistance

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ПСС	90,0	55,6	58,4	<0.001

Эластичность сосудистой стенки

У 92 % участников имелось снижение эластичности сосудистой стенки. В результате у 30,4 % отмечена нормализация ЭСС (Таблица 7).

Степень улучшения ЭСС составила 38,6 % ($p = 0.004$).

Таблица 7
Оценка влияния коллоидных фитоформул на эластичности сосудистой стенки

Table 7
Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on the Elasticity of the Vessel Wall

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ЭСС	92,0	30,4	38,6	0.004

Венозный отток

Затруднение венозного оттока и вертеброгенную зависимость кровотока имели 72 % и 70 % участников соответственно. Примерно у половины участников данные показатели были в пределах нормы к моменту окончания исследования (Таблица 8).

Степень улучшения показателей составила: 67,9 % для ВО и 62,8 % для ВЗК ($p < 0.001$).

Таблица 8
Оценка влияния коллоидных фитоформул на венозный отток
Table 8
Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on Venous Outflow

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ВО	72,0	52,8	67,9	<0.001
ВЗК	70,0	54,3	62,8	<0.001

Таким образом, по результатам реоэнцефалографии показано выраженное положительное влияние приема коллоидных фитоформул на кровенаполнение СГМ, тонус магистральных артерий, периферическое сосудистое сопротивление и состояние венозного оттока (Рисунок 3).

Внутриглазное давление

Было показано статистически значимое снижение показателей ВГД в обоих глазах на 10,2–10,3 % ($p < 0.001$).

При этом изначальный уровень ВГД, превышающий норму, был отмечен только у 2 участников (25 и 26 мм.рт.ст), у которых на контрольном обследовании было отмечено снижение ВГД до нормы – 15 и 18 мм.рт.ст. соответственно (Таблица 9).

Рисунок 3
Влияние коллоидных фитоформул на показатели по результатам реоэнцефалографии, %
Figure 3
The Influence of Colloidal Phytoformulas on the Results of Rheoencephalography, %



Таблица 9

Оценка влияния коллоидных фитоформул на внутриглазное давление

Table 9

Evaluation of the Effect of Colloidal Phytoformulas on Intraocular Pressure

Параметр	Исходное значение	Контрольное значение	Изменение, %	p
ВГД(лев), мм.рт.ст.	15,6 ± 3,4	13,7 ± 2,8	-10,2	<0.001
ВГД(прав), мм.рт.ст.	16,2 ± 3,2	14,4 ± 2,9	-10,3	<0.001

Влияние на состояние сосудов нижних конечностей

В исследуемой выборке изначально более чем у 90 % участников (от 92 % до 98 %) было отмечено отклонение от нормы большинства оцениваемых показателей, за исключением венозного оттока, нарушение которого было отмечено у 58 % участников.

По результатам контрольного обследования доля участников, у которых показатель изменился до нормы, составила 13 % в отношении сосудистого тонуса; в диапазоне 23–25 % для скорости кровотока и объемного пульсового кровенаполнения; около 40 % — эластичность сосудистой стенки и венозный отток; почти у половины участников (46,9 %) изменился до нормы показатель периферического сосудистого сопротивления (Таблица 10).

Таблица 10

Оценка влияния коллоидных фитоформул на состояние сосудов нижних конечностей

Table 10

Evaluation of the Influence of Colloidal Phytoformulas on the Condition of the Vessels of the Lower Extremities

Параметр	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %	Изменение показателя, %	p
ОПК НК	98,0	25,0	42,7	<0.001
СК НК	96,0	22,9	32,6	0.002
ТС НК	92,0	13,0	24,8	0.02
ПСС НК	98,0	46,9	57,3	<0.001
ЭСС НК	94,0	40,4	39,8	0.003
ВО НК	58,0	41,4	44,1	0.003

Что касается средней динамики показателей кровотока и состояния сосудов нижних конечностей, то наиболее выраженный эффект получен в отношении периферического сосудистого сопротивления (57,3 %, $p < 0.001$).

Степень улучшения ряда показателей (объемное пульсовое кровенаполнение, эластичность сосудистой стенки, венозный отток) составила примерно 40 %.

В меньшей степени изменились сосудистый тонус и скорость кровотока в сосудах нижних конечностей (24,8 % и 32,6 % соответственно).

Влияние на качество жизни

Общие результаты изучения влияния коллоидных фитоформул на субъективную оценку качества жизни представлены в Таблице 11.

От 56 % до 66 % участников на момент включения в исследование отмечали наличие таких симптомов, как головная боль, головокружение, шум в голове и мелькание мушек перед глазами.

В отношении данных симптомов была показана выраженная положительная динамика: статистически значимое улучшение среднего значения каждого из показателей по рейтинговым шкалам на 45–53 %.

Доля участников, которые отметили улучшение состояния по данным показателям до нормы к моменту окончания исследования, составила в отношении головной боли — 36,4 %, головокружения — 4,5 %, шума в голове — 34,5 %, мелькание мушек перед глазами — 60,7 %.

По показателю «потемнение в глазах» динамика была менее выраженной — улучшение на 36,8 %. Тем не менее среди 38,0 % участников, отмечавших наличие данного симптома в начале исследования, у 47,4 % в конце исследования он отсутствовал.

Среди показателей «астенический синдром», «повышенная возбудимость» и «бессонница» статистически значимые изменения были показаны только в отношении последнего.

Наличие бессонницы разной степени выраженности отмечали 90,0 % участников, у 53,3 % к концу периода наблюдения данный симптом не наблюдался. Степень улучшения значения по рейтинговой шкале составила 22,6 %.

От 56 % до 58 % участников отмечали наличие таких симптомов, как онемение рук и ног, а также отеки ног. У 66 % имели место судороги, а у 72 % — тяжесть в ногах.

Таблица 11

Влияние коллоидных фитоформул на субъективную оценку качества жизни

Table 11

The Influence of Colloidal Phytoformulas on the Subjective Assessment of Quality of Life

Показатель	Исходное значение	Контрольное значение	Изменение, %	p	Доля участников с отклонением показателя от нормы, %	Доля участников, у которых показатель изменился до нормы, %
Головная боль	1,36 ± 0,42	0,74 ± 0,36	-45,6	<0.001	66,0	36,4
Головокружение	1,46 ± 0,44	0,68 ± 0,11	-53,4	<0.001	66,0	54,5
Шум в голове	1,58 ± 0,82	0,84 ± 0,27	-46,8	<0.001	58,0	34,5
Потемнение в глазах	0,76 ± 0,17	0,48 ± 0,19	-36,8	0.018	38,0	47,4
Мелькание мушек	1,06 ± 0,23	0,50 ± 0,12	-52,5	0.004	56,0	60,7
Астенический синдром	2,06 ± 0,48	1,79 ± 0,43	-12,8	0.11	82,0	17,0
Повышенная возбудимость	1,68 ± 0,73	1,42 ± 0,44	-15,5	0.15	66,0	27,3
Бессонница	2,12 ± 0,52	1,64 ± 0,33	-22,6	<0.001	90,0	53,3
Астенический синдром	2,06 ± 0,48	1,79 ± 0,43	-12,8	0.11	82,0	17,0
Повышенная возбудимость	1,68 ± 0,73	1,42 ± 0,44	-15,5	0.15	66,0	27,3
Бессонница	2,12 ± 0,52	1,64 ± 0,33	-22,6	<0.001	90,0	53,3
Онемение рук	1,46 ± 0,51	1,06 ± 0,34	-27,4	0.024	58,0	31,0
Онемение ног	1,10 ± 0,25	0,78 ± 0,07	-29,1	0.025	56,0	28,6
Судороги	1,34 ± 0,33	0,96 ± 0,19	-28,4	0.019	66,0	33,3
Тяжесть в ногах	1,86 ± 0,70	1,06 ± 0,25	-43,0	<0.001	72,0	30,6
Отеки ног	1,14 ± 0,26	0,60 ± 0,45	-47,4	0.001	58,0	44,8

В отношении всех названных показателей была показана статистически значимая положительная динамика: улучшение на 27–29 % для показателей «онемение рук», «онемение ног» и «судороги»; на 43 % — «тяжесть в ногах», на 47 % — «отеки ног».

Примерно у трети участников, имевших данные симптомы в начале исследования, к концу периода наблюдения они не наблюдались. Для показателя «отеки ног» устранение симптомов к моменту окончания исследования отмечено у 45 % участников.

Оценка параметров переносимости

В ходе оценки переносимости осуществлялся мониторинг частоты встречаемости и степени выраженности

побочных реакций со стороны пищеварительной системы, дерматологических и других побочных эффектов:

- (1) побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (такие как головная боль, бессонница, повышенная возбудимость, астенический синдром (сонливость, слабость));
- (2) побочные эффекты со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея, запор, боли в эпигастрии);
- (3) аллергические реакции (зуд, кожная сыпь, крапивница, гиперемия кожи).

В результате в отношении всех рассматриваемых показателей не было отмечено статистически значимых различий, что свидетельствует о высоком профиле переносимости изучаемой схемы приема коллоидных фитоформул в течение всего периода наблюдения (Таблица 12).

Таблица 12
Частота возникновения побочных реакции
Table 12
Frequency of Occurrence of Adverse Reactions

Показатель	Исходное значение	Контрольное значение	Изменение, %	p	Доля участников, у которых симптом отсутствовал в начале исследования, %	Доля участников, у которых симптом появился, %
Тошнота	0,64 ± 0,35	0,66 ± 0,33	+3,13	0.90	64,0	21,9
Рвота	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,00	1.00	98,0	4,1
Диарея	0,66 ± 0,08	0,68 ± 0,09	+3,03	0.84	58,0	20,7
Запоры	1,08 ± 0,41	1,06 ± 0,34	-1,85	0.87	50,0	28,0
Боли в эпигастрии	0,86 ± 0,13	0,88 ± 0,14	+2,33	0.89	52,0	19,2
Изжога	1,26 ± 0,32	1,28 ± 0,17	+1,59	0.88	40,0	25,0
Горечь	0,98 ± 0,49	1,00 ± 0,41	+2,04	0.87	58,0	20,7
Вздутие живота	1,12 ± 0,34	1,16 ± 0,26	+3,57	0.75	46,0	24,8
Зуд	0,82 ± 0,33	0,84 ± 0,22	+2,44	0.83	64,0	18,8
Кожная сыпь	0,54 ± 0,19	0,56 ± 0,09	+3,70	0.78	78,0	15,4
Крапивница	0,20 ± 0,08	0,20 ± 0,07	0,00	1.00	90,0	4,5
Гиперемия	0,30 ± 0,09	0,30 ± 0,08	0,00	1.00	43,0	0,0

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования, проводимые для оценки эффективности подходов к первичной и вторичной профилактике БСК демонстрируют важность не только фармакотерапевтических методов, но и роль существенного изменения образа жизни пациентов, включая коррекцию питания и восполнение нутриентного дефицита. Имеются данные о том, что эффективная нутрицевтическая поддержка у пациентов с БСК является важным дополнением к основному комплексу терапевтических мер и позволяет снизить показатели заболеваемости и смертности от БСК.

Прием биологически активных добавок не отменяет необходимости приема лекарственных препаратов, однако является одним из элементов комплексного подхода, направленного на предотвращение развития БСК, их прогрессирования и негативного воздействия на организм.

В настоящем исследовании была показана возможность применения биологически активных добавок, ока-

зывающих положительное влияние на показатели, являющиеся клинически значимыми применительно к БСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования получены следующие данные о влиянии анализируемой схемы приема коллоидных фитоформул «Брейн Бустер», «Реотон Комплекс» и «Анти-Оксидант» на сосудистый кровоток:

1) Влияние на сосуды головного мозга: улучшение мозгового кровенаполнения на 63–66 %, тонуса сосудов на 55–61 %, периферического сопротивления на 58 %, эластичности сосудов на 38 %, улучшение венозного оттока на 62–67 %.

По результатам реоэнцефалографии показано выраженное положительное влияние коллоидных фитоформул на кровенаполнение СГМ, тонус магистральных артерий, периферическое сосудистое сопротивление и состояние венозного оттока.

2) Влияние на кровоток и состояние сосудов нижних конечностей: наиболее выраженный эффект получен в отношении периферического сосудистого сопротивления (57,3 %, $p < 0.001$); улучшение ряда показателей (объемное пульсовое кровенаполнение, эластичность сосудистой стенки, венозный отток) составило примерно 40 %; в меньшей степени изменились сосудистый тонус и скорость кровотока в сосудах нижних конечностей (24,8 % и 32,6 % соответственно).

3) Влияние на показатели гемодинамики и липидного обмена незначительные: не превышают 5 % и не могут считаться клинически значимым.

4) Влияние на качество жизни: показано статистически значимое улучшение на основе субъективной оценки самими участниками исследования следующих показателей качества жизни — головная боль (36,4 % участников), головокружение (54,5 %), шум в голове (34,5 %), мелькание мушек перед глазами (60,7 %), онемение рук (31,0 %), онемение ног (28,6 %), судороги (33,3 %), тяжесть в ногах (30,6 %), отеки ног (44,8 %).

Таким образом, изученная схема приема коллоидных фитоформул «Брейн Бустер», «Реотон Комплекс» и «Анти-Оксидант» является высокоэффективной в плане коррекции нарушений сосудистого кровотока головного мозга и сосудов нижних конечностей и может быть ре-

комендована для приема в комплексной терапии и профилактики БСК.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мищенко М.А.: разработка методологии исследования, создание и подготовка рукописи

Мищенко Е.С.: применение статистических методов для анализа данных исследования

Мищенко Н.Г.: формулирование замысла/идеи исследования, целей и задач; осуществление научно-исследовательского процесса

AUTHORS CONTRIBUTION STATEMENT:

Maksim A. Mishchenko: development of methodology, preparation of the published work

Elena S. Mishchenko: application of statistical techniques to analyze study data

Natalia G. Mishchenko: formulation of overarching research and goals; conducting a research and investigation process

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

Богачевская, С. А., & Киселев, С. Н. (2024). Анализ сердечно-сосудистой смертности в России и ДФО в рамках реализации федеральных и региональных программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: целевые показатели, прогноз и факты. *Дальневосточный медицинский журнал*, 1, 44–50. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-8>

Bogachevskaya, S. A., & Kiselev, S. N. (2024). Analysis of cardiovascular mortality in Russia and the Far Eastern Federal District within the framework of the implementation of federal and regional programs "Combating cardiovascular diseases": targets, forecast and facts. *Far Eastern Medical Journal*, 1, 44–50. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-8> (In Russ.)

Грачева, Е. В., Старовойтова, Е. А., Куликов, Е. С., Кириллова, Н. А., Федосенко, С. В., Балаганская, М. А., & Кромка, Д. В. (2023). Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 19(3), 298–306. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2909>

Gracheva, E. V., Starovoytova, E. A., Kulikov, E. S., Kirillova, N. A., Fedosenko, S. V., Balaganskaya, M. A., & Kromka, D. V. (2023). Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 19(3), 298–306. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2909> (In Russ.)

Зубко, А. В., Сабгайда, Т. П., Семенова, В. Г., & Музыкантова, Н. Н. (2023). Потери российского населения от предотвратимых причин сердечно-сосудистой смертности в периоды до и во время пандемии. *Социальные аспекты здоровья населения*, 69(1). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-1-6>

Zubko, A. V., Sabgaida, T. P., Semenova, V. G., & Muzykantova, N. N. (2023). Losses of the Russian population from preventable causes of cardiovascular mortality in the periods before and during the pandemic. *Social Aspects of Population Health*, 69(1). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-1-6> (In Russ.)

Кочеткова, И. В., Фурсова, Е. А., & Кравцова, А. В. (2023). Профилактика болезней системы кровообращения и снижение сердечно-сосудистого риска на основе использования современных профессиональных

- стандартов. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*, 22(2), 154–162. <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.2.022>
- Kochetkova, I. V., Fursova, E. A., & Kravtsova, A. V. (2023). Prevention of circulatory system diseases and reduction of cardiovascular risk based on the use of modern professional standards. *Systems Analysis and Management in Biomedical Systems*, 22(2), 154–162. <https://doi.org/10.36622/VSTU.2023.22.2.022> (In Russ.)
- Мишкин, И. А., Концевая, А. В., Гусев, А. В., Сахаров, А. А., & Драпкина, О. М. (2024). Разработка и тестирование новых методических подходов прогнозирования сердечно-сосудистых событий у здоровых людей с использованием технологии машинного обучения на базе международного исследования «Интерэпид». *Профилактическая медицина*, 27(3), 72–79. <https://doi.org/10.17116/profmed20242703172>
- Mishkin, I. A., Kontsevaya, A. V., Gusev, A. V., Sakharov, A. A., & Drapkina, O. M. (2024). Development and testing of new methodological approaches to predicting cardiovascular events in healthy people using machine learning technology based on the international study "Interepid". *Preventive Medicine*, 27(3), 72–79. <https://doi.org/10.17116/profmed20242703172> (In Russ.)
- Мищенко, М. А. (2011). Методические основы проведения комплексного фармакоэкономического исследования (на примере анализа фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*, 4(1), 56.
- Mishchenko, M. A. (2011). Methodological principles of conducting a comprehensive pharmacoeconomic study (using the analysis of pharmacotherapy for cardiovascular diseases as an example). *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*, 4(1), 56. (In Russ.)
- Billingsley, H. E., Hummel, S. L., & Carbone, S. (2020). The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(5), 538–551. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.08.004>
- Chiavaroli, L., Nishi, S. K., Khan, T. A., Braunstein, C. R., Glenn, A. J., Mejia, S. B., Rahelić, D., Kahleová, H., Salas-Salvadó, J., Jenkins, D. J. A., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2018). Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.004>
- Diab, A., Dastmalchi, L. N., Gulati, M., & Michos, E. D. (2023). A heart-healthy diet for cardiovascular disease prevention: Where are we now? *Vascular Health and Risk Management*, 19, 237–253. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S379874>
- Díez, J., & Butler, J. (2023). Growing heart failure burden of hypertensive heart disease: A call to action. *Hypertension*, 80(1), 13–21. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373>
- Downer, S., Berkowitz, S. A., Harlan, T. S., Olstad, D. L., & Mozaffarian, D. (2020). Food is medicine: Actions to integrate food and nutrition into healthcare. *BMJ*, 369, m2482. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2482>
- Kahleova, H., Levin, S., & Barnard, N. D. (2018). Vegetarian dietary patterns and cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.002>
- Kida, K., Miyajima, I., Suzuki, N., Greenberg, B. H., & Akashi, Y. J. (2023). Nutritional management of heart failure. *Journal of Cardiology*, 81(3), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2022.11.001>
- Ravera, A., Carubelli, V., Sciatti, E., Bonadei, I., Gorga, E., Cani, D., Vizzardi, E., Metra, M., & Lombardi, C. (2016). Nutrition and cardiovascular disease: Finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients*, 8(6), 363. <https://doi.org/10.3390/nu8060363>
- Roth, G. A., Forouzanfar, M. H., Moran, A. E., et al. (2015). Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New England Journal of Medicine*, 372(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406656>
- Sievenpiper, J. L., & Lavie, C. J. (2018). Dietary prevention of cardiovascular diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.001>
- Sun, J., Qiao, Y., Zhao, M., Magnussen, C. G., & Xi, B. (2023). Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: A systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Medicine*, 21(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02925-4>
- Tfelt-Hansen, J., Garcia, R., Albert, C., Merino, J., Krahn, A., Marijon, E., Basso, C., Wilde, A. A. M., & Haugaa, K. H. (2023). Risk stratification of sudden cardiac death: A review. *Europace*, 25(8), euad203. <https://doi.org/10.1093/europace/euad203>
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S., Kissela, B. M., ... Martin, S. S. (2022). Heart disease and stroke statistics—2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153–e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s241>

Влияние производного халкона на изменение NOX4-зависимого митохондриального биогенеза мозговой ткани у крыс с фокальной ишемией головного мозга

Д.И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; Пятигорский ГНИИК ФГБУ ФНКЦ МРИК ФМБА России, Москва, Россия

Корреспонденция:

Поздняков Дмитрий Игоревич, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11 E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики:

Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением независимого этического комитета Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета (Россия, Ставропольский край, г.Пятигорск, пр. Калинина, 11), протокол №8 от 07.07.2023 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Поступила: 16.10.2024

Поступила после рецензирования: 25.11.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Автор



АННОТАЦИЯ

Актуальность. НАДФ-оксидаза 4 или NOX4 — фермент группы оксидаз, играющий значимую роль в патогенезе ишемического инсульта. Прежде всего, NOX4 опосредует активацию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что делает ее перспективной фармакотерапевтической мишенью.

Цель исследования. Оценить влияние применения 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-она на изменение NOX4-зависимого митохондриального биогенеза у крыс с фокальной ишемией.

Материалы и методы. Фокальную ишемию головного мозга моделировали путём необратимой правосторонней окклюзии средней мозговой артерии у крыс-самцов Wistar. Анализируемое соединение — 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он и референт — этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили перорально в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг соответственно на протяжении 3-х суток с момента моделирования ишемии. По истечении указанного времени у крыс оценивали изменение величины зоны некроза. В митохондриальной фракции определяли изменение активности ферментов-биомаркеров митохондриального биогенеза — сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, а также содержание NOX4.

Результаты. Проведенное исследование показало, что на фоне введения животным этилметилгидроксипиридина сукцината и 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-она наблюдалось снижение содержания NOX4 на 41,9 % ($p < 0,05$) и 42,8 % ($p < 0,05$) соответственно, что сопровождалось повышением активности сукцинатдегидрогеназы на 131,8% ($p < 0,05$) и 137,5% ($p < 0,05$) соответственно, а также цитохром-с-оксидазы — на 83,1% ($p < 0,05$) и 79,0% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что при применении этилметилгидроксипиридина сукцината и 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-она зона некроза головного мозга у крыс уменьшилась на 17,6% ($p < 0,05$) и 15,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Показано, что пероральное введение 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-она животным с фокальной ишемией приводит к уменьшению зоны некроза головного мозга, в основе чего может лежать подавление NOX4 и, соответственно, улучшение митохондриальной функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ишемический инсульт, митохондриальный биогенез, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-с-оксидаза, производные халкона

Для цитирования: Поздняков, Д. И.(2024). Влияние производного халкона на изменение NOX4-зависимого митохондриального биогенеза мозговой ткани у крыс с фокальной ишемией головного мозга *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 36–44. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s241>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s241>

Effect of Chalcone Derivative on Changes in Nox4-Dependent Mitochondrial Biogenesis of Brain Tissue in Rats with Focal Cerebral Ischemia

Dmitry I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia; Pyatigorsk SRIB FSCC MRB FMBA of Russia, Pyatigorsk, Russia.

Correspondence:

Dmitry I. Pozdnyakov,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University, Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Compliance with the principles of ethics:

Compliance with all ethical requirements of the experimental work was confirmed by the conclusion of the independent ethics committee of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University (11, Kalinina Ave., Pyatigorsk, Stavropol Krai, Russia), protocol No. 8 dated 07.07.2023. The conditions for keeping and working with animals were consistent with the principles of the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals, Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010. on the protection of animals used for scientific purposes, GOST 33044-2014 "Principles of good Laboratory Practice", approved by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology No. 1700-st dated November 20, 2014..

Received: 16.10.2024

Received in revised form: 25.11.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Author



ABSTRACT

Introduction. NADP-oxidase 4 or NOX4 is an enzyme of the oxidase group that plays a significant role in the pathogenesis of ischemic stroke. First of all, NOX4 mediates the activation of oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which makes it a promising pharmacotherapeutic target.

Purpose. To evaluate the effect of the administration of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one on the change in NOX4-dependent mitochondrial biogenesis in rats with focal ischemia.

Materials and Methods. Focal cerebral ischemia was modeled by irreversible right-sided occlusion of the middle cerebral artery in male Wistar rats. The analyzed compound – 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one and the reference – ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered orally at doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg, respectively, on for 3 days from the moment of ischemia modeling. After the specified time, a change in the size of the necrosis zone was assessed in rats, a change in the activity of enzymes- biomarkers of mitochondrial biogenesis – succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase, as well as the NOX4 content were determined in the mitochondrial fraction.

Results. The study showed that against the background of administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one to animals, a decrease in NOX4 content by 41.9 % ($p < 0.05$) and 42.8 % ($p < 0.05$) respectively was observed, which was accompanied by an increase in the activity of succinate dehydrogenase by 131.8 % ($p < 0.05$) and 137.5 % ($p < 0.05$), respectively, as well as cytochrome-c-oxidase by 83.1 % ($p < 0.05$) and 79.0 % ($p < 0.05$), respectively. It is worth noting that when using ethylmethylhydroxypyridine succinate and 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-oh, the brain necrosis zone in rats decreased by 17.6 % ($p < 0.05$) and 15.2 % ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion. It has been shown that oral administration of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one to animals with focal ischemia leads to a decrease in the area of brain necrosis, which may be based on suppression NOX4 and, accordingly, improved mitochondrial function.

KEYWORDS

ischemic stroke, mitochondrial biogenesis, succinate dehydrogenases, cytochrome-c-oxidase, chalcone derivatives

To cite: Pozdnyakov, D. I. (2024). Effect of chalcone derivative on the change in NOX4-dependent mitochondrial biogenesis of brain tissue in rats with focal cerebral ischemia *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 36-44. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s241>

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения нарушение мозговой гемодинамики и, в частности, ишемический инсульт, занимают второе место в списке десяти главных причин смертности, уступая только ишемической болезни сердца и ее осложнениям в виде инфаркта миокарда (Feske, 2021). В связи со значимой медицинской, экономической и социальной ролью ишемического инсульта поиск новых тактик лечения и, соответственно лекарственных препаратов, предназначенных для терапии данного заболевания, ведется постоянно. При этом, наряду с современными тромболитическими препаратами обращает на себя внимание концепция использования нейропротекторных средств, действие которых сосредоточено на коррекции основных патофизиологических механизмов развития ишемического инсульта (Paul & Candelario-Jalil, 2021). Установлено, что патогенез ишемического инсульта носит комплексный характер и состоит из каскада взаимосвязанных процессов, приводящих к гибели нейронов ишемической пенумбры. Среди таких патофизиологических механизмов можно выделить: эксайтотоксичность, опосредованную активацией NMDA2A рецепторов глутаминовой кислоты; апоптоз; нейровоспаление; окислительный стресс; митохондриальную дисфункцию (Zhao et al., 2021). При этом, как отмечает Haupt et al. (2023) практически любой из данных патогенетических путей может подвергаться целенаправленному фармакологическому воздействию, но предпочтение при разработке новых фармакотерапевтических таргетов отдается митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу.

Митохондрии являются одними из главных источников активных форм кислорода (АФК) в клетке и при наличии дефицита кислорода и субстратов окисления процесс генерации АФК многократно усиливается, что является триггерным фактором для окислительного стресса. В тоже время альтернативно митохондриальному метаболизму источником АФК могут служить ферменты группы НАДФ-оксидаз, например, НАДФ-оксидаза 4 (NOX4).

Изофермент NOX4 впервые был идентифицирован в почках и играет значимую роль в развитии многих заболеваний. Например, было обнаружено, что NOX4 за счет активации гликолиза, действует как онкоген при немелкоклеточном раке легких (Zeng et al. 2016). Кроме того, было показано, что NOX4 высоко экспрессируется в кровеносных сосудах головного мозга и может способствовать образованию АФК и апоптозу нейронов в условиях церебрального повреждения (Xu et al., 2019).

Помимо интенсификации апоптоза и окислительного стресса повышенная активность NOX4 способствует повреждению плотных контактов гематоэнцефалического барьера, усиливая отек головного мозга (Palomino-Antolín et al., 2023). Также NOX4 в «петле положительной обратной связи» ухудшает функциональную активность митохондрий, выражаемое в снижении процесса митохондриального биогенеза (Bernard et al., 2017). Таким образом, высокая значимость NOX4 в патогенезе ишемического инсульта делает данный изофермент перспективной фармакологической мишенью, на изучении чего был сосредоточен ряд исследований. Dai et al. (2018) продемонстрировали нейропротекторный эффект кверцетина, который реализовывался посредством блокады NOX4-зависимых механизмов окислительного повреждения. Аналогичные результаты были получены для гинсенозида (Chen et al., 2015) и бетулиновой кислоты (Lu et al., 2017). При этом, следует отметить, что в описанных случаях для гинсенозида и бетулиновой кислоты блокада NOX4 сопровождалась снижением интенсивности некротических процессов в ткани головного мозга. Наряду с перечисленными выше соединениями перспективными блокаторами NOX4 могут являться производные хромона, демонстрирующие высокие антиоксидантные свойства Воронков и соавт. (2019) и к числу которых можно отнести 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он. Цель исследования: оценить влияние применения 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-она на изменение NOX4-зависимого митохондриального биогенеза у крыс с фокальной ишемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Данное исследование выполнено на половозрелых белых крысах самках Wistar весом 220 ± 10 % г. Стоковая выборка для проведения эксперимента составляла 80 особей, которые в дальнейшем распределялись по 20 крыс на три эквивалентные экспериментальные группы. После получения (источник получения — питомник лабораторных животных «Рапполово») и до начала исследования животных размещали в карантинном отделении вивария Пятигорского медико-фармацевтического института по 5 особей в полипропиленовых клетках. Режим содержания: температура воздуха — 22 ± 10 °C, влажность воздуха — 65 ± 10 %, световой цикл — 12 часов. В ходе непосредственного эксперимента животные содержались в аналогичных условиях. Операционные процедуры и забор биоматериала выполнены под анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг). Эвтаназию крыс осуществляли путем декапитации под анестезией. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол №8

от 07.07.2023). Исследование соответствовало положениям Директивы ЕС 2010/63¹ и принципам ARRIVE 2.0².

Дизайн исследования

Фокальную ишемию моделировали путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии, согласно методу Tamura et al. (1981). В ходе исследования были сформированы 4 экспериментальные группы животных ($n = 20$ каждая): ЛО — ложнооперированные животные; НК — негативный контроль (крысы с фокальной ишемией, но лишённые фармакологической поддержки); ЭГМПС — группа животных с ишемией, получавшая референт — этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», Фармасофт, Россия) в дозе 100 мг/кг; 3FC12 — группа крыс с ишемией, которой вводили анализируемое соединение 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он в дозе 50 мг/кг (Pozdnyakov et al., 2022). Введение референта и анализируемого соединения осуществляли перорально, после моделирования ишемии, затем однократно в день на протяжении 72-х часов.

Подготовка биоматериала для анализа

Крыс декапитировали под анестезией, извлекали головной мозг и у 10 животных из группы трифенилтетразолиевым методом оценивали изменение зоны церебрального некроза. У 10 оставшихся крыс головной мозг гомогенизировали в буферном растворе с pH 7,2, состоящим из 1 ммоль/л ЭГТА, 215 ммоль/л маннита, 75 ммоль/л сахарозы, 20 ммоль/л HEPES и 0,1 % раствора бычьего сывороточного альбумина. Из полученного гомогената готовили митохондриальную фракцию, путем центрифугирования в градиенте перколл. Первичный гомогенат центрифугировали при ускорении 1100g на протяжении 2-х минут. Полученный супернатант разделяли на 2 аликвоты. Первую переносили в пробирки Эппендорф и наслаивали 10 %-раствор перколл. Полученную смесь повторно центрифугировали при ускорении 18000g в течение 10 минут (Поздняков, 2023). Декантант отбрасывали, осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующего буфера и центрифугировали в течение 5 минут при 10 000 g с получением митохондриальной фракции (Pozdnyakov, D., et al. 2020).

Определение активности сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы и концентрации NOX4

В митохондриальной фракции оценивали изменение активности ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-с-оксидазы (ЦСО), а также определяли содержание NOX4. Активность ЦСО определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии калия цианида при 500 нм (Li et al., 2007). Активность СДГ оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндифенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. (Wang et al., 2017). Активность ферментов пересчитывали на содержание белка в образце, которое определяли методом Бредфорда. Концентрацию NOX4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением видоспецифичных реактивов производства Cloud Clone. Анализ выполнялся в соответствии с рекомендациями производителя. Аналитический сигнал считывали на микропланшетом ридере Infinite F50, производства Tecan (Поздняков, 2022).

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ StatPlus 7.0 (AnalystSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий определяли тестом Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение с группой ЛО крыс осуществляли в тесте Даннета при $p < 0,05$. Оценку достоверных отличий между остальными группами животных производили с использованием теста Тьюки (при нормальном распределении данных) или Краскелла-Уоллиса с последующим парным сравнением в тесте Данна (при распределении данных отличных от нормального) при критическом уровне значимости $p < 0,05$ (Поздняков, 2022).

¹ Красильщикова М.С., Белозерцева И.В (2012). Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.

² Percie Du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., ... Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLOS Biology, 18(7), e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя изменение зоны некроза головного мозга у крыс с фокальной ишемией было показано, что применение ЭГМПС и 3FC12 способствовало снижению данного показателя. Было показано, что у животных, которым фармакологическую коррекцию фокальной ишемии головного мозга осуществляли путем введения ЭГМПС и 3FC12 зона церебрального некроза снизилась на 17,6 % ($p < 0,05$) и 15,2 % ($p < 0,05$) соответственно (относительные показатели приведены в сравнении с НК группой животных). Необходимо подчеркнуть, что достоверных отличий величины зоны некроза головного мозга между группами животных, получавших референт (ЭГМПС) и анализируемое соединение (3FC12) установлено не было (Рисунок 1).

В дальнейшем было продемонстрировано, что у животных с ишемией головного мозга отмечается уменьшение активности СДГ в митохондриальной фракции мозговой ткани. Так у НК группы крыс отмечено снижение активности данного фермента относительно ЛО животных на 81,0 % ($p < 0,05$). У животных, получавших ЭГМПС и 3FC12 активность ДГ также была ниже ($p < 0,05$), чем

у ЛО группы крыс, но при этом, превосходила показатели активности фермента, полученные в НК группе крыс на 131,8 % ($p < 0,05$) и 137,5 % ($p < 0,05$) соответственно (Рисунок 2).

Также в ходе исследования установлено, что активность ЦСО в группе животных НК была на 71,0 % ($p < 0,05$) ниже аналогичной у ЛО крыс. В свою очередь на фоне применения ЭГМПС и 3FC12 активность ЦСО в сравнении с НК группой животных повысилась на 83,1 % ($p < 0,05$) и 79,0 % ($p < 0,05$) соответственно (Рисунок 3).

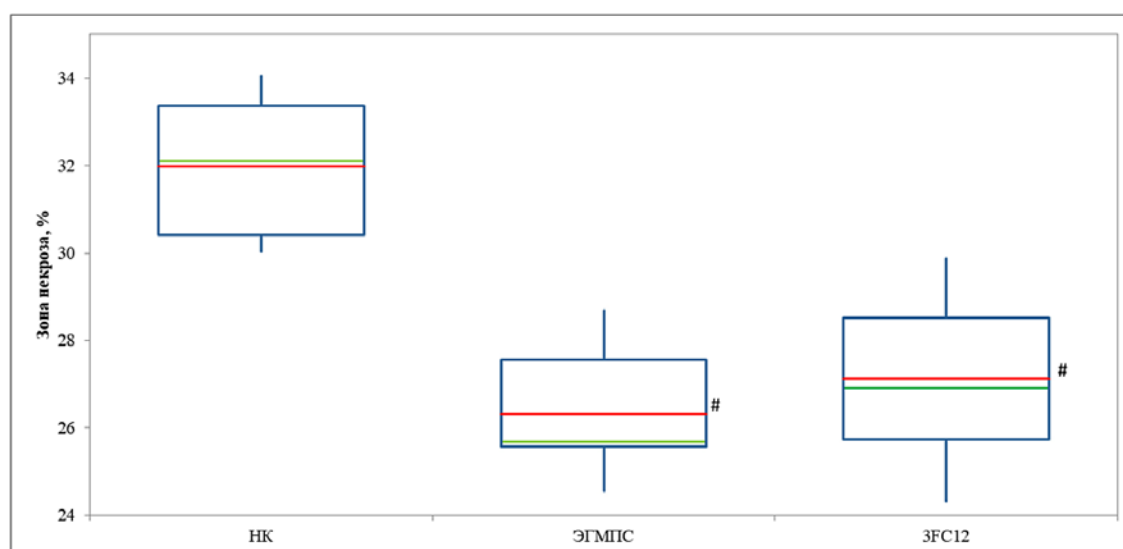
Анализируя изменение концентрации изофермента NOX4 (Рисунок 4) установлено, что в группе животных НК данный показатель превосходил таковой у ЛО крыс в 3,8 раза ($p < 0,05$). В ходе анализа изменения концентрации NOX4 было продемонстрировано повышение данного показателя у НК группы животных в сравнении с ЛО крысами). В группе животных, которым вводили референт ЭГМПС, содержание NOX4 уменьшилось по отношению к аналогичному параметру группы крыс, не получавших фармакологическую поддержку (НК группа), на 41,9 % ($p < 0,05$), тогда как на фоне применения 3FC12 концентрация NOX4 уменьшилась на 42,8 % ($p < 0,05$).

Рисунок 1

Влияние 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4H-1-бензопиран-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение зоны некроза головного мозга у крыс с экспериментальной фокальной ишемией

Figure 1

Effect of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in the area of brain necrosis in rats with experimental focal ischemia



Примечание. НК — группа негативного контроля; ЭГМПС — группа крыс, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; 3FC12 — группа животных, получавшая анализируемое соединение; # — достоверно относительно НК группы (тест Тьюки, $p < 0,05$).

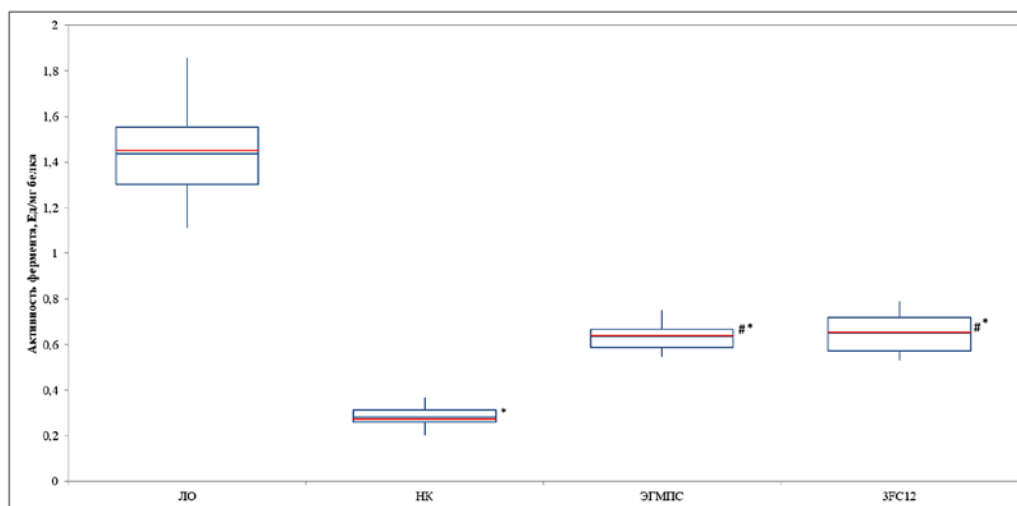
Note. NC — negative control group; EGMPs — group of rats receiving ethylmethylhydroxypyridine succinate; 3FC12 — group of animals receiving the analyzed compound; # — significant relative to the NC group (Tukey test, $p < 0.05$).

Рисунок 2

Влияние 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4H-1-бензопиран-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности сукцинатдегидрогеназы в митохондриальной фракции головного мозга у крыс с экспериментальной фокальной ишемией.

Figure 2

Effect of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in succinate dehydrogenase activity in the mitochondrial fraction of the brain in rats with experimental focal ischemia.



Примечание. НК — группа негативного контроля; ЭГМПС — группа крыс, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; 3FC12 — группа животных, получавшая анализируемое соединение; # — достоверно относительно НК группы (тест Тьюки, $p < 0,05$); * — достоверно относительно ЛО группы (тест Даннета, $p < 0,05$).

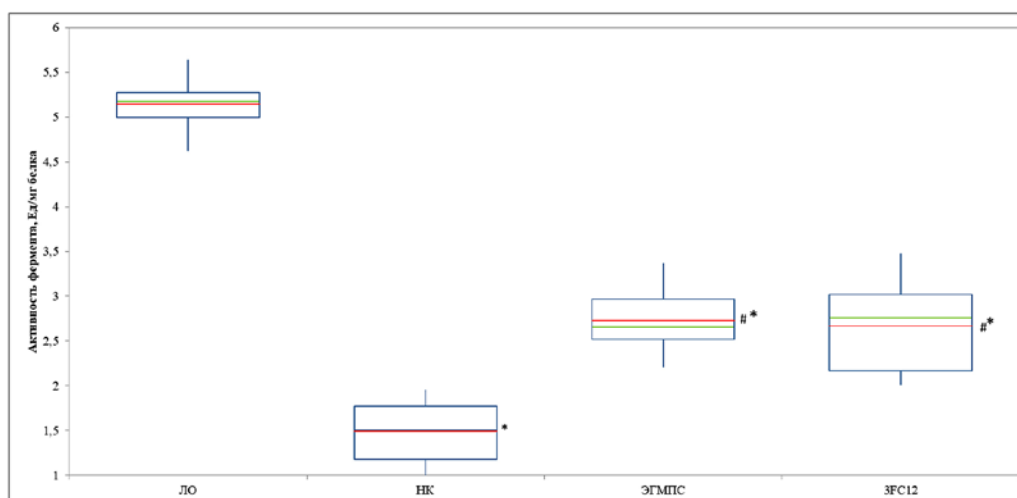
Note. NC — negative control group; EGMPS — group of rats receiving ethylmethylhydroxypyridine succinate; 3FC12 — group of animals receiving the analyzed compound; # — significant relative to the NC group (Tukey's test, $p < 0.05$); * — significant relative to the LO group (Dunnett's test, $p < 0.05$).

Рисунок 3

Влияние 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4H-1-бензопиран-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности цитохром-с-оксидазы в митохондриальной фракции головного мозга у крыс с экспериментальной фокальной ишемией

Figure 3

Effect of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one and ethylmethylhydroxypyridine succinate on changes in cytochrome c oxidase activity in the mitochondrial fraction of the brain in rats with experimental focal ischemia



Примечание. Условные обозначения аналогичны Рисунку 2.

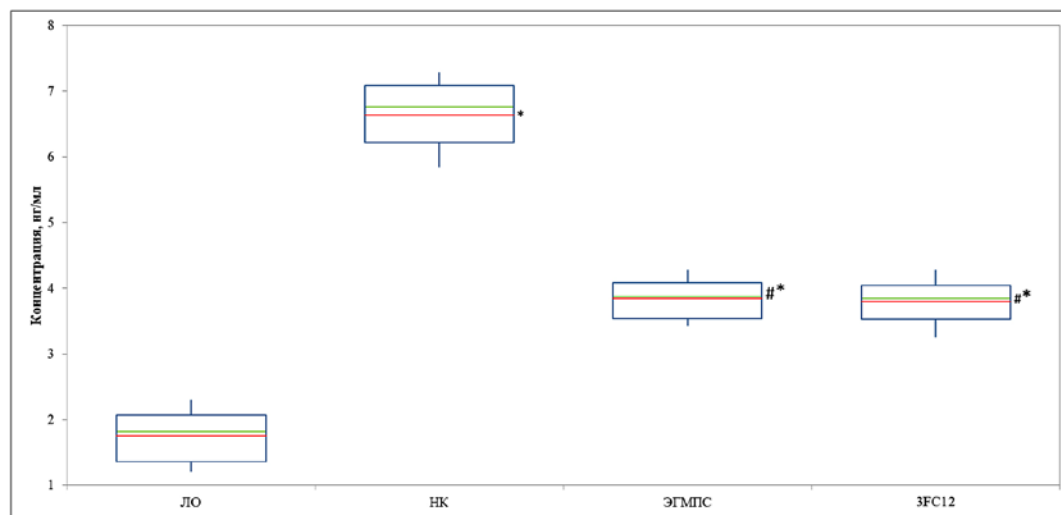
Note. The legend is the same as in Figure 2.

Рисунок 4

Влияние 3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4H-1-бензопиран-4-она и этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение концентрации НАДФ-оксидазы 4 в митохондриальной фракции головного мозга у крыс с экспериментальной фокальной ишемией

Figure 4

Effect of 3-[(1E)-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4H-1-benzopyran-4-one and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the change in the concentration of NADPH oxidase 4 in the mitochondrial fraction of the brain in rats with experimental focal ischemia



Примечание. Условные обозначения аналогичны Рисунку 2.

Note. The legend is the same as in Figure 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

NOX4 играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта, являясь одним из ведущих источников АФК в клетке, в результате активируя окислительный стресс и другие элементы «ишемического каскада»: эксайто-токсичность, апоптоз, нейровоспаление, повреждение ГЭБ с сопутствующим развитием отека головного мозга (Shen et al., 2021; Поздняков с соавт., 2023). Также важно, что активация NOX4 способствует развитию митохондриальной дисфункции, выражаемой в нарушении аэробного метаболизма, снижении синтеза АТФ и митохондриального биогенеза, повышенной выработки митохондриальных АФК (Park et al., 2021).

Митохондриальный биогенез — это процесс новообразования митохондрий из уже имеющегося пула клеточных органелл. В условиях ишемии митохондриальный биогенез имеет тенденцию к повышению, что указывает на возможную роль данного процесса как «эндогенного нейропротектора». При этом, чаще всего отмечается краткосрочная активация, а в отсроченном периоде митохондриальный биогенез подавляется по АФК-зависимым механизмам. В результате отмечается образование дефектных деполяризованных митохондрий, склонных к усиленной генерации АФК, проапоптотических и провоспалительных молекул, что усугубляет повреждение головного мозга (Shademan et al., 2023).

Проведенное исследование показало, что в условиях фокальной ишемии головного мозга у крыс отмечается повышение концентрации NOX4 в ткани головного мозга, при сопутствующем угнетении активности ферментативных биомаркеров митохондриального биогенеза — СДГ и ЦСО (Поздняков, 2023). Также было показано, что применение ЭГМПС и соединения 3FC12 способствовало увеличению активности СДГ и ЦСО, при снижении концентрации NOX4. Стоит отметить, что наблюдаемые изменения сопровождались уменьшением зоны некроза головного мозга у животных. Учитывая тот факт, что соединение 3FC12 является производным бензопиранона, подавление активности NOX4 и последующие положительные изменения митохондриального биогенеза можно в некоторой степени объяснить структурой скаффолда данного вещества. Так блокада NOX4 была описана Wang et al. (2017) для соединения ZYZ-772, также являющегося бензопирановым производным. Syed et al. (2023) показали, что гесперидин подавляет NOX4-опосредованный окислительный стресс, регулируя активность SIRT1-зависимых путей. Таким образом, можно предположить, что нейропротекторный эффект соединения 3FC12 связан со снижением NOX4-зависимого повреждения митохондрий и повышением реакций митохондриального биогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на полученных данных можно предположить, что введение соединения 3FC12 животным с фокальной ишемией сопровождается развитием нейропротекторного эффекта сопоставимого с таковым у референта и выражаемым в виде уменьшения зоны некроза головного мозга. При этом, механизмом реализации нейропротекторного действия 3FC12 по всей видимости является уменьшение NOX4-опосредованных реакций угнетения митохондриальной функции.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

Поздняков Д. И. (2023). VDAC1-зависимые митохондриальные эффекты соединений, содержащих 4-гидрокси-3,5-дитрет-бутилфенильный заместитель, при экспериментальной очаговой ишемии головного мозга. *Молекулярная медицина*, 21 (1), 58–64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-03-08>

Pozdnyakov, D. I. (2023). VDAC1-dependent mitochondrial effects of compounds containing the 4-hydroxy-3,5-ditretbutyl phenyl substituent in experimental focal cerebral ischaemia. *Molekulyarnaya Meditsina [Molecular medicine]*, 21(1), 58–64. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-03-08> (In Russ.)

Воронков, А. В., Поздняков, Д. И., Руковицина, В. М., Веселова, О. Ф., Олохова, Е. А., & Оганесян, Э. Т. (2019). Антирадикальные и хелатирующие свойства производных хромон-3-альдегида. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 82(12), 32–35. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35>

Voronkov, A. V., Pozdnyakov, D. I., Rukavitsyna, V. M., Veselova, O. F., Olokhova, E. A., & Oganessian, E. T. (2019). Antiradical and chelating properties of chromon-3-aldehyde derivatives. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 82(12), 32–35. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35> (In Russ.)

Поздняков, Д. И. (2022). Молекулярные механизмы нейропротекции 3-[(Е)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромон-4-она при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Молекулярная медицина*, 20(3), 54–59. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-08>

Pozdnyakov, D. I. (2022). Molecular mechanisms of neuroprotection of 3-[(E)-3-(3,5-ditret-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl]-6-methoxy-chromene-4-one in experimental traumatic brain injury. *Molekulyarnaya Meditsina [Molecular medicine]*, 20(3), 54–59. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-08> (In Russ.)

Bernard, K., Logsdon, N. J., Miguel, V., Benavides, G. A., Zhang, J., Carter, A. B., Darley-USmar, V. M., & Thannickal, V. J. (2017). NADPH Oxidase 4 (Nox4) Suppresses Mitochondrial Biogenesis and Bioenergetics in Lung Fibroblasts via a Nuclear Factor Erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2)-dependent Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 292(7), 3029–3038. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.752261>

Chen, W., Guo, Y., Yang, W., Zheng, P., Zeng, J., & Tong, W. (2015). Protective effect of ginsenoside Rb1 on integrity of blood–brain barrier following cerebral ischemia. *Experimental Brain Research*, 233(10), 2823–2831. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4352-3>

Dai, Y., Zhang, H., Zhang, J., & Yan, M. (2018). Isoquercetin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis after ischemia/reperfusion injury via Nrf2-mediated inhibition of the NOX4/ROS/NF-κB pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 284, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.017>

Feske, S. K. (2021). Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine*, 134(12), 1457–1464. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>

Haupt, M., Gerner, S. T., Bähr, M., & Doeppner, T. R. (2023). Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>

Li, Y., D'Aurelio, M., Deng, J.-H., Park, J.-S., Manfredi, G., Hu, P., Lu, J., & Bai, Y. (2007). An Assembled Complex IV Maintains the Stability and Activity of Complex I in Mammalian Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 282(24), 17557–17562. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701056200>

Lu, P., Zhang, C., Zhang, X., Li, H., Luo, A., Tian, Y., & Xu, H. (2017). Down-regulation of NOX4 by betulinic acid protects against cerebral ischemia-reperfusion in mice. *Current Medical Science*, 37(5), 744–749. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1798-5>

Palomino-Antolín, A., Decouty-Pérez, C., Farré-Alins, V., Narros-Fernández, P., Lopez-Rodriguez, A. B., Álvarez-Rubal, M., Valencia, I., López-Muñoz, F., Ramos, E., Cuadrado, A., Casas, A. I., Romero, A., & Egea, J. (2023). Redox Regulation of Microglial Inflammatory Response: Fine Control of NLRP3 Inflammasome through Nrf2 and NOX4. *Antioxidants*, 12(9), 1729. <https://doi.org/10.3390/antiox12091729>

Park, M. W., Cha, H. W., Kim, J., Kim, J. H., Yang, H., Yoon, S., Boonpraman, N., Yi, S. S., Yoo, I. D., & Moon, J.-S. (2021). NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation via the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases. *Redox Biology*, 41, 101947. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101947>

Paul, S., & Candelario-Jalil, E. (2021). Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Experimental Neurology*, 335, 113518. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>

- Pozdnyakov, D. I., Zolotykh, D. S., Rukovitsina, V. M., & Oganessian, E. T. (2022). Chromone derivatives suppress neuroinflammation and improve mitochondrial function in the sporadic form of Alzheimer's disease under experimental conditions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(7). <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.65377.14387>
- Pozdnyakov, D. I., Zolotykh, D. S., & Vihor, A. A. (2023). An effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate and ethylmethylhydroxypyridine malate on changes in mitochondrial function under conditions of focal cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*, 123(11), 111. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231231111111> (In Russ.)
- Pozdnyakov, D., Voronkov, A., & Rukovitsyna, V. (2020). Chromon-3-aldehyde derivatives restore mitochondrial function in rat cerebral ischemia. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.46369.10710>
- Shademan, B., Avci, C. B., Karamad, V., Soureh, G. J., Olia, J. B. H., Esmaily, F., Nourazarian, A., & Nikanfar, M. (2023). The Role of Mitochondrial Biogenesis in Ischemic Stroke. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(4), 88. <https://doi.org/10.31083/jjin2204088>
- Shen, J., Li, G., Zhu, Y., Xu, Q., Zhou, H., Xu, K., Huang, K., Zhan, R., & Pan, J. (2021). Foxo1 induced miR 92b down regulation promotes blood brain barrier damage after ischaemic stroke by targeting NOX4. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(11), 5269–5282. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16537>
- Syed, A. A., Reza, M. I., Yadav, H., & Gayen, J. R. (2023). Hesperidin inhibits NOX4 mediated oxidative stress and inflammation by upregulating SIRT1 in experimental diabetic neuropathy. *Experimental Gerontology*, 172, 112064. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112064>
- Tamura, A., Graham, D. I., McCulloch, J., & Teasdale, G. M. (1981). Focal Cerebral Ischaemia in the Rat: 1. Description of Technique and Early Neuropathological Consequences following Middle Cerebral Artery Occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1(1), 53–60. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1981.6>
- Wang, H., Huwaimel, B., Verma, K., Miller, J., Germain, T. M., Kinarivala, N., Pappas, D., Brookes, P. S., & Trippier, P. C. (2017). Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5. *ChemMedChem*, 12(13), 1033–1044. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700196>
- Wang, Y., Zhong, L., Liu, X., & Zhu, Y. (2017). ZYZ-772 Prevents Cardiomyocyte Injury by Suppressing Nox4-Derived ROS Production and Apoptosis. *Molecules*, 22(2), 331. <https://doi.org/10.3390/molecules22020331>
- Xu, W., Li, T., Gao, L., Zheng, J., Yan, J., Zhang, J., & Shao, A. (2019). Apelin-13/APJ system attenuates early brain injury via suppression of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress in a AMPK-dependent manner after subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1620-3>
- Zeng, C., Wu, Q., Wang, J., Yao, B., Ma, L., Yang, Z., Li, J., & Liu, B. (2016). NOX4 supports glycolysis and promotes glutamine metabolism in non-small cell lung cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 101, 236–248. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.500>
- Zhao, Y., Zhang, X., Chen, X., & Wei, Y. (2021). Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 49(2), 15. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s243>

Обоснование выбора сырья для создания специализированного питания для людей с дисфагией методом 3D печати

О.Е. Бакуменко, М.В. Малецкий

Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

Корреспонденция:

Малецкий Максим Владимирович,
Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
125080, Россия, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 11
E-mail: oebakumenko@mgupp.ru

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.11.2024

Поступила после
рецензирования: 20.12.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. Исследование посвящено разработке специализированного питания для людей с дисфагией методом 3D-печати. Актуальность исследования и наличие пробелов в существующем знании обусловлены ограниченным ассортиментом коммерческих продуктов для пациентов с дисфагией, их высокой стоимостью и однообразием текстуры, что снижает качество жизни больных. В существующих исследованиях рассматриваются различные подходы к созданию 3D-печатных продуктов, включая использование белковых изолятов, крахмальных гелей и стабилизированных пюре, однако большинство из них применяют дорогостоящие или труднодоступные компоненты.

Цель. Анализ рекомендаций по питанию людей с дисфагией и разработка вкусного и привлекательного блюда из натурального сырья, с целью удовлетворения потребности в продуктах лечебных учреждений и обеспечения доступности их для людей с дисфагией.

Материалы и методы исследования включали разработку рецептуры пищевых чернил на основе доступного отечественного сырья — порошков картофеля, капусты, моркови, лука и кабачков в сочетании с гуаровой и ксантановой камедями, экспериментальную печать на 3D-принтере и оценку текстурных характеристик по стандартам IDDSI.

Результаты показали, что полученный продукт успешно прошёл тест с наклоном ложки, соответствуя четвёртому уровню загущения, а введение комбинации загустителей обеспечило однородность структуры и стабильность формы в течение 30 минут. Органолептическая оценка выявила необходимость дополнительной коррекции параметров печати для улучшения внешнего вида изделия. В сравнении с ранее опубликованными работами продемонстрирована возможность создания специализированного питания с адаптированным составом, соответствующим диетическим требованиям пациентов с дисфагией.

Выводы подтверждают перспективность технологии 3D-печати для медицинского питания, а дальнейшие исследования будут направлены на улучшение вкусовых характеристик, доработку параметров экструзии и клиническую апробацию разработанного продукта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дисфагия, специализированное питание, инсульт, 3D печать, пищевые чернила, полисахаридные загустители



Для цитирования: Малецкий, М. В., & Бакуменко, О. Е. (2024). Обоснование выбора сырья для создания специализированного питания для людей с дисфагией методом 3D печати. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 45-56. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s243>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s243>

Justification of the Choice of Raw Materials for the Creation of Specialized Nutrition for People with Dysphagia Using 3D Printing

Olesya E. Bakumenko, Maxim V. Maletskiy

Russian Biotechnology University
(BIOTECH University), Moscow, Russia

Correspondence:

Maxim V. Maletskiy,
Russian Biotechnology University
(BIOTECH University), 125080, Russia,
Moscow, Volokolamskoe shosse, 11
E-mail: oebakumenko@mgupp.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 11.11.2024

Received in revised form: 20.12.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction. The study focuses on the development of specialized nutrition for individuals with dysphagia using 3D printing technology. The relevance of the research and existing knowledge gaps are driven by the limited range of commercially available products for dysphagic patients, their high cost, and uniform texture, which negatively impact patients' quality of life. Existing studies explore various approaches to the development of 3D-printed food, including the use of protein isolates, starch-based gels, and stabilized purees; however, most of these approaches rely on expensive or hard-to-access components.

Purpose. Analysis of nutritional recommendations for people with dysphagia and development of a tasty and attractive dish from natural ingredients, in order to meet the needs of medical institutions for products and ensure their availability for people with dysphagia.

Materials and Methods. The research methods included the formulation of food inks based on readily available domestic raw materials – potato, cabbage, carrot, onion, and zucchini powders – combined with guar and xanthan gums, experimental 3D printing, and texture evaluation according to IDDSI standards.

Results. The results and discussion demonstrated that the developed product successfully passed the spoon tilt test, corresponding to Level 4 thickness, while the combination of thickeners ensured a homogeneous structure and shape stability for at least 30 minutes. Sensory evaluation identified the need for additional optimization of printing parameters to improve the product's appearance. Compared to previously published studies, this research demonstrated the feasibility of creating specialized nutrition with an adapted composition that meets the dietary requirements of dysphagic patients.

Conclusions confirm the potential of 3D printing technology for medical nutrition, and future studies will focus on enhancing flavor characteristics, refining extrusion parameters, and conducting clinical validation of the developed product.

KEYWORDS

dysphagia, specialized nutrition, stroke, 3D printing, food ink, polysaccharide thickeners



To cite: Maletskiy, M. V., & Bakumenko, O. E. (2024). Justification of the choice of raw materials for the creation of specialized nutrition for people with dysphagia using 3D printing. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 45-56. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s243>

ВВЕДЕНИЕ

Дисфагия — это расстройство функции глотания, которое может иметь органические или нейрогенные причины (Иванова и соавт., 2016). Данное состояние характеризуется затруднением прохождения пищи и жидкостей по пищеводу, что может приводить к аспирации и другим осложнениям. Механизм дисфагии связан с неполным перекрытием трахеи надгортанником при прохождении пищи, что увеличивает риск попадания пищи в дыхательные пути. Дисфагия часто является последствием различных заболеваний и состояний, таких как (Daniels, 2006):

- 1) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК или инсульт);
- 2) травматическое повреждение мозга;
- 3) опухоли мозга;
- 4) детский церебральный паралич (ДЦП);
- 5) деменция;
- 6) болезнь Альцгеймера;
- 7) рассеянный склероз;
- 8) болезнь Паркинсона.

Вероятность возникновения дисфагии при данных заболеваниях варьируется, например, для инсульта риск составляет 65 %, для травматических повреждений мозга — 25 %, для болезни Альцгеймера — 32 %, для болезни Паркинсона — 50 %, а для рассеянного склероза — 34 % (Maciejewska et al., 2024).

Согласно данным из различных больниц, частота возникновения дисфагии значительно варьируется. Например, в одной из больниц на о.Сахалин за период с 2021 по 2023 годы было зарегистрировано 255 случаев дисфагии после инсульта. В ГКБ им. С.П. Боткина за период с 2019 по 2022 годы с диагнозом ОНМК поступило 6343 пациента, из которых (согласно статистике, приведённой выше) 4122 пациента находились в зоне риска возникновения дисфагии. Данные свидетельствуют о том, что большинство заболеваний, приводящих к дисфагии, характерны для пожилых людей, тогда как у детей и молодых людей дисфагия чаще всего возникает в результате травмы мозга или поражения гортани и/или пищевода (Комарова и соавт., 2022).

Люди, страдающие дисфагией, сталкиваются с рядом серьёзных проблем, которые существенно снижают качество их жизни. В первую очередь, это проблемы с приёмом пищи, которые могут приводить к аспирации (попаданию пищи в дыхательные пути) и, как следствие, к аспирационной пневмонии. Кроме того, пациенты с дисфагией часто испытывают дефицит питательных веществ из-за невозможности нормально питаться. Это может приводить к авитаминозу, дегидратации и значительной потере веса (Белевич, 2015). Для таких пациентов диета должна состоять исключительно из протёр-

той пюреобразной пищи или незначительно загущённой жидкости. В связи с тем, что процесс реабилитации проходит длительное время (от двух месяцев и более) у всех пациентов с дисфагией на фоне употребления однообразной пищи наблюдается развитие депрессии и снижение аппетита вплоть до полного отказа от еды.

Для больных дисфагией на сегодняшний день существует специализированное питание и добавки к пище отечественной и иностранной разработки. Из иностранных товаров на рынке представлены специализированное питание ТМ «Фрезубин» — «Фрезубин сгущённый уровень 2» и «Фрезубин сгущённый уровень 1», каждый из которых имеет по два вкуса. Загуститель ТМ «Nutrien Disphagia» не является специализированным питанием, а лишь загущает готовые блюда и придаёт им необходимую консистенцию. Кроме этого больные могут употреблять детские пюре ТМ «Фрутоняня». К недостаткам можно отнести такие факторы. «Nutrien Disphagia» очень дорогой продукт и закупается больницами редко в объёмах, которых недостаточно для питания пациентов, поэтому его используют только для приготовления эталонного блюда. «Фрутоняня» недостаточно калорийна. «Фрезубин» дорогой и его не всегда закупают в больницы. Главным недостатком перечисленных продуктов является то, что еда имеет одинаковый внешний вид и консистенцию.

Выходом из этой ситуации может стать создание блюд на пищевом 3D-принтере. Эта технология позволяет создать из непривлекательных пен и пюре разнообразные по форме и цвету блюда. Кроме того, эта технология позволяет создавать блюда с точным содержанием нутриентов, что особенно важно для персонифицированного питания пациентов с дисфагией.

Возможность создания разнообразных сложных форм продуктов достигается за счёт высокой точности движения рабочих органов пищевого принтера и точной дозировки чернил. При традиционном способе изготовления блюд невозможно достичь одинаковой дозировки сырья и точного рисования контура продукта.

Анализ степени изученности вопроса печати специализированного питания показал, что в российском научном сегменте данный вопрос не изучен, напротив в англоязычном сегменте были найдены научные статьи, посвящённые данному вопросу.

Статья (Giura et al., 2024) исследует разработку овощных пюре с добавлением *Chlorella vulgaris* для людей с дисфагией. Были исследованы три вида *Chlorella vulgaris* (гладкая, медовая и белая), добавленные в пюре из кабачков и моркови. Пюре с белой хлореллой показало высокую антиоксидантную способность, все образцы обеспечивали более 15 % суточной нормы железа, а пе-

реваримость составляла 90.9–92.6 %. Пюре с гладкой хлореллой имело самую высокую переваримость белка (46 %). Все пюре подходили для диеты при дисфагии и для 3D-печати. Добавление *C. vulgaris* улучшило питательные свойства пюре, не влияя на их реологию, что делает их пригодными для людей с дисфагией.

В статье (Dick et al., 2021) изучается возможность создания продуктов из говядины для людей с дисфагией с использованием различных гидроколлоидов. Смеси ксантановой и гуаровой камеди, а также каппа-каррагинана и камеди рожкового дерева показали хорошие результаты. Образцы, обработанные теплом, сохраняли форму и соответствовали 5–7 уровням по IDDSI. Это доказало, что добавление гидроколлоидов улучшает консистенцию и стабильность продуктов для дисфагии.

Carvajal-Mena et al. (2023) исследуют гели на основе кукурузного крахмала и белков лосося для 3D-печати. Исследование показало, что гели с 15 % крахмала и 3–4 % белка обладают наилучшей стабильностью и текстурой, подходящей для пациентов с дисфагией. Лиофилизация была выбрана как наиболее эффективный метод постобработки, обеспечивающий сохранение формы (94,66 %–99,22 %) и подходящую текстуру. Гели на основе кукурузного крахмала и белков лосося показали перспективу для создания 3D-печатной пищи для людей с трудностями при глотании.

В исследовании (Kim et al., 2024) рассматривается возможность создания десерта из красного женьшеня с мёдом с помощью 3D-печати. Изолят горохового белка добавлялся для придания консистенции. Продукты с 60 г/кг изолята соответствовали критериям диеты для дисфагии (уровень 5 по IDDSI) и были похожи на коммерческий красный женьшень по сенсорным характеристикам. Это исследование показало, что изолят горохового белка улучшает текстуру и питательную ценность продуктов для пациентов с дисфагией.

Исследование (Lee et al., 2021) посвящено 3D-печати пищевых пен для предотвращения обезвоживания у пациентов с дисфагией. Исследовались пены на основе яичных белков и без яиц с добавлением ксантановой камеди для улучшения стабильности. Пены с XG показали лучшие результаты, высокую стабильность и минимальное выделение воды. Чернила с 85.5 % яичного белка, 12.5 % экстракта медовой дыни и 2 % ксантановой камеди, а также смесь с «Foam Magic» продемонстрировали отличные реологические свойства и печатоспособность. Исследование показало, что 3D-печать пищевых пен с гидроколлоидами может стать эффективным решением для создания специализированных продуктов питания для пациентов с дисфагией, обеспечивая увлажнение и питательные вещества.

Xiao et al. (2024) изучали влияние различных концентраций изолята соевого белка (3 %, 5 %, 7 %) на 3D-печать порошка белого гриба и проведена иерархическая классификация диеты для дисфагии в рамках международной инициативы IDDSI. Результаты показали, что добавление изолята соевого белка в гель из белых грибов снижало подвижность воды и способствовало образованию водородных связей, что значительно улучшало механическую прочность и связность печатных чернил, включая предел текучести, вязкость и твердость. Тесты IDDSI показали, что добавление 3 % и 5 % изолята соевого белка помогало печатным чернилам проходить тесты на наклон ложки и капание с вилки, что соответствовало уровню 5 (измельченная и влажная пища) с учетом теста на давление вилкой. Добавление 7 % изолята соевого белка делало чернила слишком вязкими для экструзии, что ухудшало внешний вид печатного образца. Добавление 3 % изолята соевого белка обеспечивало гладкую поверхность и отличную самоподдерживающую способность печатного образца.

Целью исследования (Herrera-Lavados et al., 2023) было создание 3D-печатаемого низкокалорийного эмульсионного геля для диеты при дисфагии путем добавления желатина в наноэмульсию на основе бобов, стабилизированную высоконапорной гомогенизацией. Было установлено, что высоконапорная гомогенизация при давлениях >200 МПа и 5 % бобового белка создавала стабильные наноэмульсии. Добавление желатина снижало вибрации связей -NH- и -COO-, увеличивало водородное связывание и обеспечивало самоподдерживающиеся эмульсионные гели при концентрации желатина >1,5 %. При 2,5 % желатина улучшались параметры печати, стабильность размеров и текстурные свойства, что позволило создавать точные и безопасные для глотания формы. Исследование показало, что стабильные эмульсионные гели могут использоваться в 3D-печати для разработки пищи с индивидуальными текстурами и питательными свойствами для людей с дисфагией.

Как видно из представленных материалов, возможность создания продуктов для людей с расстройством глотания и пищевых чернил для печати таких продуктов серьёзно изучается за рубежом. Для создания готовых блюд и чернил для их получения на 3D принтере применяются ингредиенты, не характерные для русской национальной кухни, либо дорогостоящие и недоступные функциональные добавки. Однако, в российских лечебных учреждениях предпочтение нужно отдавать блюдам из доступного и недорогого сырья.

Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость в анализе рекомендаций по питанию людей с дисфагией и разработке вкусного и привлекательного блюда из натурального отечественного сырья, с целью удовлетворения потребности в продуктах лечебных учреждений

и обеспечения доступности их для людей с дисфагией, что и обусловило **цель настоящего исследования**.

Для реализации поставленной цели решали следующие **задачи**:

- (1) провести анализ рекомендаций по питанию для людей с дисфагией и меню лечебных учреждений, где находятся пациенты с данной патологией;
- (2) подобрать сырьевые компоненты и разработать оптимальный состав пищевых чернил для получения готового блюда;
- (3) изучить возможность разработки готового блюда с помощью 3D печати на основе натуральных ингредиентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы

В качестве традиционного сырья для пищевых чернил были выбраны порошки из картофеля, лука, моркови, кабачка и капусты, содержащие вышеуказанные нутриенты. Они стали объектами исследования (Таблица 1).

Таблица 1
Характеристика сырья и ингредиентов
Table 1
Characteristics of Raw Materials and Ingredients

Сырье	Нормативный документ	Производитель
Порошок из картофеля	ТУ РБ 100377784.002	ТМ «Мира»
Порошок из капусты белокочанной	ГОСТ 32065–2013	ТМ «БАБА Клава»
Порошок из лука репчатого	ГОСТ 32065–2013	ТМ «Oreganos»
Порошок из кабачков	ГОСТ 33980–2016	ТМ «Белые луги»
Порошок из моркови	ГОСТ 32065–2013	ТМ «Borago»
Соль пищевая	ГОСТ Р 51574–2018	ООО «ТСД»
Питьевая очищенная бутилированная вода	ГОСТ 32220–2013	ТМ «Шишкин лес»
Ксантановая камедь	Нет*	ТМ «Molecularmeal»
Гуаровая камедь	Нет*	

Примечание. * — стандарт не указан на потребительской упаковке.
Note. * — the standard is not indicated on consumer packaging.

В качестве литературных источников с рекомендациями по питанию в период после ОНМК использовались научные статьи и официальные источники информации.

Оборудование

Исследования проводили в лаборатории пищевых аддитивных технологий Технопарка РОСБИОТЕХ.

Для печати использовали пищевой 3D принтер марки «ISL Dual Pro» (ООО «НАШЕКРАШЕ»). Управление принтером осуществлялось через программу, разработанную специально для указанного принтера.

Сырьё и ингредиенты перемешивали блендером ТМ «Brayer» (800 Вт).

Взвешивание производилось на технических весах «CAS MWP 3000».

Методы

Для отпечатанных пищевых продуктов были разработаны требования к внешнему виду. Они основывались на общих требованиях к качеству изделий, созданных методом 3D-печати (отсутствие пропусков в стенках модели и наплывов слоёв) так и на требованиях к пище для людей с дисфагией. Эти требования включают в себя отсутствие отделения влаги и стабильность формы продукта в течение минимум тридцати минут. Такой временной промежуток был выбран, потому что, по утверждению логопедов, получаса хватает больным с дисфагией, чтобы съесть блюдо.

Готовый образец продукта тестировали по методологии IDDSI (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative — международная инициатива по стандартизации диет при дисфагии), которая на сегодняшний день является международным стандартом по классификации пищи для людей с дисфагией. Помимо классификации документ включает в себя детальное описание методов тестирования пищи на соответствие каждому уровню. Всего стандарт включает восемь уровней (Рисунок 1).

Необходимо отметить, что пищевой принтер может печатать лишь пюреобразными пищевыми чернилами. Следовательно, разрабатываемые чернила должны соответствовать 3–4 уровню загущения.

Для проверки соответствия пищи указанным уровням применяется тест на текучесть с применением вилки (третий уровень) и тест с наклоном ложки (четвёртый уровень). Суть теста с наклоном ложки состоит в том,

Рисунок 1
Визуальное представление уровней по IDDSI (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative, 2019)¹
Figure 1
Visual Representation of IDDSI Levels (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative, 2019)



что продукт, набранный в ложку, при переворачивании легко соскальзывает без необходимости встряхивания или при не сильном встряхивании. При не сильном встряхивании допускается использовать только пальцы и кисть. Сквозь след продукта должна просматриваться ложка. Суть теста на текучесть с применением вилки состоит в определении способности пищи протекать сквозь вилку. Тест считается пройденным, если сквозь вилку пища медленно протекает (Комарова и соавт., 2022).

Процедура исследования

Первый этап. На первом этапе была подобрана научная литература с целью сбора статистики и посвящённая вопросу питания больных с ОНМК и дисфагией. Поиск осуществлялся по базам E-Library, Cyberleninka, ScienseDirect и с помощью поисковых систем.

Второй этап. На втором этапе была найдена информация о том, в каких нутриентах больные после ОНМК с дисфагией испытывают особый недостаток. Поиск осуществлялся по указанным выше базам.

Третий этап. На третьем этапе из списка разрешённых продуктов были подобраны те, которые в достаточном количестве содержат необходимые нутриенты.

Четвёртый этап. На четвёртом этапе был определён оптимальный состав пищевых чернил. Для этого были использованы порошки указанных выше овощей, питьевая вода и загустители гуаровая камедь и ксантановая камедь. Выбор загустителей основан на рекомендациях авторов исследования (Giura et al., 2024). Было изготовлено несколько образцов пищевых чернил, состав которых представлен в Таблице 2. Количество загустителей было взято согласно рекомендации производителей.

Таблица 2
Составы образцов пищевых чернил
Table 2
Compositions of Edible Ink Samples

Номер образца	Ингредиент	Количество, г
1	Порошок картофеля	20,0
	Порошок кабачка	5,0
	Порошок капусты	5,0
	Порошок моркови	2,0
	Порошок лука	1,0
	Соль пищевая	1,0
	Гуаровая камедь	—
	Ксантановая камедь	0,16
2	Порошок картофеля	20,0
	Порошок кабачка	5,0
	Порошок капусты	5,0
	Порошок моркови	2,0
	Порошок лука	1,0
	Соль пищевая	1,0
	Гуаровая камедь	0,08
	Ксантановая камедь	—
3	Порошок картофеля	20,0
	Порошок кабачка	5,0
	Порошок капусты	5,0
	Порошок моркови	2,0
	Порошок лука	1,0
	Соль пищевая	1,0
	Гуаровая камедь	0,08
	Ксантановая камедь	0,16

Ко всем полученным смесям добавили по 100 г воды. Вода была нагрета до кипения, в ней развели загустители, перемешали блендером в чаше до полного растворе-

¹ Международная инициатива по классификации и стандартизации диет по дисфагии. (2019). Полные характеристики и описание 2.0. iddsi.org

ния, затем блендером смешали с овощными порошками до однородной массы.

Пятый этап. На пятом этапе была проверена возможность печати продуктов подготовленными чернилами. Печать осуществлялась с такими параметрами:

- скорость движения по оси X: 65 мм/сек.;
- скорость движения по оси Y: 65 мм/сек.;
- диаметр сопла: 1,2 мм;
- высота слоя: 0,8 мм;
- коэффициент подачи чернил: 1,5.

Количество овощных порошков в образцах не изменяли, а выбор и количество загустителей варьировали. Так, в образце 1 загустителем служила ксантановая камедь, в образце 2 — гуаровая камедь, образец 3 включал оба загустителя в соотношении 1:2. Такой выбор пропорций был основан на рекомендациях в профильной литературе и других авторов (Lee et al., 2021).

Образцы пищевых чернил были подготовлены следующим образом. Взвесили рецептурные ингредиенты. Нужно количество загустителей дозировали в чашу блендера, добавили воду температурой 85–90°C, перемешали до полного растворения, затем добавили овощные порошки и также перемешали.

Качество отпечатанного продукта оценивалось органолептическим показателям (внешний вид, вкус, запах, однородность, текстура) в соответствии с ГОСТ 31986–2012.

В дегустации приняли участие 15 дегустаторов. Продукт был изучен визуально по указанным ниже критериям в соответствии с требованиями к отпечатанным продуктам:

- отсутствие пропусков в стенках модели;
- стабильность формы модели после печати;
- отсутствие отделения влаги.

Отдельно для отпечатанных пищевых продуктов были разработаны требования к внешнему виду. Они основывались на общих требованиях к качеству изделий, созданных методом 3D-печати (отсутствие пропусков в стенках модели и наплывов слоёв) так и на требованиях к пище для людей с дисфагией. Эти требования включают в себя отсутствие отделения влаги и стабильность формы продукта в течение минимум тридцати минут. Такой временной промежуток был выбран, потому что, по утверждению логопеда, получаса хватает больным с дисфагией, чтобы съесть блюдо.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе была составлена таблица с перечнем разрешенных и запрещенных продуктов после ОНМК (Таблица 3) (Королёва, 2023²; Saint Luke's Health System, 2020).

Таблица 3
Перечень разрешенных и запрещенных продуктов после инсульта
Table 3
List of Permitted and Prohibited Products After a Stroke

Наименование продукта	Разрешён/Запрещён
Фрукты, ягоды и овощи	Разрешены
Овощи, фрукты, сухофрукты и орехи	
Листовые зеленые овощи (салат, шпинат), бобовые, грибы, яйца, печень	
Молочные продукты с пониженным содержанием жира	
Цельнозерновые продукты	
Постное мясо	Запрещены
Мононенасыщенные жиры (авокадо, оливковое масло) и полиненасыщенные жиры (жирная рыба, соевое, подсолнечное и льняное масло)	
Печенье, торты или пирожные, конфеты	
Целые фрукты	
Жирное мясо	
Жареные, вареные яйца или яичница-болтунья	
Макаронные изделия	

Важное замечание: все перечисленные продукты в категории разрешенных обязательно должны быть пюреированы, чтобы не вызывать трудностей при глотании.

На втором этапе было обнаружено, что пациенты с дисфагией испытывают потребность в таких нутриентах:

- калий — контролировать артериальное давление;
- антиоксиданты — защищают клетки от свободных радикалов;
- фолиевая кислота — помогает снизить уровень гомоцистеина в крови, что связано с снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

² Королёва, М. (2023, June 26). Питание при инсульте: что можно и чего нельзя есть. *Роскачество*. <https://rskrf.ru/tips/eksperty-obyasnyayut/pitanie-pri-insulte-cto-mozhno-i-chego-nelzya-est/>

Также фолиевая кислота важна для поддержания здоровья нервной системы и улучшения когнитивных функций после инсульта;

- клетчатка — снижает уровень холестерина в крови, является пребиотиком;
- белки — основной строительный материал всех клеток организма;
- моно- и полиненасыщенные жиры — снижают уровень липопротеинов низкой плотности и общий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

На третьем этапе были отобраны продукты, которые содержат в достаточном количестве. Такими продуктами стали:

- картофель;
- лук;
- морковь;
- кабачки;
- капуста.

Картофель характеризуется высоким содержанием калия — 421 мг/100 г (Grimm et al., 2017). Лук богат кверцетином — флавоноидом с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, который может помочь снижать риск хронических заболеваний и улучшать здоровье сердечно-сосудистой системы³.

По Сборнику блюд и кулинарных изделий было подобрано блюдо, которое бы содержало все указанные ингредиенты. Таким стало рагу из овощей №321. Кроме этого, рагу — привычное с детства для большинства людей блюдо. Учитывался и тот факт, что привычное блюдо из привычных ингредиентов пациентам с дисфагией будет проще употреблять с психологической точки зрения.

В первую очередь был подобран состав для придания необходимых органолептических характеристик. Было сделано три образца продукта и была проведена органолептическая оценка. Процедура исследования была проведена согласно методике, описанной в статье (Заворохина и соавт., 2019). Словарь дескрипторов представлен в Таблице 4.

Шкала оценок каждого дескриптора представлена в Таблицах 5–7.

Затем была проведена дегустация, по результатам которой образцам были выставлены оценки и полученные данные обработаны. В первую очередь был оценён вкус разработанного продукта (образцы 1–3). Результаты дегустации представлены на Рисунке 2.

Таблица 4
Словарь дескрипторов
Table 4
Descriptor Dictionary

Код дескриптора	Наименование	Органолептическая характеристика
Д1	Овощной вкус	Вкус
Д2	Солёность	Вкус
Д3	Привкус лука	Вкус
Д4	Баланс вкуса	Вкус
Д5	Насыщенность аромата	Запах
Д6	Гармоничность аромата	Запах
Д7	Аромат овощей	Запах
Д8	Насыщенность цвета	Цвет
Д9	Равномерность окраски	Цвет
Д10	Привкус капусты	Вкус
Д11	Слизь	Консистенция
Д12	Наплыв слоёв	Внешний вид
Д13	Полости в стенках	Внешний вид
Д14	Отделение влаги	Консистенция
Д15	Стабильность формы	Внешний вид
Д16	Однородность	Консистенция

Таблица 5
Шкала оценок для дескрипторов Д1-Д9
Table 5
Rating Scale for Descriptors D1-D9

	Не вос- прини- мается	Сла- бо	Скорее слабо	Сред- не	Скорее сильно	Силь- но
Оценка дескриптора Д1-Д9	0	1	2	3	4	5

Таблица 6
Шкала оценок для дескрипторов Д11-Д15
Table 6
Rating Scale for Descriptors D11-D15

	Значи- тельное присут- ствие	Присут- ствие	Средне	Незначи- тельное присут- ствие	Отсут- ствуют
Оценка дескриптора Д11-Д15	1	2	3	4	5

³ Cervoni, B. (2021, November 11). Onion nutrition facts and health benefits. Verywell Fit.<https://www.verywellfit.com/onions-nutrition-calories-and-health-benefit-4119066>

Таблица 7

Шкала оценок дескриптора Д16

Table 7

Rating Scale for Descriptors D16

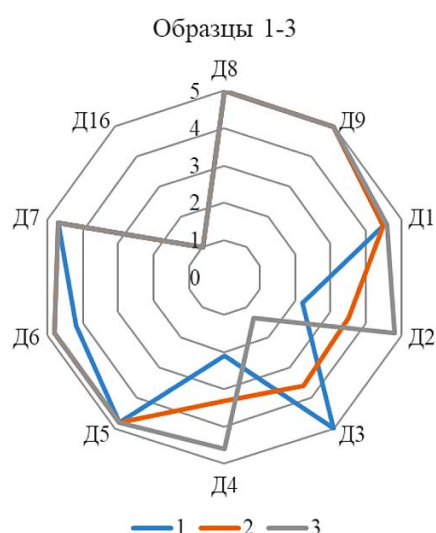
	Не-одно-родна	Скорее неоднородна	Средне	Скорее однородна	Однородна
Оценка дескриптора Д16	1	2	3	4	5

Рисунок 2

Органолептическая оценка образцов 1–3

Figure 2

Organoleptic Evaluation of Samples 1–3



Лучшим по органолептическим показателям стал образец 3. В образцах 1 и 2 дегустаторы отметили явный привкус лука, который портил сбалансированность вкуса и аромата. Также во всех образцах была отмечена неудовлетворительная (рассыпчатая) консистенция, что указывало на недостаток жидкости в продукте. Поэтому, в следующие образцы (№4–8) добавлялась вода до получения требуемой консистенции. Результаты представлены на Рисунке 3.

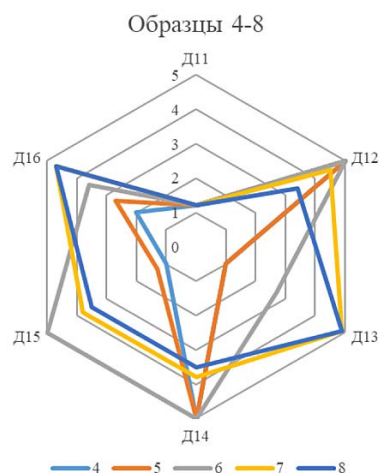
Лучшим образцом по оценкам стал образец 7. Он показал лучшие результаты по консистенции и внешнему виду, однако в нём наблюдалось незначительное отделение влаги, что недопустимо для разрабатываемого продукта и ощущалась слизь. Для устранения этих недостатков была введена в состав гуаровая камедь. Результат оценки получившихся образцов (9–11) представлен на Рисунке 4.

Рисунок 3

Органолептическая оценка образцов 4–8

Figure 3

Organoleptic Evaluation of Samples 4–8



Наилучшим по результатам оценки стал образец 11. В нём не ощущалась слизь и отсутствовала неоднородность. Фотография образца представлена на Рисунке 5.

Фотография отпечатанного продукта демонстрирует возможность создания разнообразных форм методом пищевой 3D печати. Как указывалось во введении, однообразие рациона, формы и консистенции пищи приводит к развитию депрессии и отказа от еды. Различные формы и цвета дадут возможность внести разнообразие в однообразный рацион больных дисфагией, который состоит из бесформенных пюре. Полученным продуктом можно будет заменить овощные пюре для детского питания, которые присутствуют в рационе

Рисунок 4

Органолептическая оценка образцов 9–11

Figure 4

Organoleptic Evaluation of Samples 9–11

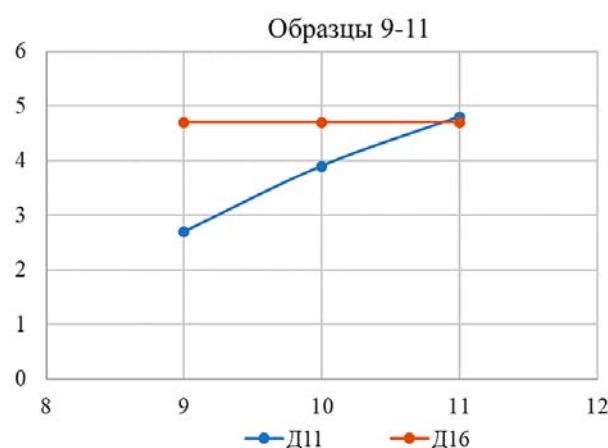


Рисунок 5
Пример печати продукта чернилами №14
Figure 5
Example of Product Printing with Ink No.14



больных дисфагией. Либо представленный продукт можно будет ввести в рацион вместо традиционного овощного рагу, которое по своим органолептическим характеристикам не подходит для питания больных дисфагией. Состав образца №14 приведён в Таблице 8.

Таблица 8
Состав чернил для пищевого 3D-принтера
Table 8
Composition of Ink for Food 3D printer

Наименование ингредиента	Количество ингредиентов в образце №14, г	Кол-во ингредиентов в 100 г готовых чернил, г
Порошок картофеля	20,0	6,73
Порошок кабачка	5,0	1,68
Порошок капусты	5,0	1,68
Порошок моркови	2,0	0,67
Порошок лука	1,0	0,34
Соль пищевая	1,0	0,34
Гуаровая камедь	1,28	0,43
Ксантановая камедь	1,76	0,59
Вода питьевая	260	87,53

В ряде исследований предлагались различные подходы к составу пищевых чернил, включая добавление *Chlorella vulgaris* (Giura et al., 2024), белков лосося в сочетании с крахмальными гелями (Carvajal-Mena et al., 2023) и пищевых пен на основе яичного белка (Lee et al., 2021). Предложенный в данной работе подход, основанный на применении отечественного растительного сырья (порошки картофеля, лука, моркови, кабачка, капусты)

Рисунок 6
Результат тестирования отпечатанного продукта
Figure 6
Test Result of the Printed Product



в сочетании с гуаровой и ксантановой камедями позволил добиться необходимой текстуры при использовании доступного и известного сырья, адаптированного к реалиям российского рынка и кулинарным традициям. Предложенный вариант сочетает доступные овощные порошки и гидроколлоиды, что делает его простым в изготовлении. Экспериментальные данные подтвердили стабильность формы полученных изделий, аналогично результатам, полученным в исследованиях по гидроколлоидным системам (Dick et al., 2021; Herrera-Lavados et al., 2023).

Отпечатанный продукт был протестирован на текучесть с применением вилки и с наклоном ложки. Тест на текучесть он не прошёл, но прошёл тест с наклоном ложки (Рисунок 6).

Продукт при незначительном усилии упал с ложки, на самой ложке осталась плёнка, сквозь которую была видна ложка. Таким образом можно сделать вывод, что полученный продукт соответствует четвертому уровню пищи по классификации IDDSI. Такая консистенция подходит людям с расстройством глотания и позволит без труда глотать продукт, отпечатанный из разработанных чернил.

Однако, для создания ровного контура изделия, исключения наплыва слоёв и повышения привлекательности изделия для потенциальных потребителей требуется дополнительная коррекция некоторых параметров печати. Так, предполагается, что изменение скорости выдавливания чернил и/или изменение скорости движения печатающей головки принтера даст возможность улучшить внешний вид готового продукта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование обоснования выбора сырья для создания специализированного питания для людей с дисфагией методом 3D печати имело целью создание блюд, которые не только удовлетворяют пищевые потребности пациентов, но и обеспечивают их психологический комфорт благодаря разнообразию формы и цвета. Проведенный анализ показал, что дисфагия представляет собой значительную проблему, особенно для пожилых людей и пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Экспериментальная часть исследования включала подбор ингредиентов, создание пищевых чернил для 3D печати и оценку напечатанных продуктов по органолептическим показателям и соответствию уровням загущения по методологии IDDSI. В результате исследования было установлено, что использование картофельного, лукового, морковного, кабачкового и капустного порошков в сочетании с гуаровой и ксантановой камедями позволяет создавать продукты, подходящие для диеты при дисфагии.

Результаты экспериментов показали, что наилучший результат по качеству отпечатанного объекта был достигнут при использовании образца №20. Этот образец продемонстрировал отсутствие пропусков, стабильность формы в течение 30 минут и успешное прохождение теста ложкой, что соответствует четвертому уровню загущения по IDDSI. Однако, для улучшения привлекательности продукта необходима коррекция режимов печати для предотвращения улучшения его внешнего вида.

Основные выводы исследования:

1. Для пациентов с дисфагией необходимо разрабатывать специализированные продукты, которые удовлетворяют их пищевые и психологические потребности.
2. Технология 3D печати позволяет создавать разнообразные по форме и цвету блюда из пюреобразных

масс, что может значительно улучшить качество жизни пациентов.

3. Использование гуаровой и ксантановой камедей в качестве загустителей показало наилучшие результаты по стабильности и текстуре печатных продуктов.
4. Продукты, созданные с использованием описанных ингредиентов и методик, соответствуют требованиям диеты для пациентов с дисфагией и, допускается, что могут использоваться в больничных условиях для реабилитации больных с дисфагией. Однако это предположение требует дополнительной апробации в больнице и проведения дополнительных испытаний.

Дальнейшие исследования будут направлены на коррекцию параметров печати для улучшения внешнего вида продукта, на коррекцию вкуса с помощью белковых усилителей вкуса и введению в состав красящих веществ, что позволит создать еще более привлекательные и питательные блюда для пациентов с дисфагией.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бакуменко О.Е.: разработка концепции; научное руководство; написание рукописи — рецензирование и редактирование.

Малецкий М.В.: разработка концепции; проведение исследования; визуализация; написание черновика рукописи.

AUTHORS CONTRIBUTION STATEMENT

Olesya Ye. Bakumenko: conceptualization; supervision; writing — review & editing.

Maksim V. Maletsky: conceptualization; investigation; visualization; writing — original draft.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

Белевич, В. Л. (2015). *Дифференцированная хирургическая тактика в диагностике и лечении синдрома дисфагии* [Докторская диссертация, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург]. Санкт-Петербург, Россия.

Belevich, V. L. (2015). *Differentiated surgical tactics in the diagnosis and treatment of dysphagia syndrome* [Doctoral dissertation, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense, St. Petersburg]. St. Petersburg, Russia. (In Russ.).

Заворохина, Н. В., Богомазова, Ю. И., & Феофилактова, О. В. (2019). Использование дескрипторно-профильного метода дегустационного анализа при разработке сывороточных напитков. *Пищевая промышленность*, 7, 45–50. <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10100>

Zavorokhina, N. V., Bogomozova, Yu. I., & Feofilaktova, O. V. (2019). Using the descriptor-profile method of tasting analysis in the development of whey drinks. *Food Industry*, 7, 45–50. <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10100> (In Russ.).

- Иванова, М. В., Ларина, О. Д., Норвилс, С. Н., & Царёва, И. В. (2016). *Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями речи, голоса и глотания в остром периоде. Клинические рекомендации для логопедов*. Москва, Россия.
- Ivanova, M. V., Larina, O. D., Norvils, S. N., & Tsareva, I. V. (2016). *Speech therapy diagnostics and rehabilitation of patients with speech, voice and swallowing disorders in the acute period. Clinical guidelines for speech therapists*. Moscow, Russia. (In Russ).
- Комарова, А. Г., Плоскирева, А. А., Литвиненко, А. С., Кривошеева, Н. М., Амикишиев, Ш. Г., & Левин, О. С. (2022). Динамика структуры острых нарушений мозгового кровообращения в период пандемии COVID-19. *Фармакология & фармакотерапия*, 5, 74–78. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_5_74
- Komarova, A. G., Ploskireva, A. A., Litvinenko, A. S., Krivosheeva, N. M., Amikishiyev, Sh. G., & Levin, O. S. (2022). Dynamics of the structure of acute cerebrovascular accidents during the COVID-19 pandemic. *Pharmacology & Pharmacotherapy*, 5, 74–78. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_5_74 (In Russ.)
- Carvajal-Mena, N., Tabilo-Munizaga, G., Pérez-Won, M., Herrera-Lavados, C., Lemus-Mondaca, R., & Moreno-Osorio, L. (2023). Evaluation of physicochemical properties of starch-protein gels: Printability and postprocessing. *LWT*, 182, 114797. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114797>
- Daniels, S. K. (2006, May 16). Neurological disorders affecting oral, pharyngeal swallowing. *GI Motility online*. <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo34.html>. <https://doi.org/10.1038/gimo34>
- Dick, A., Bhandari, B., & Prakash, S. (2021). Printability and textural assessment of modified-texture cooked beef pastes for dysphagia patients. *Future Foods*, 3, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2020.100006>
- Giura, L., Urtasun, L., Ansorena, D., Astiasaran, I., & Raymundo, A. (2024). Printable formulations of protein and *Chlorella vulgaris* enriched vegetable puree for dysphagia diet. *Algal Research*, 79, 103447. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2024.103447>
- Grimm, P. R., Coleman, R., Delpire, E., & Welling, P. A. (2017). Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), 2597–2606. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090948>
- Herrera-Lavados, C., Tabilo-Munizaga, G., Rivera-Tobar, D., Carvajal-Mena, N., Palma-Acevedo, A., Moreno-Osorio, L., & Pérez-Won, M. (2023). Development of bean-based emulgels for 3D printing applications: Feasibility for dysphagia diets. *Journal of Food Engineering*, 358, 111687. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2023.111687>
- Kim, J., Kim, J. S., Lim, J.-H., & Moon, K.-D. (2024). Effects of isolated pea protein on honeyed red ginseng manufactured by 3D printing for patients with dysphagia. *LWT*, 191, 115570. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.115570>
- Lee, A. Y., Pant, A., Pojchanun, K., Lee, C. P., An, J., Hashimoto, M., Tan, U.-X., Leo, C. H., Wong, G., Chua, C. K., & Zhang, Y. (2021). Three-dimensional printing of food foams stabilized by hydrocolloids for hydration in dysphagia. *International Journal of Bioprinting*, 7(4). <https://doi.org/10.18063/ijb.v7i4.393>
- Maciejewska, O., Kępczyńska, K., Polit, M., & Domitrz, I. (2024). Dysphagia in ischaemic stroke patients: One centre retrospective study. *Nutrients*, 16(8), 1196. <https://doi.org/10.3390/nu16081196>
- Saint Luke's Health System. (2020). *Dysphagia Diet: Level 1*. <https://www.saintlukeskc.org/health-library/dysphagia-diet-level-1>
- Xiao, K., Zhang, J., Pan, L., & Tu, K. (2024). Investigation of 3D printing product of powder-based white mushroom incorporated with soybean protein isolate as dysphagia diet. *Food Research International*, 175, 113760. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113760>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s240>

УДК 577.114:581.192

Пектиновые полисахариды – полифункциональные ингредиенты пищевых и биомедицинских систем

В.Н. Голубев¹, Т.Б. Цыганова²

¹ Научно-технологический парк университета Жироны, Жирона, Испания

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

Корреспонденция:

Цыганова Татьяна Борисовна,
Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
125080, Россия, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 11
E-mail: tsyganovatb@mgupp.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.10.2024

Поступила после

рецензирования: 25.12.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. Пектин – это биосовместимый полисахарид с полифункциональной технологической и биологической активностью, в зависимости от его источника и метода экстракции. Извлечение пектина из вторичных продуктов сокового или сахарного производств представляет собой экологичный вариант для утилизации агропромышленных отходов путем получения коммерческого продукта с высокой добавленной стоимостью. В настоящее время появилась тенденция использовать пектин для производства съедобных покрытий для защиты пищевых продуктов, антимикробных пленок на биокомпозитной основе и наночастиц, синтеза различных лечебных препаратов и лекарственных форм при терапии рака. Кроме того, пектин может использоваться в сочетании с широким спектром биополимеров с дифференцированными свойствами и специфическими функциями.

Цель. Проанализировать комплексную информацию о пектине, с акцентом на подробное описание взаимодействия его структурных уровней с его функциональными свойствами, а также варианты его модификации в соответствии с различными процессами экстракции.

Материалы и методы. Объектом исследования служили научные публикации, большинство из которых опубликовано в 2009–2024 годах. Поиск и отбор статей осуществлялся в библиографических базах eLIBRARY.RU, RSCI, Scopus, Web of Science, PubMed. Анализ данных выполнен с их систематизацией, обобщением, промежуточными выводами и общим заключением с использованием элементов искусственного интеллекта.

Результаты. Сделан вывод о том, что в связи с расширением областей применения пектиновых полисахаридов и источников пектинсодержащего сырья необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи молекулярно-структурных особенностей пектинов с показателями функциональности и с закономерностями поведения их в пищевых и биомедицинских системах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

пектинсодержащее сырье, структурные элементы полисахарида, функциональные свойства, структурная модификация, области применения пектина, биомедицинские продукты



Для цитирования: Голубев, В. Н., & Цыганова, Т. Б. (2024). Пектиновые полисахариды – полифункциональные ингредиенты пищевых и биомедицинских систем. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 57-72. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s240>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s240>

Pectic Polysaccharides – Multifunctional Ingredients of Food and Biomedical Systems

Vladimir N. Golubev¹, Tatyana B. Tsyganova²

¹ Scientific and Technological Park of the University of Girona, Girona, Spain

² Russian Biotechnology University (BIOTECH University), Moscow, Russia

Correspondence:

Tatyana B. Tsyganova,
Russian Biotechnological University
(BIOTECH University), 11, Volokolamskoe
shosse, Moscow, 125080, Russia
E-mail tsyganovatb@mgupp.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 17.09.2024

Received in revised form: 30.11.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction. Pectin is a biocompatible polysaccharide with multifunctional technological and biological activity, depending on its source and extraction method. Extracting pectin from by-products of juice or sugar production represents an approach to utilizing agro-industrial waste by obtaining a commercial product with high added value. Recently, there has been a growing trend to use pectin for producing edible coatings to protect food products, antimicrobial films based on biocomposites and nanoparticles, and for synthesizing various medicinal preparations and dosage forms.

Purpose. The aim of this review is to analyze and summarize research findings regarding the relationship between the structural characteristics and functional properties of pectic polysaccharides.

Materials and Methods. The study is based on scientific publications, most of which were published between 2009 and 2024. The search and selection of articles were conducted using bibliographic databases such as eLIBRARY.RU, RSCI, Scopus, Web of Science, and PubMed. Data analysis involved systematization, summarization, intermediate conclusions, and a general conclusion utilizing elements of artificial intelligence.

Results. It has been concluded that due to the expanding applications of pectic polysaccharides and sources of pectin-containing raw materials, further research is necessary to investigate the relationship between the molecular-structural features of pectins, their functionality indicators, and their behavior in food and biomedical systems.

KEYWORDS

pectin containing raw material, structural elements of polysaccharide, functional properties, structural modification, areas of application of pectin, biomedical products.



To cite: Golubev, V. N., & Tsyganova, T. B. (2024). Pectic polysaccharides – multifunctional ingredients of food and biomedical systems. *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 57-72. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i3.s240>

ВВЕДЕНИЕ

Пектиновые вещества входят в состав практически всех растений, являются их основными функциональными компонентами, выполняют в растительных клетках множество различных жизненно важных функций и характеризуются широким спектром технологической и физиологической активности (Kertes, 1951; Голубев, 1995). Благодаря своей полифункциональности они на сегодняшний день являются одними из самых востребованных и наиболее применяемых ингредиентов пищевых и биомедицинских систем (Martau, 2019; Истомин & Пилат, 2009) для получения широкого ассортимента функциональных продуктов (Нечаев и соавт., 2024) и для получения биомедицинских продуктов на основе модифицированных биополимеров, в частности, пектина как носителей лекарственных препаратов (Brouns et al., 2012). С одной стороны, пектиновые полисахариды используются как технологические добавки, изменяющие структуру и химические свойства пищевых продуктов, с другой стороны, являются эффективными полифункциональными ингредиентами, которые способны оказывать благоприятное физиологическое воздействие как на отдельные системы организма человека, так и на весь организм в целом. В современной пищевой отрасли наблюдается интенсивный рост требований к потребительским свойствам пищевых продуктов и в таких условиях огромная роль отводится целенаправленному использованию пищевых добавок, каждая группа которых несет свои технологические функции. При этом следует отметить, что мировой рынок гидроколлоидов огромен, а успешное применение того или иного ингредиента требует достоверных знаний его химических и структурных свойств. Пектин, водорастворимый анионный биополимер, выделяется среди наиболее коммерциализированных биополимеров (Голубев, 1995). Структура пектиновых веществ зависит от многих параметров и может существенно изменяться в процессе роста и развития растения, поэтому пектиновые полисахариды рассматриваются как один из самых сложных и динамических по структуре класс биополимеров. Многочисленные функциональные группы, присутствующие в структуре пектина, могут стимулировать различные функции, а определенные модификации позволяют использовать пектин для широкого аспекта применений (Zhang et al., 2015; Wang et al., 2018; Nguemazong et al., 2015; Freitas et al., 2020a), в основном потому, что этот продукт считается нетоксичным и безопасным, с низкой стоимостью производства и высокой доступностью (Оводов, 2009). Данные литературы о пектине в основном касаются его применения в пищевой промышленности, сельском хозяйстве, медицине и биомедицине, с тенденцией к производству съедобных пищевых покрытий, биокompозитных антимикробных пленок и наночастиц для исследований в области лечения рака, заживления ран

и перевязочных материалов (Espitia et al, 2014; Мамедов и соавт., 2021).

Имеющиеся в настоящее время достаточно обширные литературные данные рассредоточены по многочисленным изданиям и данный обзор позволит научному и практическому сообществу иметь комплексную информацию об этом полисахариде, с акцентом на подробное описание взаимодействия его структурных уровней с его функциональными свойствами, а также тому, как его можно модифицировать в соответствии с различными процессами экстракции, а также возможными направлениями исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использованы научные публикации, отбираемые по следующим критериям: год издания (2009–2024), география изданий, цитируемость, достоверность результатов относительно структурных характеристик пектиновых веществ и их функциональных свойств.

Поиск и отбор статей осуществлялся в библиографических базах eLIBRARY.RU, RSCI, Scopus, Web of Science, PubMed, после чего был выполнен анализ полученных результатов с их систематизацией, обобщением, промежуточными выводами и общим заключением с использованием элементов искусственного интеллекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные особенности пектина

По химической структуре пектины представляют собой полисахариды гетерогенной природы, основой пектиновых веществ является молекулярная цепь построенная из остатков α -D-галактуроновой кислоты, соединенных $\alpha(1-4)$ гликозидными связями и сопутствующими арабинами, галактанами и арабиногалактанами, имеющими, как правило, сложное разветвленное строение (Mohnen, 2008). Остатки галактуроновой кислоты, как правило, представляют собой метиловые эфиры и их доля, выраженная в процентах, называется степенью этерификации (DE). По этому показателю различают высокоэтерифицированные пектины ($DE > 50\%$) и низкоэтерифицированные ($DE < 50\%$). Низкоэтерифицированные пектины делятся на две основные группы: обычный низкоэтерифицированный пектин и амидированный низкоэтерифицированный пектин. Амидированные пектины представляют собой низкоэтерифицированные пектины, которые в процессе производства были деэтерифицированы с помощью аммиака и часть

эфирных групп (менее 25 %) в молекуле пектина замещена на амидные группы.

Несмотря на то, что пектины встречаются практически во всех растениях, источниками коммерческого пектина являются цитрусовые отжимы, яблочные выжимки и свекловичный жом. Из перечисленных видов сырья вырабатывают пектин трех основных видов (Рисунок 1):

- высокоэтерифицированный;
- низкоэтерифицированный;
- амидированный.

Высокоэтерифицированные пектины могут быть преобразованы в низкоэтерифицированные посредством химической деэтерификации щелочью или ферментативной обработки пектинметилэстеразой (Bichara et al., 2016).

На Рисунке 2 приведена структура молекулы пектина.

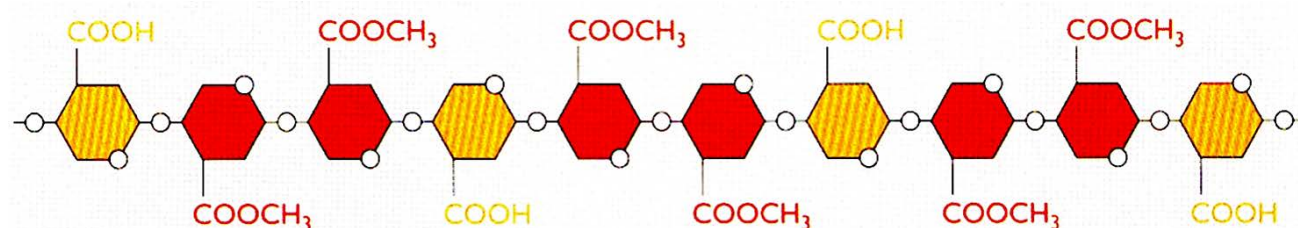
Как видно из Рисунка 2, структура молекулы пектина имеет сложную химическую структуру, состоящую из нескольких структурных субъединиц, рамногалактуронана I (RG-I), рамно-галактуронана II (RG-II) и ксилотригалактуронана (XGA), прикрепленных к скелету гомогалактуронана (HG). Гомогалактуронан это линейная структура полигалактуроновой кислоты, в которой имеются метильные группы, присоединенные α -(1-4)-связями к углероду в положении C-6, и ацетильные группы, присоединенные к атому кислорода в положении O-2 или O-3 (Behall, 1986). Содержание галактуроновой кислоты в пектинах, полученных из различного растительного сырья, должно быть не менее 65 % (Voragen et al., 1995). Домен RG-I содержится в количестве 20–35 % в разных видах пектинов, имеет главную цепь из чередующихся остатков

Рисунок 1

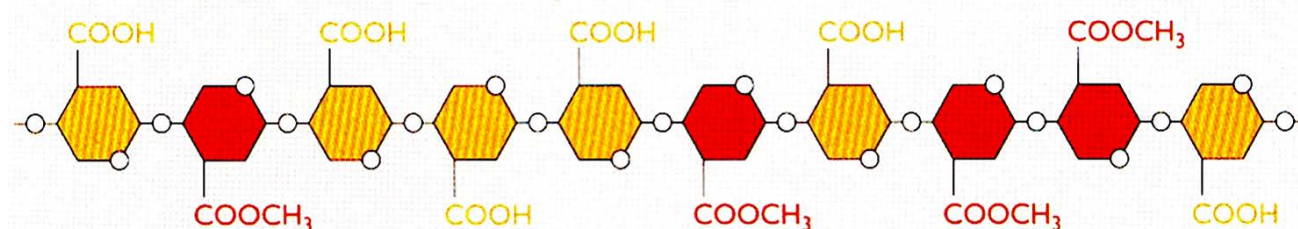
Химические структуры коммерческих пектинов

Figure 1

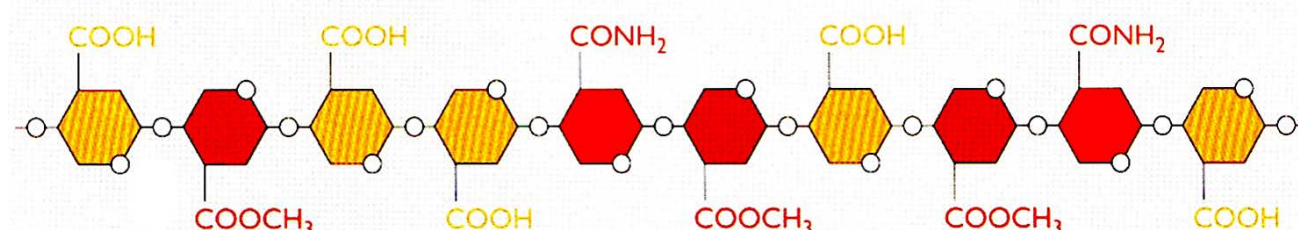
Chemical Structures of Commercial Pectins



Высокометоксилированный пектин (более 50% карбоксильных групп этерифицировано метанолом)



Низкометоксилированный пектин (менее 50% карбоксильных групп этерифицировано метанолом)



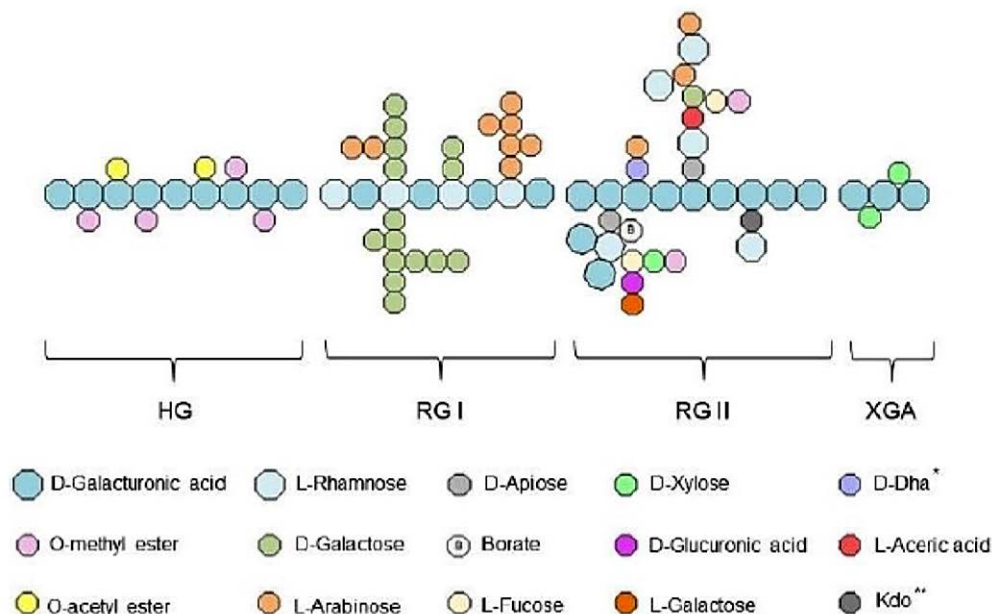
Амидированный пектин (менее 50% карбоксильных групп этерифицировано метанолом и менее 25% — амидировано)

Рисунок 2

Структура молекулы пектина (Mohnen, 2008; Maxwell et al. 2012)

Figure 2

Structure of the Pectin Molecule (Mohnen, 2008; Maxwell et al. 2012)



1,4-связанной галактуроновой кислоты и 1,2-связанных остатков рамнозы, частично замещенных остатками галактозы, присоединенными 1,4-связями к остаткам рамнозы (Endress, 1991). Домен RG-II, сравнительно небольшой по размерам полисахарид, который имеет очень сложную химическую структуру, состоящую из 7–9 единиц D- галактуроновой кислоты и 12 различных моно-сахаридных остатков L-рамнозы, D-галактозы, L-арабинозы, L-фукозы и др., в числе которых была установлена 3-дезоксид- D- ликсо-гептулозаровая кислота (DHA) и 2-кето-3-дезоксид- D- маннооктановая кислота (KDO) (Endress, 1991). Ксилогалактуронан (XGA) представляет собой структурный линейный комплекс, прикрепленный β-гликозидной связью с галактуроновой кислотой к атому кислорода в положении O-3 к гомогалактуронану (Behall, 1986). С геометрической точки зрения структурная цепь полисахаридов может быть линейной, линейной с боковыми заместителями и разветвленной (Рисунок 3).

Линейная область молекулы пектина состоит из 1,4-связанных остатков α-D-галактопиранозилуроновой кислоты, которые соединяются между собой одним или двумя остатками α-L-рамнопиранозы, включенными в линейную цепь 1,2-связями. Разветвленная область состоит из трех доменов: рамногалактуронана 1 (RG-I), арабиногалактана и ксилогалактуронана, которые могут присутствовать в различных соотношениях. Домен RG-I в пектинах, полученных из различных видов растительного сырья, может заметно различаться, имея главную цепь из чередующихся остатков 1,4-связанной галак-

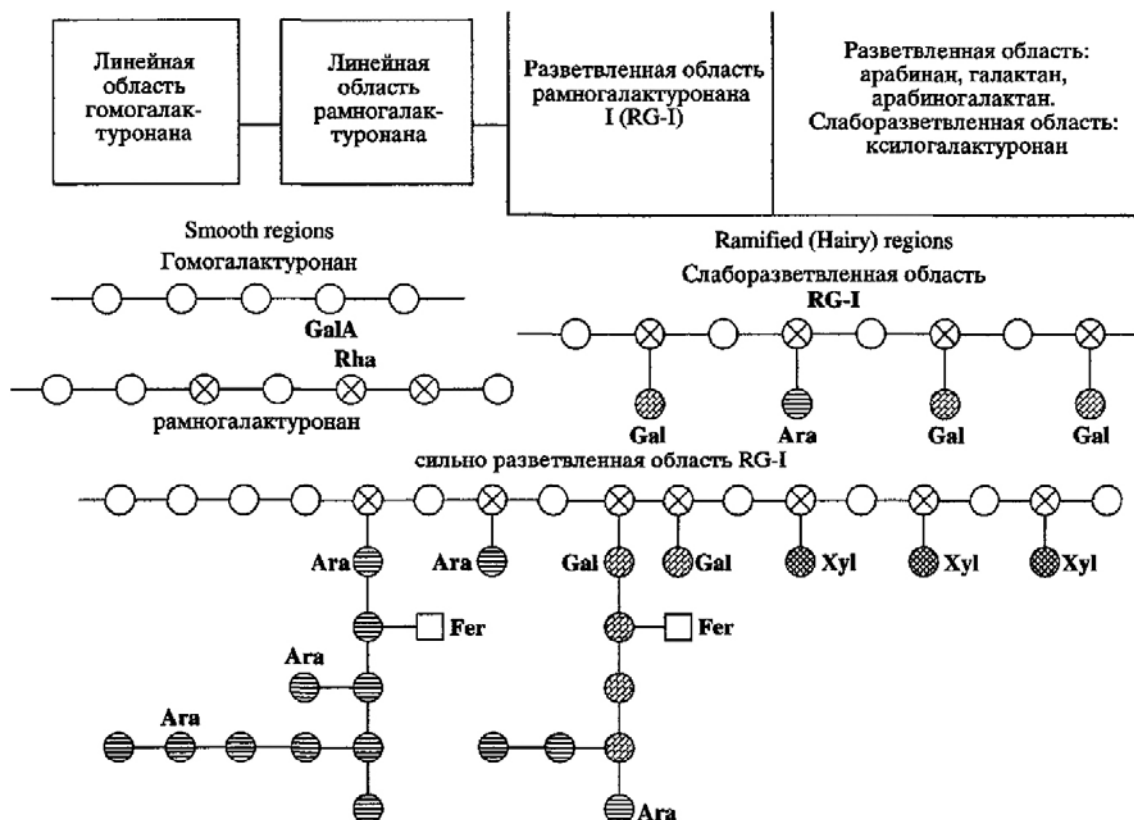
туроновой кислоты и 1,2-связанных остатков рамнозы, частично замещенными одиночными остатками галактозы, присоединенными 1,4-связями к остаткам рамнозы (Endress, 1991). Структурная модель, представленная на Рисунке 3 характерна для яблочных, цитрусовых и свекловичных пектинов (Guillotin, 2005), в составе последнего имеются остатки феруловой кислоты (Fer), которые присоединены к остаткам L-арабинофуранозы сложной эфирной связью. Несмотря на общие химические и структурные характеристики пектинов могут иметь различные структуры, которые различаются в зависимости от источника растительного сырья и метода экстракции пектиновых веществ, а именно, молекулярная масса и ее распределение, состав нейтральных углеводных боковых цепей, степени метоксилирования и ацетилирования, наличия белков и др. (Ciriminna et al., 2015). Это все в целом определяет и многоуровневую структурную организацию пектина в водных растворах и соответственно его функциональные свойства (Птичкин & Птичкина, 2012). Таким образом, можно констатировать, что цепь пектиновой биомолекулы имеет многоуровневый характер, сходный со структурой белков (Linderstrom-Lange, 1959). Согласно (Rees, 1977) под первичной структурой полисахаридов понимают последовательность ковалентно связанных в макромолекулу мономерных единиц. Вторичная структура – эта форма макромолекулы в трех измерениях. Третичная структура – это компактные формирования фиксированной геометрии, возникающие в результате взаимодействия между цепями. И четвертичная структура это объединение третичных структур в ассоциаты, агрегаты и пр.

Рисунок 3

Геометрия структуры молекулы пектина (Behall, 1986)

Figure 3

Geometry of the Structure of the Pectin Molecule (Behall, 1986)



Обычно химические анализы экстрактов пектина выявляют наличие белков, которые считаются балластными веществами. Они являются неотъемлемыми частями биополимера, поскольку первичная клеточная стенка растений содержит полисахариды и структурные белки, которые преимущественно связаны с нейтральными боковыми цепями пектиновой молекулы (Chen et al., 2015).

Таким образом можно констатировать, что пектин является сложным полисахаридом, поэтому идентификация и характеристика его химической структуры проводятся с помощью современных аналитических инструментов, таких как инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (Freitas et al., 2021), спектроскопия Рамана с преобразованием Фурье (Bichara et al., 2016), спектроскопия ядерного магнитного резонанса ЯМР (Endress, 1991), масс-спектрометрия с газовой хроматографией (Wang et al., 2018), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), электрофорез в углеводном геле (Goubet et al., 2005), а также атомно-силовая микроскопия (AFM) (Round et al., 1997). Использование этих методов привело к представлению первичной структуры полисахаридов, в частности, пектина в виде молекулярной цепи построенной из остатков D-галактуроновой

кислоты, соединенных $\alpha(1-4)$ гликозидными связями (Птичкин & Птичкина, 2012) (Рисунок 4).

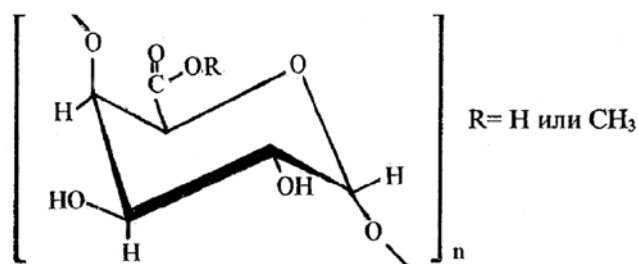
Линейная структура полигалактуроновой кислоты обладает определенной гибкостью и прерывается внедрением (1-2)-связанной L-рамнозы и других моносахаров (Овдова и соавт., 2010). Вторичная структура полисахаридов т.е. форма макромолекулы в трех измерениях,

Рисунок 4

Первичная структура частично этерифицированного пектина (Птичкин & Птичкина, 2012)

Figure 4

Primary Structure of Partially Esterified Pectin (Ptichkin & Ptichkina, 2009)



определяется действием ряда факторов, среди которых основными являются: ближние вдольцепные взаимодействия; дальние объемные взаимодействия; энтропийные эффекты; взаимодействия с внешней средой (Munoz-Almagro et al., 2019). Эти факторы действуют одновременно, но интенсивность каждого из них может быть различной, что и определяет соответствующую конформацию полисахарида. Упорядоченная формула молекул полисахаридов зависит от относительной ориентации гликозидных связей, премыкающих с обеих сторон к моносахаридному остатку. Макромолекулы пектина практически параллельны друг другу, но смещены фактически на ширину пиранозного кольца, в результате чего цепь находится в спиральной конформации типа изогнутой ленты (Бирштейн, 1996).

Третичная структура пектиновых полисахаридов представляется в виде двойной спирали с шагом 13.4 Å⁰ (Rees, 1977) и зависит от степени этерификации пектина. Низкоэтерифицированный пектин в присутствии ионов Ca²⁺ имеет первичную структуру сильно «гофрированной ленты» и его третичную структуру можно представить в виде укладки яиц в специальный ящик (egg-box model) (Fishman et al., 1999). В настоящее время однозначного теоретического ответа на вопрос о происхождении третичной структуры пектина не существует. Можно считать, что основным фактором образования таких упорядоченных структур является наличие водородных или нековалентных связей, действие которых носит кооперативный характер (Птичкин & Птичкина, 2012), приводящих к формированию упорядоченных структур. Четвертичная структура пектиновых полисахаридов по определению есть объединение третичных структур (Round et al., 1997).

Химическая и пространственная организация пектиновой молекулы может быть подвержена физическим, химическим и ферментативным изменениям и различные функциональные группы, присутствующие в структуре пектина, могут стимулировать различные функции, а определенные модификации могут позволить пектину иметь новые применения из-за изменений его физико-химических свойств, таких как формальный заряд, степень этерификации и молекулярная масса (Wang et al., 2018; Freitas et al., 2020b; Chen et al., 2015).

Технология извлечения пектина

Пектиновые вещества включают протопектин, пектиновые полисахариды и сопутствующие арабинаны, галактаны и арабиногалактаны (Kertez, 1951). Протопектин (Голубев, 1995; Донченко & Фирсов, 2007) представляет собой нерастворимый пектиновый комплекс, образующий вместе с целлюлозой и гемицеллюлозами каркас клеточной стенки, и дающий при обработке кислотными

агентами растворимый пектин, извлекаемый из растительного материала. Все существующие способы получения пектиновых веществ из растительного сырья состоят в обработке последнего экстрагирующей жидкостью для перевода в раствор как можно большего количества водорастворимого пектина. Для извлечения пектиновых веществ из любого растительного сырья необходимо провести гидролиз протопектина, чтобы максимально возможная молекулярная масса образующегося пектина позволила ему диффундировать из клеточной ткани. При этом желательно, чтобы межмолекулярное расщепление преобладало над внутримолекулярным (Robinson, 1982; Brant, 1980). В промышленных масштабах пектин извлекается в основном из отходов сокового производства, в частности, цитрусовых (85 %) и яблочных (14 %) выжимок и отходов сахарного производства- свекловичного жома (1 %) (Wang et al., 2018; Ma et al., 2016). Однако имеющиеся современные данные показывают, что пектин можно извлекать из широкого спектра агропромышленных отходов пищевого назначения — кожуры манго (Rojas et al., 2018), арбузных корок (Petkowicz et al., 2017), корзинок подсолнечника (Джонмуродов и соавт., 2015), кожуры граната (Moorthy et al., 2015), жома тыквы (Torkova et al., 2018; Lalnunthari et al., 2020), створки коробочек хлопчатника (Рахматов и соавт., 2013), морских водорослей (Семенова и соавт., 2019), а также из дикорастущих плодов (Фарзалиев и соавт., 2021) и из непищевых растений (Freitas et al., 2021; Оводова и соавт., 2010), обладающих специфической физиологической активностью.

Кислотная экстракция и спиртовое осаждение обычно используется для получения коммерческих пектинов, что можно объяснить отсутствием технологической сложности, несмотря на высокие затраты энергии и растворителя и высокую экологическую нагрузку на окружающую среду (Freitas et al., 2021; Yang et al., 2018; Badaro et al., 2020). Многие исследователи изучали влияние различных кислотных экстрагентов и условий экстракции (pH, температура, величина гидромодуля — соотношение твердой и жидкой фаз) в статическом режиме на выход, структуру и физико-химические свойства пектиновых веществ. Как правило, в процессе экстракции применяются высокие температуры (60–90 °C, длительный период времени (1–6 час), а для осаждения пектина используется спиртовое осаждение (Freitas et al., 2021; Wickler et al., 2014; Sun et al., 2020). Все это приводит к распаду боковых цепей полисахаридной молекулы и к частичной деградации других структурных единиц и, как следствие, к потере физико-химических свойств конечного продукта (Alexos, 1991).

В последние годы изучались альтернативные методы экстракции пектиновых веществ для преодоления экологических проблем, связанных с образованием достаточно токсичных сточных вод, образующихся

при традиционной технологии. С момента популяризации «Зеленой химии» появились новые технологии, которые включают для экстракции микроволновую вспомогательную экстракцию (Xu et al., 2018; Lefsih et al., 2017; Arrutia et al., 2020), ультразвуковую экстракцию (Wang et al., 2018; Souza et al., 2018; Jafarzadeh-Moghaddam et al., 2020; Wafaa et al., 2021), субкритическую водную экстракцию (Munoz-Almagro et al., 2019; Liew et al., 2018; Li et al., 2019), импульсное электрическое поле (Богус & Шаззо, 2003), гидролиз при высоком давлении (флеш-метод) (Mohnen, 2008; Fishman et al., 1999; Muhidinov et al., 2012). Гидроакустические процессы позволяют не только резко интенсифицировать массообмен в системе пектин-содержащее сырье – экстрагент, но и осуществлять гидролиз протопектина и его диффузию в водный раствор при температуре окружающей среды и в безреагентном режиме (Соснина и соавт., 1999; Zhang et al., 2013). Ультразвуковой массоперенос вызывает гидратацию пектинового комплекса в средней пластинке растительных клеточных структур, что приводит к разрушению растительных тканей, и, соответственно, к исключительно высокому выходу пектиновых веществ при очень коротком времени обработки и снижению энергозатрат на их экстракцию. Установлено (Горшкова & Слободов, 2018; Liu et al., 2013), что трансформация протопектина и диффузия его из растительной ткани в динамических условиях непрерывного потока гидролизующего агента протекает как усредненная химическая реакция разрушения ковалентной связи компонентов пектинового полисахарида с растительной клеточной стенкой, включая боковые связи структурных компонентов HG и RG, а также ионные связи карбоксильных групп с ионами кальция по кинетическому уравнению первого порядка (Шелухина, 1988).

Таким образом можно констатировать, что структурные характеристики и физико-химические показатели пектина во многом зависят не только от вида растительного сырья, но и условий проведения процесса экстракции, а, следовательно, влияют и на функциональную активность конечного продукта и эти вопросы остаются в центре внимания исследователей (Freitas et al., 2021; Mikshina et al., 2017).

Применение пектина

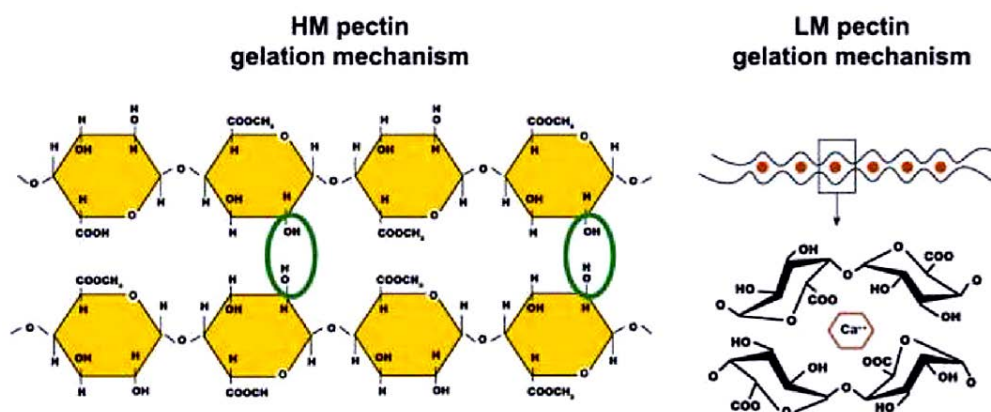
Являясь составной частью земных растений, пектин всегда был компонентом пищи со времени происхождения человека. Всемирной организацией Здравоохранения пектин признан абсолютно токсикологически безопасным продуктом (Maxwell et al., 2012; Истомин & Пилат, 2009). Он не имеет ограничений по применению и признан в подавляющем большинстве стран как ценный пищевой многофункциональный ингредиент со статусом "GRAS" и на сегодня коммерческий пектин нашел широкое применение во всех областях пищевой индустрии (Голубев, 1995; Донченко & Фирсов, 2007; Naqash et al., 2017). Одной из важнейших технологических характеристик пектина является его способность образовывать гели. Гелеобразование – это следствие структурных особенностей пектиновых полисахаридов, которое проявляется в объединении или сшивании длинных полимерных цепей для формирования трехмерной непрерывной сети, которая захватывает и иммобилизует жидкость внутри, образуя прочную и жесткую структуру (Kertez, 1951; Mikshina et al., 2017; Микшина, 2019). Характерные различия между гелями возникают из-за различий в гибкости сети, количестве и природе поперечных связей, притяжении и отталкивании между элементами

Рисунок 5

Механизм гелеобразования высокоэтерифицированного (HM pectin) и низкоэтерифицированного пектина (LM pectin) (Forsberg et al., 1982)

Figure 5

Mechanism of Highly Esterified (HM Pectin) and Low Esterified Pectin (LM Pectin) Gelation (Forsberg et al., 1982)



сети и взаимодействиях полимер-растворитель (Мельникова и соавт., 1995; Мазур и соавт., 2014). Степень этерификации пектина определяет его растворимость и механизм гелеобразования (Рисунок 5), поэтому высокометоксилированные и низкометоксилированные пектины образуют гели в совершенно разных условиях.

Сложноэфирная группа менее гидрофильна, чем карбоксильная группа, поэтому высокоэтерифицированный пектин будет гелеобразовываться с большей скоростью и при более высоких температурах, чем низкометоксилированный пектин. Установлено (Rees, 1977), что на процесс гелеобразования могут влиять такие параметры как степень метилирования, распределение заряда вдоль основной цепи молекулы пектина, его средняя молекулярная масса, ионная сила, pH, температура и наличие растворимых твердых веществ. Структура геля, образованная двухвалентными ионами и низкометоксилированным пектином, известна как модель яичного ящика (egg-box) (Grant et al., 1973) и прочность геля во многом зависит как от концентрации солей кальция, так и от концентрации пектина. Кросс-связывание молекул пектина ионами кальция играет большую роль в организации полисахаридов как в стенках растений, так и в пищевых системах (Свиридов & Чижов, 1976). Свойства геля с высокоэтерифицированным пектином зависят от присутствия сахара, кислоты и молекулярной массы пектина, которые определяют его конформационную и термодинамическую стабильность (Martau et al., 2019; Chen et al., 2015; Микшина, 2019). Сближение пектиновых цепочек происходит с равномерной частотой на линейных участках в так называемых зонах связывания, которые прерываются встроенными остатками рамнозы, а также пространственными изгибами самой цепочки. Хотя первичная структура достаточно детально изучена, вторичная, третичная и четвертичная структуры в гелях или растворах окончательно не установлены (Chen et al., 2015; Свиридов & Чижов, 1976). Изучение структуры гелей с помощью атомно-силовой микроскопии (Forsberg et al., 1982) на примере ультраструктур с яблочным, апельсиновым, персиковым и томатным пектинами показало, что отдельные молекулы пектина имеют диаметр в диапазоне 0.5–0.8 нм, а среднечисленная длина контура пектиновых поперечных связей в кольцевых микрогелевых сетях, растворенных в воде составляет около 70 нм (Fishman et al., 2009) и предполагаемый пектиновый каркас в отсутствие сахарозы представляет собой частично сшитую сеть, в которой многие из потенциально сшивающих фрагментов связаны только на одном конце (Fishman et al., 2004). Температура во время хранения гелей также очень важна и может оказать большое влияние на взаимодействие молекул пектина и время, необходимое для образования геля (Мазур и соавт., 2014).

Пектин в пищевой промышленности

Пектин обычно используется в пищевой промышленности в качестве желирующего, загущающего, стабилизирующего и эмульгирующего агента (Ma et al., 2020; Sun et al., 2020; Celus et al., 2018; Espitia et al., 2014) при производстве джемов, фруктовых соков, десертов, молочных продуктов и желе. Пектин образует гели и поэтому широко используется в гидратированных и вязких продуктах (Douglas et al., 2018). Использование пектина в качестве эмульгатора обусловлено его молекулярными характеристиками (белковая часть, ацетильная группа, содержание феруловой кислоты, степень метоксилирования, нейтральные боковые цепи сахаров и значительный молекулярный вес) и составом эмульгируемых растворов. Так размер капель эмульсий, стабилизированных пектином, уменьшается от 4.12 до 1.5 мкм, что приводит к повышению коллоидной стабильности и увеличению качества и срока хранения белковых и молочных продуктов (Chen et al., 2016). В молочной промышленности применяют модифицированные пектины для стабилизации структуры и удлинения сроков хранения разнообразных молочных продуктов – жидких йогуртов, йогуртов с желеобразной консистенцией, творога, пудингов, десертов и мороженого (Донченко & Фирсов, 2007).

Учитывая, что водные растворы пектиновых веществ обладают антиоксидантной активностью, выражающейся в нейтрализации свободных радикалов (Celus et al., 2018), добавление его в пищевые эмульсии в качестве антиоксиданта способствует многочисленным функциональным возможностям в плане уменьшения количества синтетических добавок, что позволяет его использовать в качестве альтернативы синтетическим антиоксидантам (Xu et al., 2018; Fishman et al., 2004).

Пектин, являясь гидроколлоидом, позволяет улучшить качественные показатели хлеба, в частности, увеличение объема и пористости, улучшение структурно-механических свойств мякиша и увеличение его влажности (Силко и соавт., 2005). Установлено (Древин и соавт., 2016), что хлебобулочные изделия, обогащенные различными видами пектинов, обладают сорбционным, местным противовоспалительным и антиоксидантным эффектом.

Способность пектина образовывать гели и пленки обуславливает и его эффективное применение при производстве биоразлагаемых защитных упаковочных материалов и съедобных покрытий (Espitia et al., 2014; Sakooei-Vayghan et al., 2020). В пищевых продуктах биокompозитное покрытие на основе пектина оказывает значительное влияние на контроль потери воды и уменьшение микробной порчи фруктов, сохраняя их текстуру и продлевая срок их годности (Anastas & Eghbali, 2010). Учитывая, что пищевая упаковка еже-

годно становится причиной миллионов тонн отходов, что является серьезной экологической проблемой (Souza et al., 2020), исследования в области биоразлагаемых упаковочных материалов пищевых продуктов являются особенно актуальными (Мельникова и соавт., 1995; Eca et al., 2015). Следует отметить, что использование для этих целей 3D-технологий многослойных покрытий позволяет получать пленки с высокими физическими, транспортными и механическими свойствами (Gaona-Sanchez et al., 2021).

Пектин в биомедицинских продуктах

В последние годы, одной из инновационных областей технологии биокompозитных материалов является использование пектиновых полисахаридов в производстве биомедицинских препаратов, которые используются для доставки лекарственных средств, доставки генов, заживления ран, снижения уровня холестерина, тканевой инженерии, изготовления мембран для контактных линз, искусственных роговиц, катетеров, противораковых препаратов (Martau et al., 2019; Lopez-Mata et al., 2018; Munarin et al., 2012; Li et al., 2021; Ullah et al., 2019), а также слизистых и желудочно-кишечных носителей для введения лекарств и носителей клеток костной ткани (Lopez-Mata et al., 2018). Наличие такой функциональной активности пектина обусловлено его составом и наличием структурных фрагментов, обладающих биоактивными свойствами (Li et al., 2021). Благодаря способности пектина образовывать гели в кислой среде, улучшается время контакта лекарств от ожирения и лечения глаз (Sriamornsak et al., 2010). Это связано с тем, что когда гели попадают в водную среду желудочного сока, они набухают и прилипают к стенкам желудка до переваривания, обеспечивая чувство сытости и отсутствия аппетита (Martau et al., 2019). Кроме того, диеты богатые растворимой клетчаткой, включая пектин, увеличивают выведение желчных кислот и, следовательно, приводят к снижению уровня холестерина, что положительно сказывается на снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний (Wicker et al., 2014; Li et al., 2021). Исследования показывают, что высокоэтерифицированный пектин снижает уровень холестерина более эффективно, чем низкоэтерифицированный пектин (Wickler et al., 2014). Полисахариды широко используются в системах доставки лекарственных средств из-за их способности подвергаться широкому спектру химических и ферментативных реакций, образуя новые молекулы (Tian et al., 2020). В этом смысле пектин выделяется тем, что имеет относительно простые механизмы гелеобразования, адгезию к слизистой оболочке, легко растворяется в основных средах, способен образовывать гели в кислых средах (Martau et al., 2019), а нетоксичность и возможность легко модифицировать его функциональные группы, например, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$,

что обеспечивает ему широкое применение (Zhang et al., 2015). В некоторых случаях применение пектина в качестве инкапсулирующего агента при введении лекарственных средств более пригодны высокоэтерифицированные пектины, поскольку они имеют более высокую молекулярную массу и меньшую растворимость в воде (Zhang et al., 2015). Достаточно эффективным является использование пектина в сочетании с другими природными биополимерами (Zhang et al., 2015; Tian et al., 2020), например хитозаном (Hwang & Shin, 2018) или биоактивными соединениями, такими как куркумин (Bai et al., 2017) и цистин (Majzoob et al., 2006). Производство мембран на основе геля и экстракта алоэ позволило создать биоматериал для эффективного заживления ран (Tian et al., 2020), а биокompозит из пектина и желатина с содержанием алоэ Вера и куркумином позволил создать высокоэффективные повязки для лечения широкого спектра ран, в том числе и ожоговых (Tian et al., 2020).

Исследования с пектином, разложенном на более мелкие фрагменты с более низкой молекулярной массой, которую может усвоить организм человека, показали его эффективность в ингибировании метастазирования при заболеваниях раком (Maxwell et al., 2012; Ullah et al., 2019). Модифицированный пектин загруженный цитотоксическими препаратами для индукции апоптоза неопластических клеток, может повысить эффективность традиционной химиотерапии (Martau et al., 2019; Munarin et al., 2012), сенсibiliзируя опухолевые клетки к химиотерапевтическим препаратам. Перспективными системами доставки лекарств являются биокompозитные системы на основе пектина в виде гидрогелей и гибридных наночастиц (Cheewatanakornkool et al., 2017). Нанокompозиты на основе наночастиц AgO , покрытые оболочкой высокометоксилированного пектина размером 20–30 нм, проявляют общетоксическое действие с критическими органами-мишенями (печень и селезенка) при внутрижелудочном пути поступления (Bai et al., 2017). Пектин в этом смысле имеет много преимуществ, включая хорошую биосовместимость, биоразлагаемые гидрофильные свойства и регулируемые свойства высвобождения лекарственных препаратов (Ye et al., 2018; Li et al., 2018).

Было установлено (Sarioglu et al., 2019), что комплексы пектина с ацетилсалициловой кислотой показывают снижение ее ulcerогенного действия на стенки желудочно-кишечного тракта и сохранение фармакологической активности. Известно (Rainsford, 2012), что большинство нестероидных противовоспалительных средств, которые широко применяются в клинической практике, практически нерастворимы в воде. На примере ибупрофена установлено (Минзанова и соавт., 2020), что комплексообразование его с яблочным пектином позволяет получить их водорастворимые комплексы, где на один моль пектина приходится 14 молей ибупрофена. Полу-

ченная лекарственная форма препарата ибупрофена отличается повышенной растворимостью и биодоступностью, что приводит к высокой терапевтической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы к пектиновым полисахаридам обращено особенно пристальное внимание научного сообщества, производителей, потребителей, поскольку пектиновые вещества широко распространены в природе, имеют относительно низкую стоимость и обладают широким аспектом полифункциональности.

Широкий набор направлений использования пектиновых полисахаридов, а также невозможность большей частью его адекватной замены как полифункционального ингредиента, позволяет отнести их к пищевым добавкам, без которых невозможно производство качественно новых пищевых продуктов, отвечающих современным физиологическим и эстетическим потребностям человека. К тому же для пектиновых полисахаридов характерно образование супрамолекулярных структур с биологически активными веществами, другими биополимерами, лекарственными препаратами и наночастицами металлов. В этой связи представляется актуальным проведение комплексных исследований параллельного изучения структурных особенностей пектина и его технологических и функциональных свойств одновременно.

Из результатов обзора очевидно, что в настоящее время достигнуты большие и принципиально важные успехи, особенно в выяснении основных структурных и химических характеристик, физико-химических свойств и биологической активности пектиновых веществ. Наблюдается растущий рост исследований пектинов, которые становятся все более значимыми и широко распространенными для различных применений в пищевой, фармацевтической промышленности, а также в биомедицинских приложениях.

Современные знания о взаимосвязи между физико-химическими, технологическими и структурно-молекулярными особенностями пектиновых полисахаридов позволяют модифицировать их функциональные свойства. Актуальным является и выявление новых структурных типов пектинов из новых природных источников, уста-

новление их строения, в том числе выяснение элементов тонкой структуры, включая характер связи с белком, присутствующим в составе пектиновых веществ. Можно сказать, что пектин может быть адаптирован для создания новых биомедицинских лекарственных средств, поскольку структурные изменения приводят к появлению различных функций и широкой биологической активности при лечении различных заболеваний и для увеличения продолжительности активной жизни человека.

На основе выявленных теоретических сведений по взаимосвязи свойств и структурных особенностей пектиновых полисахаридов важным аспектом является исследование и разработка новых технологий извлечения пектиновых веществ из различных источников растительного сырья с целью получения модифицированных пектинов с новыми биоактивными структурами и технологическими функциями. И для этих целей исходя из пятого принципа зеленой химии, необходимо использовать более безопасные растворители и вспомогательные вещества к числу которых относятся ионные жидкости и глубокие натуральные эвтектические растворители для высокоэффективной экстракции пектиновых веществ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Голубев В.Н.: написание рукописи — рецензирование и редактирование

Цыганова Т.Б.: написание рукописи — рецензирование и редактирование

AUTHORS CONTRIBUTION STATEMENT:

Vladimir N. Golubev: writing — review and editing

Tatyana B. Tsyganova: writing — review and editing

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Бирштейн, Т. М. (1996). Конформация макромолекул. *Соросовский образовательный журнал*, 11, 26–29
- Birstein, T. M. (1996). Conformation of macromolecules. *Sorosovsky Educational Journal*, 11, 26–29. (In Russ.)
- Богус, А. М., & Шаззо, З. И. (2003). *Физические способы получения пектина*. Издательство «Экоинвест».
- Bogus, A. M., & Shazzo, Z. I. (2003). *Physical methods of pectin extraction*. Ecoinvest Publishing. (In Russ.)
- Донченко, Л. В., & Фирсов, Г. Г. (2007). *Пектин: основные свойства, производство и применение*. ДеЛи принт.
- Donchenko, L. V., & Firsov, G. G. (2007). *Pectin: Basic properties, production, and application*. Deli Print. (In Russ.)
- Древин, В. Е., Крючков, Е. И., & Крючкова, Т. Е. (2016). Биологические аспекты применения пектина при производстве пшеничного хлеба. *Биологические аспекты производства сельскохозяйственной продукции*, 2(34), 37–42.
- Drevnin, V. E., Kryuchkov, E. I., & Kryuchkova, T. E. (2016). Biological aspects of pectin application in wheat bread production. *Biological Aspects of Agricultural Production*, 2(34), 37–42. (In Russ.)
- Джонмуродов, А. С., Тешаев, Х. И., Холов, Ш. Е., Усманова, С. Р., Мухидинов З.К., Чау Х.К., & Лиу Л.С. (2015). Физико-химические и гидродинамические свойства пектиновых полисахаридов подсолнечника. *Доклад АН РТ*, 58, 241–247.
- Jonmurodov, A. S., Teshae, Kh. I., Kholov, Sh. E., Usmanova, S. R., Mukhidinov, Z. K., Chau, H. K., & Liu, L. S. (2015). Physicochemical and hydrodynamic properties of sunflower pectin polysaccharides. *Report of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*, 58, 241–247. (In Russ.)
- Голубев, В. Н., & Шелухина, Н. П. (1995). *Пектин: химия, технология, применение*. Изд-во АТН РФ.
- Golubev, V. N., & Shelukhina, N. P. (1995). *Pectin: Chemistry, technology, application*. ATN RF Publishing. (In Russ.)
- Горшкова, Р. М., Халиков, Д. Х., Слободова, Г.А., Успенский А.А., & Слободов А.А. (2018). Физико-химическое исследование процесса распада протопектина под действием кислотных катализаторов. *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)*, 43(69), 7–11.
- Gorshkova, R. M., Khalikov, D. Kh., Slobodova, G. A., Uspensky, A. A., & Slobodov, A. A. (2018). Physicochemical study of the protopectin degradation process under the action of acid catalysts. *Proceedings of the St. Petersburg State Technological Institute (Technical University)*, 43(69), 7–11. (In Russ.)
- Истомин, А. В., & Пилат, Т. П. (2009). *Гигиенические аспекты использования пектина и пектиновых веществ в лечебно-профилактическом питании: пособие для врачей*. Медиздат.
- Istomin, A. V., & Pilat, T. P. (2009). *Hygienic aspects of using pectin and pectin substances in therapeutic and preventive nutrition: A guide for physicians*. Medizdat. (In Russ.)
- Мазур, Л. М., Попова, И. В., Симурова, Н. В., & Слива, Ю. В. (2014). Физикохимические процессы гелеобразования пектинов в пищевых технологиях. *Сахар*, 2, 43–46.
- Mazur, L. M., Popova, I. V., Simurova, N. V., & Sliva, Yu. V. (2014). Physicochemical processes of pectin gelation in food technologies. *Sugar*, 2, 43–46. (In Russ.)
- Мамедов, Э. И., Дергунова, Е. С., & Калмыкова, Е. Н. (2021). Возможности биомедицинского применения модифицированных пектинов. *Сорбционные и хроматографические процессы*, 21(1), 77–85. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2021.21/3222>
- Mamedov, E. I., Dergunova, E. S., & Kalmykova, E. N. (2021). Possibilities of biomedical application of modified pectins. *Sorption and Chromatographic Processes*, 21(1), 77–85. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2021.21/3222> (In Russ.)
- Мельникова, Г. Г., Кузнецова, Г. Б., Каллистов, О. В., & Сидорович, А. В. (1995). Упругое рассеяние поляризованного света и надмолекулярная структура водно-солевых растворов фракций яблочного пектина. *Высокомолекулярные соединения, Серия Б*, 37, 1206–1208.
- Melnikova, G. G., Kuznetsova, G. B., Kallistov, O. V., & Sidorovich, A. V. (1995). Elastic scattering of polarized light and the supramolecular structure of aqueous-salt solutions of apple pectin fractions. *High Molecular Compounds, Series B*, 37, 1206–1208. (In Russ.)
- Микшина, П. В. (2019). Классические и новые типы пектиновых гелей для пищевых биотехнологий и медицины. *Пищевые технологии и биотехнологии. материалы XVI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием, посвященной 150-летию Периодической таблицы химических элементов: в 3 частях*, 313–338.
- Mikshina, P. V. (2019). Classical and new types of pectin gels for food biotechnology and medicine. *Food Technologies and Biotechnology: Proceedings of the XVI All-Russian Conference of Young Scientists, Graduate Students, and Students with International Participation, Dedicated to the 150th Anniversary of the Periodic Table of Chemical Elements (Vol. 3, pp. 313–338)*. (In Russ.)
- Минзанова, С. Т., Чекунов, Е. В., Милуков, В. А., Миронова, А. В., Хабибуллина, А. В., Архипова, Д. М., Самигуллина, А. И., & Губайдуллин, А. Т. (2020). Получение, состав и физико-химические свойства комплексов пектина с ибупрофеном. *Доклады РАН, Химия, Науки о материалах*, 491, 49–54. <https://doi.org/10.31857/S2686953520020065>
- Minzanova, S. T., Chekunkov, E. V., Milyukov, V. A., Mironova, A. V., Khabibullina, A. V., Arkhipova, D. M., Samigullina, A. I., & Gubaidullin, A. T. (2020). Preparation, composition, and physicochemical properties of pectin-ibuprofen complexes. *Reports of the Russian Academy of Sciences: Chemistry, Materials Science*, 491, 49–54. <https://doi.org/10.31857/S2686953520020065> (In Russ.)

- Нечаев, А. П., Кочеткова, А. А., Колпакова, В. В., Траубенберг, С. Е., Витол, И. С., Кобелева, И. Б., Алексеенко, Е. В., Бессонов, В. В., Семенова, П. А., Николаева, Ю. В., Тарасова, В. В., & Суслянок, Г. М. (2024). *Пищевая химия*. ГИОРД, 688.
- Nechaev, A. P., Kochetkova, A. A., Kolpakova, V. V., Traubenber, S. E., Vitol, I. S., Kobeleva, I. B., Alekseenko, E. V., Bessonov, V. V., Semenova, P. A., Nikolaeva, Yu. V., Tarasova, V. V., & Suslyanok, G. M. (2024). *Food chemistry*. GIORД. (In Russ.)
- Оводов, Ю. С. (2009). Современные представления о пектиновых веществах. *Биоорганическая химия*, 35(3), 293–310.
- Ovodov, Yu. S. (2009). Modern concepts of pectin substances. *Biorganic Chemistry*, 35(3), 293–310. (In Russ.)
- Оводова, Р. Г., Головченко, В. В., Попов, С. В., & Оводов, Ю. С. (2010). Новейшие сведения о пектиновых полисахаридах. *Известия коми научного центра УРО РАН*, 3(3), 37–45.
- Ovodova, R. G., Golovchenko, V. V., Popov, S. V., & Ovodov, Yu. S. (2010). Latest data on pectin polysaccharides. *Proceedings of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 3(3), 37–45. (In Russ.)
- Птичкин, И. И., & Птичкина, Н. М. (2012). *Пищевые полисахариды: Структурные уровни и функциональность*. ГУП Типография, 6.
- Ptichkin, I. I., & Ptichkina, N. M. (2012). *Food polysaccharides: Structural levels and functionality*. GUP Typography 6. (In Russ.)
- Рахматов, О., Нуриев, К. К., & Юсупов, А. М. (2013). Безотходная технология переработки остатков хлопчатника. *Вестник Алтайского аграрного университета*, 6, 103–110.
- Rakhmatov, O., Nuriev, K. K., & Yusupov, A. M. (2013). Waste-free technology for processing cotton residues. *Bulletin of the Altai Agricultural University*, 6, 103–110. (In Russ.)
- Свиридов, А. Ф., & Чижов, О. С. (1976). Химические методы частичного расщепления полисахаридов. *Биоорганическая химия* 2(3), 315–350.
- Sviridov, A. F., & Chizhov, O. S. (1976). Chemical methods of partial polysaccharide cleavage. *Biorganic Chemistry*, 2(3), 315–350. (In Russ.)
- Семенова, Е. В., Билименко, А. С., & Чеботок, В. В. (2019). Использование продуктов морских водорослей в медицине и фармации. Современные проблемы науки и образования, 5.
- Semenova, E. V., Bilimenko, A. S., & Chebotok, V. V. (2019). The use of seaweed products in medicine and pharmacy. *Modern Problems of Science and Education*, 5. (In Russ.)
- Силко, С. Н., Сокол, Н. В., & Донченко, Л. В. (2005). Использование пектина с целью улучшения качества хлеба. *Успехи современного естествознания*, 5, 60–60.
- Silko, S. N., Sokol, N. V., & Donchenko, L. V. (2005). The use of pectin to improve bread quality. *Advances in Modern Natural Sciences*, 5, 60. (In Russ.)
- Соснина, И. А., Миронов, В. Ф., Коновалов, В. И., Михалкина, Г. С., Смоленцев, А. В., Лапин, А. А., Федоров, А. Д., & Харитонов, В. Д. (1999). Экстрагирование пектиновых веществ амаранта в суперкавитирующем аппарате роторно-пульсационного типа. *Хранение и переработка сельхозсырья*, 6, 32–35.
- Sosnina, I. A., Mironov, V. F., Konovalov, V. I., Mikhalkina, G. S., Smolentsev, A. V., Lapin, A. A., Fedorov, A. D., & Kharitonov, V. D. (1999). Extraction of pectin substances from amaranth in a supercavitating rotary-pulsation apparatus. *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, 6, 32–35. (In Russ.)
- Фарзалиев, Э. Б., Голубев, В. Н., & Цыганова, Т. Б. (2021). Исследование и идентификация пектиновых веществ дикорастущих плодов облепихи *Hippophae rhamnoides* L. *Хранение и переработка сельхозсырья*, 3, 115–125. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.247>
- Farzaliev, E. B., Golubev, V. N., & Tsyganova, T. B. (2021). Study and identification of pectin substances from wild sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) fruits. *Storage and Processing of Farm Products*, 3, 115–125. <https://doi.org/10.36107/spfp.2021.247> (In Russ.)
- Шелухина, Н. П. (1988). *Научные основы технологии пектина*. Илим.
- Shelukhina, N. P. (1988). *Scientific foundations of pectin technology*. Ilim.
- Alexos, M. A. V., & Thibault, J. M. (1991). Influence of substituents of the carboxyl groups and of the rhamnose content on the solution properties of pectin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 13(2), 77–82. [https://doi.org/10.1016/0141-8130\(91\)90052-V](https://doi.org/10.1016/0141-8130(91)90052-V)
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Review*, 39, 301–312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>
- Arrutia, F., Adam, M., Calvo-Carrascal, M., Mao, Y., & Binner, E. (2020). Development of a continuous-flow system for microwave-assisted extraction of pectin-derived oligosaccharides from food waste. *Chemical Engineering*, 395, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125056>
- Bai, F., Diao, J., Wang, Y., Sun, S., Zhang, H., Liu, Y., Wang, Y., & Cao, J. (2017). A new water-soluble nanomicrocell formed through self-assembly of pectin-curcumin conjugates: Preparation, characterization and anticancer activity. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 65, 6840–6847. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02250>
- Badaró, A. T., Garcia-Martin, J. F., López-Barrera, M. D. C., Barbin, D. F., & Alvarez-Mateos, P. (2020). Determination of pectin content in orange peels by near infrared hyperspectral imaging. *Food chemistry*, 323, 126861. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126861>
- Behall, K., & Reiser, S. (1986). Chemistry and function of pectins. In M. L. Fishman (Ed.), *Effects of Pectin on Human Metabolism*. Washington, DC: American Chemical Society (pp. 248–265). <https://doi.org/10.1021/BK-1986-0310>
- Bichara, L. C., Alvarez, P. E., Fiori Bimbi, M. V., & Vaca, Y. (2016). Structural and spectroscopic study of a pectin isolated from citrus peel by using FTIR and FT-Raman spectra and DFT calculation. *Infrared Physics & Technology*, 76, 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2016.03.009>

- Brant, D. A. (1980). Conformation and behavior of polysaccharides in solution. *The Biochemistry of Plants* (Vol. 3, pp. 425–472). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-675403-2.50017-X>
- Brouns, F., Theuvsissen, E., Adam, A., et al. (2012). Cholesterol-lowering properties of different pectin types in mildly hypercholesterolemic men and women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 591–599. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.208>
- Celus, M., Salvia-Trujillo, L., Kyomugasho, C., Maes, I., Van Loey, A. M., Grauwet, T., & Hendrickx, M. E. (2018). Structurally modified pectin for targeted lipid antioxidant capacity in linseed/sunflower oil-in-water emulsions. *Food chemistry*, 241, 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.08.056>
- Chen, H., Qui, S., Gan, J., Liu, Y., Zhu, Q., & Yin, L. (2016). New insights into the functionality of protein to the emulsifying properties of sugar beet pectin. *Food Hydrocolloids*, 57, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.02.005>
- Chen, J., Liu, W., Liu, C., Li, T., Liang, R., & Luo, S. (2015). Pectin modifications: A review. *Critical Review of Food Science and Nutrition*, 55, 1684–1698. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.718722>
- Cheewatanakornkool, K., Niratisai, S., Manchun, S., Dass, C. R., & Sriamornsak, P. (2017). Characterization and *in vitro* release studies of oral microbeads containing thiolated pectin-doxorubicin conjugates for colorectal cancer treatment. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 12(6), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.005>
- Ciriminna, R., Chavarria-Hernandez, N., Hernandez, A., & Pagliaro, M. (2015). Pectin: A new perspective from the biorefinery standpoint. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 9(4), 368–377. <https://doi.org/10.1002/bbb.1551>
- Douglas, T. E. L., Hempel, U., Zydek, J., Vladescu, A., Pietryga, K., Kaeswurm, J., Buchweitz, M., Surmenev, R., Surmeneva, M., Cotrut, C., Koptug, A., & Pamula, E. (2018). Pectin coatings on titanium alloy scaffolds produced by additive manufacturing: Promotion of human bone marrow stromal cell proliferation. *Materials Letters*, 227, 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.05.060>
- Eca, K. S., Machado, M. T., Hubinger, M. D., & Menegalli, F. C. (2015). Development of active films from pectin and fruit extracts: Light protection, antioxidant capacity and compounds stability. *Journal of Food Science*, 80(11), C2389–C2396. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13074>
- Endress, H. U. (1991). The chemistry and technology of pectin. In Walter, B. H. (Ed.), *Nonfood Uses of Pectin*. Academic Press. 251–268
- Espitia, P. J. P., Du, W. X., Avena-Bustillos, R. D. J., Soares, N. F. F., & McHugh, T. H. (2014). Edible films from pectin: Physical-mechanical and antimicrobial properties: A review. *Food Hydrocolloids*, 35, 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.06.005>
- Fishman, M. L., Chau, H. K., Hoagland, P., & Ayyad, K. (1999). Characterization of pectin, flash-extracted from orange albedo by microwave heating under pressure. *Carbohydrate Research*, 323(1–4), 126–138. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(99\)00244-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(99)00244-X)
- Fishman, M. L., Cooke, P. H., Coffin, D. R. (2004). Nanostructure of native pectin sugar acid gels visualized by atomic force microscopy. *Biomacromolecules*, 5, 334–341. <https://doi.org/10.1021/BM0300655>
- Fishman, M. L., Cooke, P. (2009). The structure of high-methoxyl sugar acid gels of citrus pectin as determined by AFM. *Carbohydrate Research*, 344(14), 1792–1797. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.09.031>
- Forsberg, L. S., Dell, A., Walton, D. J., & Ballon, C. E. (1982). Revised structure for the 6-O-methylglucose polysaccharide of *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Biological Chemistry*, 257, 3555–3563. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)34815-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)34815-4)
- Freitas, C. M., Costa, A. R., Rodrigues, F. A., Junior, M. M., Dias, M. M., et al. (2020a). Optimization of pectin extraction from passion fruit (*Passiflora edulis flavicarpa*) using the response surface method *Brazilian Journal of Development*, 6, 25609–25625. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n5-132>
- Freitas, C. M., Sousa, R. C., Dias, M. V., & Coimbra, J. S. (2020b). Extraction of pectin from passion fruit peel. *Food Engineering Review*, 12, 460–472. <https://doi.org/10.1007/s12393-020-09254-9>
- Freitas, C. M. P., Coimbra, J. S. R., Souza, V. G. L., & Sousa, R. C. S. (2021). Structure and applications of pectin in food, biomedical and pharmaceutical industry: A review. *Coatings*, 11, 922–942. <https://doi.org/10.3390/coatings11080922>
- Gaona-Sanchez, V. A., Calderon-Dominguez, G., Morales-Sanchez, E., Moreno-Ruiz, L. A., et al. (2021). Physicochemical and superficial characterization of a bilayer film of zein and pectin obtained by electrospraying. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(12). <https://doi.org/10.1002/app.50045>
- Grant, G. T., Morris, E. R., Rees, D. A., Smith, P. J., & Thom D., (1973). Biological interaction between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. *FEBS Letters*, 32(1), [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80770-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80770-7)
- Goubet, F., Strom, A., Dupree, P., & Williams, M. (2005). An investigation of pectin methylesterification patterns by two independent methods: Capillary electrophoresis and polysaccharide analysis using carbohydrate gel electrophoresis. *Carbohydrates Review*, 340(6), 1193–1199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.01.037>
- Guillotin, S. E. (2005). *Studies on intra- and intermolecular distributions of substituents in commercial pectins*. Chemistry, Agricultural and Food Sciences. <https://doi.org/10.18174/121697>
- Hwang, S. W., & Shin, J. S. (2018). Pectin-coated curcumin-chitosan microparticles crosslinked with Mg²⁺ for delayed drug release in the digestive system. *International Journal of Polymer Science*, 218, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/2071071>
- Kertes, Z. I. (1951). *The pectin substances*. Interscience Publishers.
- Jafarzadeh-Moghaddam, M., Shaddel, R., & Peighambaroust, S. (2020). Sugar beet pectin extracted by ultrasound or conventional heating: A comparison. *Journal of Food Science*

- and Technology, 58, 2567–2578. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04763-1>
- Lalnunthari, C., Devi, L. M., & Badwaik, L. S. (2020). Extraction of protein and pectin from pumpkin industry by-products and their utilization for developing edible film. *Journal of Food Science and Technology*, 57, 1807–1816. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04214-6>
- Lefsih, K., Giacomazza, D., Dahmoune, F., Mangione, M., et al. (2017). Pectin from *Opuntia ficus indica*: Optimization of microwave-assisted extraction and preliminary characterization. *Food Chemistry*, 221, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.073>
- Li, D., Li, J., Dong, H., Zhang, J., Ramaswamy, S., & Xu, F. (2021). Pectin in biomedical and drug delivery application: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 185, 49–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.088>
- Li, W. J., Fan, Z. G., Wu, Y. Y., Jiang, Z. G., & Shi, R. C. (2019). Eco-friendly extraction and physicochemical properties of pectin from jackfruit peel waste with subcritical water. *Journal of Science of Food and Agriculture*, 99, 5283–5292. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9729>
- Li, Z. P., Jiang, M. C., Chen, B., Gao, P., Yang, S., Liu, Y. F., Ye, P. J., He, D. X., Huang, H. L., & Yu, C. Y. (2018). Fabrication and characterization of a novel self-assembling micelle based on chitosan cross-linked pectin-doxorubicin conjugates macromolecular pro-drug for targeted cancer therapy. *RSC advances*, 8(22), 12004–12016. <https://doi.org/10.1039/c8ra01403e>
- Liew, S. Q., Teoh, W. H., Tan, C. K., & Yusoff, R. (2018). Subcritical water extraction of low methoxyl pectin from pomelo (*Citrus grandis* (L.) Osbeck) peels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.013>
- Linderstrom-Lange, K., & Schellman, J. A. (1959). Protein structure and enzyme activity. In *Enzymes* (pp. 443–510). Academic Press Inc.
- Liu, D., Zhang L., Xu Y., Zhang X. (2013). The influence of ultrasound on the structure, rheological properties and degradation path of citrus pectin. *Proceedings of Meeting on Acoustics ASA*, 19.1, 45092, 1–9. <https://doi.org/10.1121/1.4800819>
- Lopez-Mata, M. A., Gastelum-Cabrera, M., Valbuena-Gregoria, E., & Zamudio-Flores, P. B. (2018). Physicochemical properties of novel pectin/Aloe gel membranes. *Iranian Polymer Journal*, 27, 545–553. <https://doi.org/10.1007/s13726-018-0631-8>
- Majzoob, S., Atyabi, F., Dorkoosh, F., Kafedjiiski, K., Loretz, B., & Bernkop-Schnürch, A. (2006). Pectin-cysteine conjugate: synthesis and in-vitro evaluation of its potential for drug delivery. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(12), 1601–1610. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.12.0006>
- Martau, G. A., Mihai, M., & Vodhar, D. C. (2019). The use of chitosan, alginate and pectin in biomedical and food sector – Biocompatibility, Bioadhesiveness, and Biodegradability. *Polymers*, 11, 1837, 1–28. <https://doi.org/10.3390/polym11111837>
- Maxwell, E. G., Belshaw, N. J., Waldron, K. W., & Morris, V. J. (2012). Pectin: An emerging new bioactive food polysaccharide. *Trends in Food Science & Technology*, 24, 64–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2011.11.002>
- Ma, X., Chen, W., Yan, T., Wang, D., Hou, F., Miao, S., & Liu, D. (2020). Comparison of citrus pectin and apple pectin in conjugation with soy protein isolate (SPI) under controlled dry-heating conditions. *Food chemistry*, 309, 125501. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125501>
- Ma, X., Zhan, L., et al. (2016). Synergistic effect and mechanisms of combining ultrasound and pectinase on pectin hydrolysis. *Food and Bioprocess Technology*, 9, 1249–1257. <https://doi.org/10.1007/s11947-016-1689-y>
- Mikshina, P. V., Makshakova, O. N., Petrova, A. A., Gaifullina, I. Z., Ildiyatullin, B. Z., Gorshkova, T. A., & Zuev, Y. F. (2017). Gelation of rhamnogalacturonan I is based on galactan side chain interaction and does not involve chemical modifications. *Carbohydrate polymers*, 171, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.05.013>
- Mohnen, D. (2008). Pectin structure and biosynthesis. *Current Opinion in Plant Biology*, 11, 266–277. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2008.03.006>
- Moorthy, I. G., Maran, J. P., Suria, S. M., Naganyashree, S., & Shivamathi, C. S. (2015). Response surface optimization of ultrasound-assisted extraction of pectin from pomegranate peel. *International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 1323–1328. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.037>
- Muhidinov, Z. K., Teshae, K. I., Jonmurodov, A. S., Khalikov, D., & Fishman, M. (2012). Physico-chemical characterization of pectin polysaccharides from various sources obtained by steam-assisted flash extraction (SAFE). *Macromolecular Symposia*, 317–318.1, 142–148. <https://doi.org/10.1002/masy.201100108>
- Munarin, F., Tanzu, M. C., & Petrini, P. (2012). Advances in biomedical application of pectin gels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51, 681–689. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.07.002>
- Munoz-Almagro, N., Valadez-Carmona, L., Mendiola, J., & Ibanez, E. (2019). Structural characterization of pectin obtained from cacao pod husk. Comparison of conventional and subcritical water extraction. *Carbohydrate Polymers*, 217, 69–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.040>
- Naqash, F., Masoodi, F., Rather, S., & Wani, S. (2017). Emerging concepts in the nutraceutical and functional properties of pectin—A Review. *Carbohydrate Polymers*, 168, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.03.058>
- Nguemazong, E. D., Christiaens, S., Shpigelman, A., & Van Loey, A. (2015). The emulsifying and emulsion-stabilizing properties of pectin: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14, 705–718. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12160>
- Petkowicz, C. L., Vriesmann, L. C., & Williams, P. A. (2017). Pectin from food waste: Extraction, characterization and properties of watermelon rind pectin. *Food Hydrocolloids*, 65, 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.10.040>

- Rees, D. A., & Welsh, E. J. (1977). Secondary and tertiary structure in solution and gels. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 16, 214–224. <https://doi.org/10.1002/ANIE.197702141>
- Rainsford, K. D. (2012). *Ibuprofen: Pharmacology, therapeutics and side effects*. Springer. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-0348-0496-7>
- Rojas, R., Alvarez-Perez, O. B., Contreras-Esquivel, J. C., Vicente, A., Flores, A., Sandoval, J., & Aguilar, C. N. (2018). Valorisation of mango peels: Extraction of pectin and antioxidant and antifungal polyphenols. *Waste and Biomass Valorization*, 11, 89–98. <https://doi.org/10.1007/s12649-018-0433-4>
- Round, A. N., MacDougall, A. J., Ring, S. G., & Morris, V. J. (1997). Unexpected branching in pectin observed by atomic force microscopy. *Carbohydrate Research*, 303, 251–255. <https://elibrary.ru/aftidj>
- Sakoei-Vayghan, R., Peighambaroust, S., Hesari, J., & Peressini, D. (2020). Effects of osmotic dehydration (with and without sonication) and pectin-based coating pretreatments on functional properties and color of hot-air dried apricot cubes. *Food Chemistry*, 311, 125978. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125978>
- Sarioglu, E., Kocaaga, B., Turan, D., Batirel, S., & Guner, F. (2019). Theophylline-loaded pectin-based hydrogels. II. Effect of concentration of initial pectin solution, crosslinker type and cation concentration of external solution on drug release profile. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(43), 1–15. <https://doi.org/10.1002/app.48155>
- Souza, V. G. L., Pires, J. R. A., Rodrigues, C., Coelho, I. M., & Fernando, A. L. (2020). Chitosan composites in packaging industry – Current trends and future challenges. *Polymers*, 12(2), 417. <https://doi.org/10.3390/polym12020417>
- Souza, C. C., Rodrigues, T. H., Silva, L. M., Ribeiro, P. R., & Brito, E. S. (2018). Sequential extraction of flavonoids and pectin from yellow passion fruit ring using pressurized solvent or ultrasound. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(4), 1362–1368. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8601>
- Sriamornsak, P., Wattanakorn, N., & Takeuchi, H. (2010). Study on the mucoadhesion mechanism of pectin by atomic force microscopy and mucin-particle method. *Carbohydrate Polymers*, 79, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.07.018>
- Sun, D., Chen, X., & Zhu, C. (2020). Physicochemical properties and antioxidant activity of pectin from hawthorn wine pomace: A comparison of different extraction methods. *International Journal of Biological Macromolecules*, 158, 1239–1247. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.052>
- Torkova, A. A., Lisitskaya, K. V., Filimonov, I. S., Glazunova O.A., Kachalova, G. S., Golubev, V. N., & Fedorova, T. V. (2018). Physicochemical and functional properties of *Cucurbita maxima* pumpkin pectin and commercial citrus and apple pectins: A comparative evaluation. *PLOS ONE*, 13(9), Article e0204261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204261>
- Tian, L., Singh, A., & Singh, A. V. (2020). Synthesis and characterization of pectin-chitosan conjugate for biomedical application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153, 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.313>
- Ullah, K., Sohail, M., Buabeid, M. A., Murtaza, G., Ullah, A., Rashid, H., Khan, M. A., & Khan, S. A. (2019). Pectin-based (LA-co-MAA) semi-IPNS as a potential biomaterial for colonic delivery of oxaliplatin. *International journal of pharmaceutics*, 569, 118557. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118557>
- Voragen, A. G. J., Pilnik, W., Thibault, J. F., Axelos, M. A., & Renard, C. M. (1995). Pectins. In A. M. Stephen (Ed.), *Food polysaccharides and their applications* (pp. 287–339). Marcel Dekker.
- Wafaa, S., Abou-Elseoud, A., & Hassan, M. (2021). Extraction of pectin from sugar beet pulp by enzymatic and ultrasound-assisted treatments. *Carbohydrate Polymers: Technology and Application*, 2, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100042>
- Wang, W., Chen, W., Zou, M., Lv, R., Wang, D., Hou, F., Feng, H., Ma, X., Zhong, J., Ding, T., Ye, X., & Liu, D. (2018). Applications of power ultrasound in oriented modification and degradation of pectin: A review. *Journal of Food Engineering*, 234, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2018.04.016>
- Wicker, L., Kim, Y., Kim, M. J., Thirkield, B., Lin, Z., & Jung J. (2014). Pectin as a bioactive polysaccharide extracting tailored function from less. *Food Hydrocolloids*, 42, 251–259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.01.002>
- Xu, S., Liu, J., Huang, X., Du, L., Shi, F., Dong, R., Huang, X., Zheng, K., Liu, Y., & Cheong, K. (2018). Ultrasonic-microwave assisted extraction, characterization and biological activity of pectin from jackfruit peel. *Lwt – Food Science and Technology*, 90, 577–582. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.01.007>
- Yang, J. S., Mu, T. H., & Ma, M. M. (2018). Extraction, structure and emulsifying properties of pectin from potato pulp. *Food Chemistry*, 244, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.059>
- Ye, P. J., Huang, C., Yang, S., Gao, P., Li, Z. P., Tang, S. Y., Xiang, Y., Liu, Y. F., Chen, Y. P., He, D. X., & Yu, C. Y. (2018). Facile fabrication of a novel hybrid nanoparticles by self-assembling based on pectin-doxorubicin conjugates for hepatocellular carcinoma therapy. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(sup3), 661–670. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1505745>
- Zhang, L., Ye, X., Ding, T., Sun, X., Xu, Y., & Liu, D. (2013). Ultrasound effect on the degradation kinetics, structure and rheological properties of apple pectin. *Ultrasonics Sonochemistry*, 20(1), 222–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.07.021>
- Zhang, V., Xu, P., & Zhang, H. (2015). Pectin in cancer therapy: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 44, 258–271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2015.04.001>

Перспективы и особенности применения метода турбидиметрического анализа для определения антимикробной активности пептидов и антибиотиков гликопептидного ряда (систематический обзор предметного поля)

Д.А. Шахова^{1,2}, М.С. Каночкина^{1,3}

¹ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

² «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Общество с ограниченной ответственностью «Микробные нутриенты иммунокорректоры», Москва, Россия

Корреспонденция:

Каночкина Мария Сергеевна,
Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
125080, Россия, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 11
E-mail: kanoch@yandex.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.10.2024

Поступила после
рецензирования: 27.11.2024

Принята: 30.12.2024

Copyright: © 2024 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. В России антимикробные средства включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Количественное определение качества антибиотических препаратов является главной задачей для выпускающих предприятий, при этом биологические, диффузионные, турбидиметрические, спектроскопические и хроматографические анализы и методики нуждаются в своевременном совершенствовании и модификациях для повышения их специфичности, чувствительности и воспроизводимости.

Цель. Целью исследования является сбор теоретических данных и анализ научной литературы для обзора сектора антимикробных пептидов и антибиотиков, продуцируемых микроорганизмами, в особенности антибиотиков-гликопептидов. Материалы и методы. Теоретический анализ, сравнительный анализ собранной информации, SWOT-анализ; критериальный метод анализа источников информации.

Результаты и обсуждение. Рассмотрены биологические методы анализа, их актуальность для некоторых антибиотиков, таких как гликопептиды, из-за их сложной химической структуры, что затрудняет использование методов физико-химического анализа. Произведен анализ научных публикаций на русском и иностранном (английском) языках, отражающих особенности характеристики антибиотика гликопептидного ряда — ванкомицина, его антимикробное действие, блок-схему получения и микробный синтез. При написании обзора использовались источники, опубликованные в период с 2019 по 2024 год. Поиск проводили на основании ключевых слов: «фармацевтический рынок», «антимикробные пептиды», «гликопептидные антибиотики», «ванкомицин», «метод диффузии в агар», «метод турбидиметрии». Отобрано 52 публикации, размещенных в базах данных (PubMed, Google scholar, E-library, Cyberleninka, ГФ РФ), проанализирована динамика современного фармацевтического рынка сектора антибиотиков, выделены проблемные поля, рассмотрены антибиотики, продуцируемые микроорганизмами, охарактеризован ванкомицин, описан его механизм антимикробного действия, технологическая блок-схема производства и синтез на молекулярном уровне. Рассмотрены фармакопейные методы определения антимикробной активности, а именно метод диффузии в агар и турбидиметрический метод, проведен сравнительный анализ этих методик, выявлены положительные и отрицательные стороны стандартизации и контроля активности антибиотиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

фармацевтический рынок, антимикробные пептиды, гликопептидные антибиотики, ванкомицин, метод диффузии в агар, турбидиметрия

Для цитирования: Шахова, Д. А., & Каночкина, М. С. (2024). Перспективы и особенности применения метода турбидиметрического анализа для определения антимикробной активности пептидов и антибиотиков гликопептидного ряда (систематический обзор предметного поля). *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 73-93. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i2.s242>



<https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i2.s242>

Prospects and Features of the Turbidimetric Analysis Method for Determining the Antimicrobial Activity of Peptides and Antibiotics of the Glycopeptide Series (Systematic Scoping Review)

Daria A. Shakhova^{1,2}, Maria S. Kanochkina^{1,3}

¹ Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Moscow, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Limited Liability Company «Microbial Nutrients Immunocorrectors», Moscow, Russia

Correspondence:

Maria S. Kanochkina,
Russian Biotechnological University
(BIOTECH University), 11, Volokolamskoe
Highway, Moscow, 125080, Russia
E-mail kanoch@yandex.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 29.10.2024

Received in revised form: 27.11.2024

Accepted: 30.12.2024

Copyright: © 2024 The Authors

ABSTRACT

Introduction. Antimicrobial peptides and antibiotics produced by microorganisms are the leading group in pharmaceutical production in most economically developed countries. These drugs used in the treatment of various infectious diseases are one of the broadest categories. In Russia, antimicrobial agents are included in the list of vital and essential drugs. Currently, the problem of import substitution is acute due to the current political situation, so strategies for replacing imported pharmaceutical substances with domestic ones are currently being actively developed. Quantitative determination of the quality of antibiotic drugs is the main task for enterprises producing these drugs. The methods used for these tasks, such as biological, diffusion, turbidimetric, spectroscopic and chromatographic analyzes, require timely improvement and modifications to increase their specificity, sensitivity and reproducibility, which ultimately determines the quality of the drug.

Purpose. The aim of this scientific study is to collect theoretical data and analyze the scientific literature to review the sector of antimicrobial peptides and antibiotics produced by microorganisms, especially glycopeptide antibiotics.

Materials and Methods. Theoretical analysis, comparative analysis of the collected information, SWOT analysis; critical method for analyzing information sources. Results and discussion. This study examined biological methods, their relevance for some antibiotics, such as glycopeptides, due to their complex chemical structure, which complicates the use of physicochemical analysis methods. Analysis of scientific publications in Russian and foreign (English) languages, reflecting the features of the characteristics of the glycopeptide antibiotic - vancomycin, its antimicrobial action, a block diagram of its production and microbial synthesis. When writing this review, peer-reviewed articles, patents and other sources published between 2019 and 2024, in Russian and English, were used. The search was conducted based on the following keywords: «pharmaceutical market», «antimicrobial peptides», «glycopeptide antibiotics», «vancomycin», «agar diffusion method», «turbidimetry method». As a result of the search for information sources, 50 publications posted in foreign and Russian-language databases (PubMed, Google scholar, E-library, Cyberleninka, State Pharmacopoeia of the Russian Federation) were selected.

Results. The dynamics of the modern pharmaceutical market of the antibiotic sector was analyzed, problem areas were identified, antibiotics produced by microorganisms were considered and a comparative analysis with antimicrobial peptides was carried out. The characteristics of the main group of glycopeptide antibiotics studied in this review, in particular vancomycin, are given. Its mechanism of antimicrobial action, technological block diagram of production and microbial synthesis at the molecular level are described. Pharmacopoeial methods for determining antimicrobial activity, namely the agar diffusion method and the turbidimetric method, are considered, a comparative analysis of these methods is carried out, and positive and negative aspects of standardization and control of antibiotic activity are identified.

KEYWORDS

pharmaceutical market, antimicrobial peptides, glycopeptide antibiotics, vancomycin, agar diffusion method, turbidimetry

To cite: Shakhova, D. A. & Kanochkina M. S. (2024). Prospects and features of the turbidimetric analysis method for determining the antimicrobial activity of peptides and antibiotics of the glycopeptide series (review). *Health, Food & Biotechnology*, 6(4), 73-93. <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s242>



ВВЕДЕНИЕ

Современная отечественная фармацевтическая промышленность ежегодно претерпевает множество изменений, касающихся ухудшения уровня жизни людей из-за растущего воздействия множества факторов, влияющих на здоровье населения, в том числе стремительного развития разнообразия и устойчивости антибиотикорезистентных бактериальных штаммов (Борисенко & Солдатов, 2018) и увеличения количества фактов госпитализации и смертей по этой причине. Фармацевтическая промышленность стремится разрабатывать и производить эффективные, безопасные и высококачественные лекарственные средства, которые станут препаратами выбора при лечении патологических состояний. Именно поэтому крайне важно расширять внутренний рынок фармацевтической продукции (Близняк & Уранова, 2023), что является одной из задач государственной политики в области здравоохранения населения Российской Федерации (Марущак & Субботина, 2023), и иметь возможность четко и быстро определить эффективность действия того или иного антимикробного агента.

Анализируя текущую ситуацию на мировом и российском фармацевтических рынках, следует отметить две общие черты: во-первых, даже в условиях общей рецессии зафиксировано активное и динамичное развитие обоих рынков — темпы роста в последние годы составляют около 5–8 % в год соответственно или даже 15–16 %, как в нашей стране в 2022–2023 годах; во-вторых, эти рынки характеризуются беспрецедентно высокой конкуренцией и уровнем затрат на исследования и разработки, которые являются элементом инноваций. Необходимо отметить, что процесс импортозамещения — это основное направление развития российского фармакологического рынка (Лопатина, 2023). Рост фармацевтического рынка также поддерживается такими тенденциями, как расширение биотехнологического фармацевтического сектора, увеличение производства и потребления генерических лекарств и биосимиляров (официально признанных копий (версий) лекарств, которые практически идентичны оригинальному препарату и являются биологическими продуктами, произведенными другими компаниями) (Ботнарюк & Тимченко, 2022).

Противомикробные препараты демонстрируют собой весьма обширную область лекарственных субстанций, назначаемых для терапии бактериальных и грибковых заболеваний (Солдатов, Филатова, & Куликовская, 2019). Экономическая область лекарственных средств, а именно антибактериальных в различных странах доходит до 21 % от общего числа фармацевтического индустрии (Субботина & Несук, 2023). Наибольшая доля отечественного фармацевтического рынка готовых лекарственных средств занимают антибиотики и это

значение составляет — 75,5 % (Тарасевич & Молохова, 2019). Соответственно, точное определение эффективности антимикробных агентов является неотъемлемой частью успешной борьбы с инфекционными заболеваниями, обеспечивая клиническую и экономическую эффективность, а также устойчивость к антимикробным препаратам (Халимова & Орлов, 2024).

Таким образом, целью исследования является сбор теоретических данных и анализ научной литературы для обзора сектора антимикробных пептидов и антибиотиков, продуцируемых микроорганизмами, в особенности антибиотиков-гликопептидов. Определены следующие задачи исследования:

- (1) сформулировать характеристику широко применяемого антибиотика ванкомицина с точки зрения его бактерицидного действия;
- (2) описать блок-схему производства антибиотика и выявить проблемные поля, определить пути их решения при производстве данного антибиотика;
- (3) провести сравнительный анализ фармакопейных методов определения антимикробной активности, как основного показателя эффективности ванкомицина, включая метод диффузии в агар и турбидиметрический метод, оценить релевантность их применения на антибиотиках-гликопептидах, выявить их преимущества и недостатки, предложить пути решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

При написании данной работы использовались рецензируемые статьи, патенты и другие источники, опубликованные в период с 2019 по 2024 год, на русском и английском языке. Литература, опубликованная раньше 2019 года была использована по причине ее актуальности и/или нехватке аналогичных данных по конкретному аспекту в предметном поле. Выбранные библиографические материалы были классифицированы в соответствии с их соответствием критериям включения в аналитическое исследование: соответствие информации целям текущего научного анализа, присутствие одного или нескольких значимых терминов и временной интервал, наиболее приближенный к 2024 году.

Методы

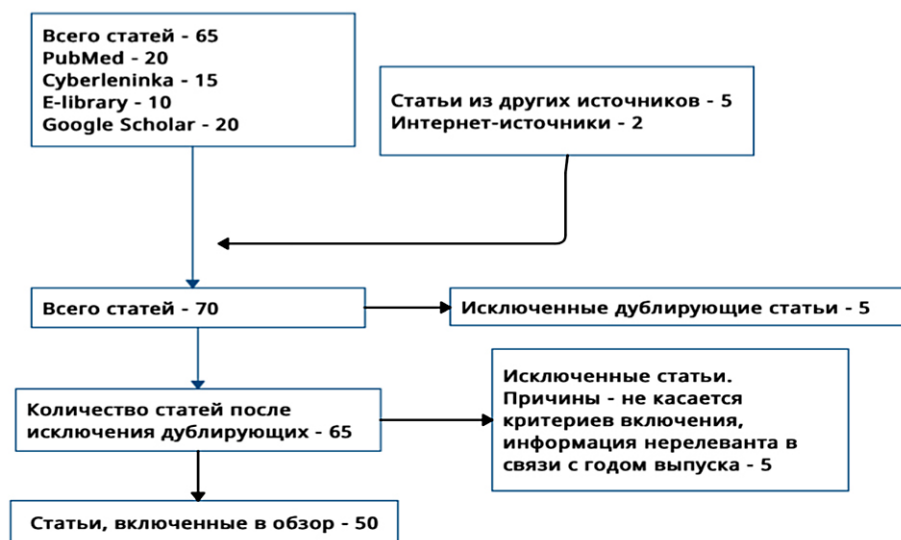
Библиографические материалы были избраны на основании их классификации и критерия «ключевые слова». Следовательно, для целенаправленного поиска в базах данных научных статей, ключевыми словами были определены: «фармацевтический рынок», «ан-

Рисунок 1

Блок-схема в соответствии с протоколом PRISMA, включающая процесс подбора библиографических источников

Figure 1

PRISMA Protocol Flow Chart Including the Process of Selecting Bibliographic Sources



тимикробные пептиды», «гликопептидные антибиотики», «ванкомицин», «метод диффузии в агар», «метод турбидиметрии». Используемые ключевые слова применялись в качестве комбинаций для поиска научных материалов в отечественных и зарубежных базах данных, таких как PubMed, Google Scholar, eLibrary и Cyberleninka. Было отобрано источников в количестве 60. После изучения авторефератов и аннотаций статей было произведено исключение материалов, которые не подходили по критериям включения. В подборку вошли 50 источников, из них 48 статей (48 % опубликованных на русском языке, 52 % – на иностранном (английском) языке) и 2 интернет-источника. В процессе подготовки обзора использовали методы обработки полученных материалов, в том числе цифровые. Основные положения настоящего обзора: антимикробные пептиды, их преимущества и механизм действия, характеристика широко применяемого антибиотика ванкомицина с точки зрения его бактерицидного действия, проблемные поля при производстве антибиотика ванкомицина, определение эффективности действующего антимикробного агента, сравнительный анализ фармакопейных методов определения антимикробной активности, как основного показателя эффективности ванкомицина, их преимущества и недостатки. Обзор предметного поля исследования включал в себя применение протокола PRISMA, в результате была составлена блок-схема (Рисунок 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антимикробные пептиды, их преимущества и механизм действия

Ферментативный синтез антибиотиков микроорганизмами в данный момент представляет особый интерес для практического применения, поскольку позволяет подойти к решению проблемы увеличения числа устойчивых к антибиотикам агентов и падения уровня новых назначаемых антибиотиков. Поиск новых продуктивных штаммов микроорганизмов является на данный момент основным направлением. Природные антибиотики, в отличие от химически синтезированных антибиотиков, имеют более широкий охват эффективности, низкую патогенность для пациентов и обладают медленным развитием резистентности. Антимикробные пептиды имеют весьма разные и отличительные строения (Венедиктова, 2023), что позволяет им в то же время обладать вариативными ответными путями действия на клетки-мишени. Такие комбинации достигаются за счет рандомизированных комплексов «белковых» и «небелковых» аминокислот, первичных структур, продемонстрированных линейными пептидами, циклопептидами, циклодеспептидами, петлями сплайсинга и непептидными вставочными участками. Несмотря на все эти преимущества данных соединений химический синтез для их получения недоступен по причине его стоимости и доле ручного труда, поэтому в качестве более удобного

го и экономически выгодного получения антимикробных пептидов является микробный синтез.

Антимикробные пептиды (АМП) — это собой класс простых пептидов, которые обычно состоят из 12÷50 аминокислотных остатков. На данный момент обнаружено более 3100 природных АМП (Luo Y & Song Y, 2021). Широко существующие в природе АМП получают из бактерий, растений, насекомых, птиц, рыб и других животных. Антимикробные пептиды оказывают воздействие не только на грамотрицательные и на грамположительные бактерии, но и на вирусы, грибы и простейших. Среди основных преимуществ можно выделить низкую инвазивность для эукариотов, устойчивую термолabileность, высокую растворимость, относительно низкую молекулярную массу и отсутствие устойчивости. Они также обладают антибактериальной активностью против резистентных к антибиотикам бактерий (Li X & Zuo S, 2022). Следовательно, они имеют потенциальное применение в медицине, и несколько противомикробных препаратов уже проходят клинические испытания.

Антимикробный механизм АМП был изучен, но результаты исследований неудовлетворительны, поскольку антимикробные механизмы АМП весьма разнообразны, а недавние разработки имеют технические ограничения (Luo Y & Song Y, 2021). Помимо механизма антимикробной активности, исследователи также сосредоточили внимание на противовоспалительной, противораковой и других биологических активностях.

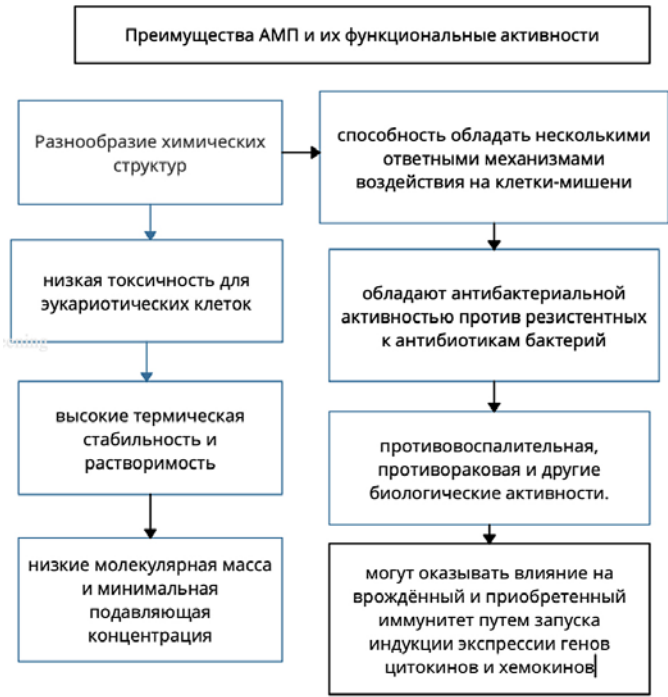
Для внутриклеточных эффектов большое исследовательское значение имеют вход в клетку и точки мишени в клетке (Luo Y & Song Y, 2021). В основном были представлены две модели порообразования: модель бочонкового типа и модель тороидальных пор; более того, существуют модель «ковра» и модель, подобная «моющему средству», без образования пор. Антимикробные пептиды имеют разнообразные варианты уничтожения бактериальных агентов, включая разрушение структуры клеточной оболочки микроорганизмов, ингибирование их метаболических процессов или разрушение жизненно важных органоидов клетки (Liu Y. et al, 2019). Внутриклеточная активность АМП разнообразна, например, связывание нуклеиновых кислот, ингибирование синтеза нуклеиновых кислот и белков и влияние на клеточный цикл. Начальное взаимодействие пептида с объектом обычно происходит за счет электростатических сил, поскольку подавляющая часть микробных поверхностей обладают отрицательно заряженными анионами. Первично, аминокислотная составляющая пептидных антибиотиков воздействует факультативными ионными свойствами: аминокислоты-носители катионов и боковые цепи вмешиваются в липидосодержащий дислой бактерий, тем самым образуя бочкообразные, ковровые и кольцевые поровые структуры в структуре

мембраны бактериальной клетки. Повреждение целостности плазматической мембраны идет из образования пор, нарушая течение внутриклеточного содержимого и трансмембранный потенциал, привести к дисфункции физиологических процессов в клетке и к дальнейшей ее гибели. Среди имеющихся механизмов действия антимикробных пептидов на микробные клетки особое внимание привлекает «ковровая модель». Исходя из этой модели, молекулы пептидов с положительным зарядом связываются с отрицательно заряженными бактериальными оболочками, образуя так называемый «молекулярный ковер». Когда антимикробные пептиды охватывают всю площадь бактерий, мембрана начинает разрушаться.

Вторично, пептидные антибиотики проникают в саму клетку и реагируют с внутриклеточными объектами. Тут молекулярное связывание занимает главную роль; к этим методам относятся торможение синтеза клеточной стенки, видоизменения плазматической мембраны, запуск клеточной программы автолиза, ингибирование синтеза нуклеиновых кислот и белков, а также ликвидация выработки необходимых ферментов и др., что влияет на рост и размножение бактерий. На настоящее время многим авторам работ в данной области еще не удалось установить корректный молекулярный механизм подавление жизнедеятельности бактерий антимикробными пептидами. Стоит подчеркнуть некоторые превосходства антимикробных пептидов, а именно высокую термостойкость, широкий спектр антимикробной активности, низкая минимально подавляющая концентрация (МПК), низкая частота возникновения резистентности и отличное ингибирование грибов, грамотрицательных и грамположительных бактерий. Пептидные антибиотики также наделены противовирусным и противопаразитарным действием, их способности распространяются также на опухолевые клетки, не повреждая здоровые клетки (Ma & Кочергин, 2019). Еще одна особенность заключается в том, что эти соединения могут оказывать воздействие на врожденный и приобретенный иммунитет, программой запуска которой является индукция экспрессии генов цитокинов и хемокинов, обладающих противовоспалительными свойствами. Это ведет к снижению локализованного воспаления и запускают процессы высвобождения численного количества макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. По этой причине многие исследователи ведут поиск новых антимикробных пептидов для терапевтического применения. На Рисунке 2 представлены основные преимущества АМП и их функции.

Главным их отличительным признаком от антибиотиков является возможность антимикробных пептидов внедряться в клеточную структуру путем эндоцитоза, который подключает остановку синтеза ДНК, РНК, белков и протеолитических ферментов бактерий (Андрюков &

Рисунок 2
Преимущества АМП и их функциональные особенности
Figure 2
Advantages of AMPs and Their Functional Features



Беседнова, 2022). Следующий отличительный аспект основывается на бактерицидном эффекте пептидов, так как значительная часть антибиотиков проявляет бактериостатическое влияние. В последние десятилетия выделение значительного числа новых и действенных антимикробных пептидов, как природного, так и искусственного происхождения, становится необходимой и важной задачей в области современной биотехнологии. В современной клинической практике отдельные из указанных пептидов активно назначаются для подавления инфекционных болезней, а также непрерывно производятся отечественными фармацевтическими компаниями.

Самыми известными и эффективными антибиотиками (даптомицин, полимиксин, тейксобактин и ванкомицин) являются представители пептидов природного происхождения, при этом большинство прочих противомикробных пептидов уже успешно проходят ряд клинических и доклинических исследований. Полученный в их ходе данные показывают перспективу использования данных антибиотиков как допустимых лекарственных препаратов для терапии инфекция благодаря их высокому бактерицидному действию, структурному многообразию за счет легких молекулярных структур и охвату широкого спектра микроорганизмов. В Таблице 1 приведены некоторые АМП и их характеристики по принципу действия и происхождению.

Таблица 1
Характеристика наиболее известных АМП
Table 1
Characteristics of the Most Well-known AMPs

Наименование	Принцип действия	Продуцент	Источник
Полимиксин	Механизм действия обусловлен главным образом блокадой проницаемости цитоплазматической мембраны бактериальных клеток, что приводит к их деструкции.	<i>Bacillus polymyxa</i>	Trimble & Mlynářčík, 2016
Низин	оказывает ингибирующее действие на грам-отрицательные бациллы под действием комплексирующего агента или слияния с коротким пептидом с антиграм-отрицательной бактериальной активностью	<i>Lactococcus lactis</i>	Li & Montalban-Lopez, 2018
Бацитрацин	сдерживает синтез клеточной стенки большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий	<i>Bacillus licheniformis</i> <i>DW</i>	Zhu & Wang, 2023
Грамицидин S	Запускает проницаемость мембраны микробной клетки для неорганических катионов путем выстраивания полотна каналов в билипидном фундаменте мембраны, что ведет к развитию осмотической неустойчивости клетки.	<i>Bacillus brevis</i>	Protić & Kaličanin, 2023
Ванкомицин	Затормаживает синтез клеточной стенки, понижает проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК бактерий	<i>Amycolatopsis</i> (<i>Streptomyces</i>) <i>orientalis</i>	Bruniera & Ferreira, 2015

Окончание Таблицы 1

Наименование	Принцип действия	Продуцент	Источник
Тейксобактин	ликвидирует синтез клеточной стенки, сшивая его с высококонсервированным мотивом липида II (предшественник пептидогликана) и липида III (предшественник тейхоевой кислоты клеточной стенки)	<i>Eleftheria terrae</i>	Ling & Schneider, 2015
Даптомицин	Вступает в реакцию с клеточной мембраной, приводит к ее деполяризации, что ведет к ускоренному подавлению синтеза белка, ДНК и РНК и лизису клетки	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Ned & Halana, 2024
Плексазин	работает на прямое связывание предшественника бактериальной клеточной стенки липида II.	<i>Pseudoplectania nigrella</i>	Jekhmane & Derks, 2024
Рамопланин	ликвидирует биосинтез грамположительной бактериальной клеточной стенки, останавливая преобразование липидного промежуточного I в липидное промежуточное звено II, катализируемого N-ацетилглюкозамин-трансферазой	<i>Actinomycetes spp</i>	Marschall & Cass, 2024
Колицин М	провоцирует лизис клеток путем ингибирования биосинтеза клеточной стенки путем ферментативной деградации предшественников, связанных с ундекапре-нилфосфатом	<i>Escherichia coli</i>	Barreteau & Patin, 2020

В силу своей гибкости и независимости от матричной РНК, антимикробные пептиды представляют научный интерес для разнообразных применений в области биотехнологии и медицины, а в особенности в создании новых лекарственных форм. Структуры таких нерибосомных соединений пептидов могут принимать форму линейных, замкнутых кольцевых или даже разветвленных форм кольцевых молекул. Так известно, что биосинтез данных нерибосомных пептидов часто происходит при активном участии нерибосомных специфических пептидных синтетаз (НПС) (Liu Y. et al., 2019), работа которых вовсе не связана сопряжена с информационной молекулой РНК. В частности, последние состоят из множества модульных секций, каждая из которых отвечает за включение одной определенной аминокислоты (не ограничиваясь 20 протеиногенными аминокислотами) в конечные пептидоподобные продукты. По сравнению с обычными антибиотиками биоактивные пептиды менее склонны к развитию резистентности благодаря своим уникальным механизмам действия. В отличие от раскрытия кольца β-лактамных антибиотиков, которое неэффективно, появляется все больше сведений, показывающих, что линейные антибактериальные пептиды и их аналоги превосходят в антибактериальной активности против бактериальных агентов. Пептиды линейного строения открывают новый подвид антибиотиков-кандидатов, которые отличаются от клинически используемых циклических структурируемых, таких как даптомицин, полимиксины и ванкомицин, и могут помочь обойти резистентность.

Являясь вторичными метаболитами, нерибосомальные пептиды (НРП) представляют обширный спектр

биологической активности — от антибактериальной до противоопухолевой. Чтобы разработать рабочие антимикробные препараты на базе нерибосомальных пептидов, необходимо понять механизм действия на молекулярном уровне. Касаемо темы грамотицательных микроорганизмов, НРП атакуют специфическую отрицательно заряженную внешнюю клеточную структуру. Катионы Mg^{2+} , присутствующие на поверхности данной мембраны, нейтрализуют общий отрицательный её заряд. АМП способны замещать данные ионы. Впоследствии, после этого антимикробные пептиды либо выстраивают связи с отрицательно заряженными заряженными липополисахаридными молекулами, либо разрушают данную структуру мембраны, эффективно нейтрализуя отрицательный её заряд на её поверхности, и затем внедряются в внутреннюю периплазматическую область. Пиком важного взаимодействия НРП конкретно с мембраной микроорганизма часто считается именно электростатическая сила между катионным способом АМП и непосредственно отрицательнозаряженной микробной поверхностью. Антимикробные пептиды, активно встраиваясь в центральную цитоплазматическую мембрану, существенно модифицируют свою собственную конформацию, тем образом образуя специальные каналы, которые явно нарушают структуру данной клетки. Несущие часто положительный заряд антимикробные пептиды активно вступают во взаимодействие с внутриклеточными макромолекулярными структурами анионами (ДНК и РНК) и ликвидируют микробные клетки при непосредственном попадании в цитоплазму патогенов (Ковзалов & Манаева, 2023).

Характеристика широко применяемого антибиотика ванкомицина с точки зрения его бактерицидного действия

Антибиотики-гликопептиды — это лекарственные субстанции, которые состоят из углеводов (полисахаридов) и аминокислот (Высочанская & Кулешова, 2023). Ярким примером антимикробных пептидов, признанных пептидными антибиотиками последней инстанции против грамположительных и грамотрицательных патогенов, являются ванкомицин и колистин соответственно. Считается, что основной механизм бактерицидного эффекта гликопептидов заключается в угнетении жизнедеятельности клеточной стенки микроорганизмов (Венедиктова, 2023). Появление гидрофобных и водородных связей ассоциирует гликопептидный центр антибиотика с концевыми фрагментами D-аланин-D-аланиловыми терминальными остатками пептидогликановых мономеров (липид II), при этом разрывая соединение между пептидогликановыми цепями. Реакция трансгликозилирования (полимеризация) останавливается стерическими препятствиями по завершению биосинтеза клеточной стенки микроорганизмов. Гликопептидные антибиотики оказывают безоговорочное воздействие преимущественно на грамположительные бактерии, что объясняется местонахождением пептидогликанового слоя в грамположительных бактериях на площади плазматической мембраны. Напротив, грамотрицательные бактерии имеют защитный барьер в виде дополнительной внешней мембраной, богатой липополисахаридами. Эта мембрана действует как барьер, который предотвращает проникновение крупных молекул, таких как ванкомицин, внутрь клетки, что делает их менее уязвимыми для действия таких антибиотиков.

Ванкомицин является основоположником данной группы гликопептидов. В 1953 году он был выделен как вторичный метаболит из микроорганизма *Amycolatopsis (Streptomyces) orientalis*. По своему строению ванкомицин построен из семи фрагментов пептидной цепи, которые образуют трехциклическую кольцевую структуру, к которой присоединяется дисахарид, являющийся комплексом из ванкозамина и глюкозы (Рисунок 3). Из семи фрагментов ванкомицина пять представлены ароматическими аминокислотами, что придает молекуле структурную устойчивость и специфичность в связывании с бактериальными клетками. Остальные два фрагмента являются алифатическими, что влияет на общие физико-химические свойства молекулы. Ковалентные реакции аминокислотных фрагментов, расположенных на боковых цепях гептапептидного фундамента, выстраивают трициклическую структуру и устойчивый каркас с ямочными карманами, помогающие участвовать в атаке антибиотиком клеточной цели. Ванкомицин *in vitro* демонстрирует безусловную эффективность против золотистого стафилококка, в том

числе метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), стрептококк (*Streptococcus*) и *Enterococcus* spp. Лекарственные препараты формы раствора ванкомицина повсеместно назначаются касаясь лечения острых угрожающих жизни инфекционно-воспалительных заболеваний (бактериальный кардит, остеомиелит, эндокардит, менингит, сепсис, легочные абсцессы и тяжелая пневмония), чрезвычайно необходимы при терапии инфекций, которые инициированы устойчивыми штаммами микробов, обладающих резистентностью к антибиотикам, пенициллинам, цефалоспорином или метициллину. На рынке отечественной фармацевтической индустрии в настоящее время имеется более двух десятков лекарственных средств ванкомицина в форме лиофилизата или порошка для приготовления растворов для инфузий или растворов для в/м и в/в введения.

В большей степени активность ванкомицина зависит от его способности к нековалентному самосвязыванию через водородные связи, результатом чего является формирование гомодимеров. Антибиотик затрудняет возобновление структур клеточной оболочки или автолиз во время взаимодействия ванкомицина с клеточной стенкой бактерии. Реакция димеризация функционально крепко сшивает остатки D-аланин-D-аланила с гликопептидным центром, зависящего от местонахождения антибиотика вблизи от начала биосинтеза клеточной стенки.

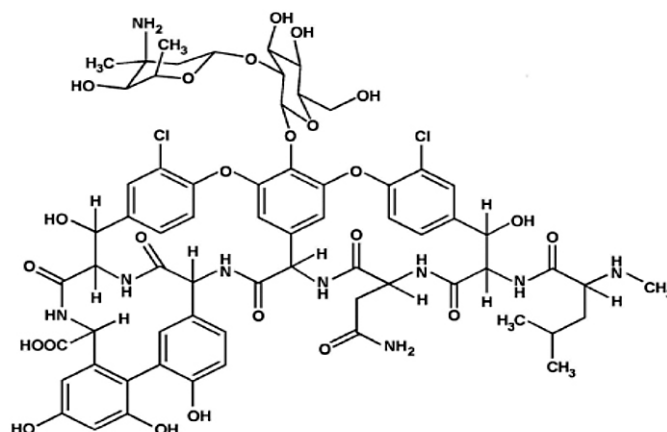
Ванкомицин проявляет на энтерококки преимущественно бактериостатический характер, в то время как против стафилококков и стрептококков демонстрирует медленный бактерицидный эффект, зависящий от количества инокулята (Высочанская & Кулешова, 2023).

Рисунок 3

Структурная формула ванкомицина (Высочанская & Кулешова, 2023)

Figure 3

Structural Formula of Vancomycin (Vysochanskaya & Kuleshova, 2023)



Препарат проявляет синергидный эффект в комбинации с аминогликозидами против большинства штаммов *S. aureus* и др., а также против стрептококков, что особенно важно при лечении эндокардита. Основным предиктором эффективности препарата считается отношение площади под фармакокинетической кривой к минимальной подавляющей концентрации (МПК). В настоящий момент в научной литературе отсутствует консенсус относительно того, зависит ли бактерицидное действие ванкомицина от концентрации или времени экспозиции. В последние годы действительно произошло значительное развитие в области создания новых антибактериальных препаратов, что позволило улучшить лечение инфекций, вызванных устойчивыми штаммами бактерий, такими как MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) и VRSA (ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus*). Новые препараты, такие как оритаванцин, тигециклин, цефтобипрол, телаванцин и даптомицин, продемонстрировали высокую эффективность в клинических исследованиях, являясь достойной альтернативой традиционным препаратам, таким как ванкомицин. Например, оритаванцин и телаванцин обладают уникальными механизмами действия и более длительными периодами полураспада, что позволяет улучшить удобство применения и снизить частоту инъекций. Тигециклин, благодаря своей широкому спектру действия, активен не только против MRSA, но и других устойчивых бактерий, что расширяет его клиническое применение. Даптомицин, в свою очередь, проявляет высокую бактерицидную активность против целого ряда грамположительных патогенов, включая устойчивые формы. Цефтобипрол, новый бета-лактаменный антибиотик, также демонстрирует эффективность против MRSA благодаря своей способности связываться с видоизмененными пенициллин-связывающими белками, которые способствуют устойчивости бактерий. Эти препараты не только сравнимы по эффективности с ванкомицином, но и в некоторых случаях могут превосходить его за счёт более благоприятного профиля безопасности и меньшего числа побочных эффектов (Лагун & Кашина, 2021).

Проблемные поля при производстве антибиотика ванкомицина

Ключевым продуцентом антибиотика ванкомицина считается *Amycolatopsis orientalis* (Белый & Лопатухин, 2023). Однако группа российских ученых в своем патенте описали методику получения ванкомицина с помощью штамма *Amycolatopsis japonica* VKPM Ac-2182 и выбрали *Amycolatopsis orientalis*, в качестве прототипной модели. Род *Amycolatopsis* давно и активно применяется как один из наиболее результативных ресурсов продуцентов вторичных метаболитов с антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными

действиями и в наше время представляет большой интерес для поиска новых лекарств. Группа исследователей сообщает о штамме *Amycolatopsis japonica*, продуцирующем этилендиаминдигидратную кислоту, который хранится в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур. Ученым удалось выявить и инициировать новый кластер генов гликопептидов типа III в *Amycolatopsis japonica*, который кодирует ген для производства листерий ристомидина А. Этот кластер генов был выявлен и активирован в *Amycolatopsis japonica*. Путем индуцированной мутации и последующего поэтапного отбора из штаммов дикого типа из почвы был выделен штамм VAN 20–12, способный продуцировать антибиотик ванкомицин. Процесс получения ванкомицина из *Amycolatopsis japonica* поэтапно представлен на Рисунке 4.

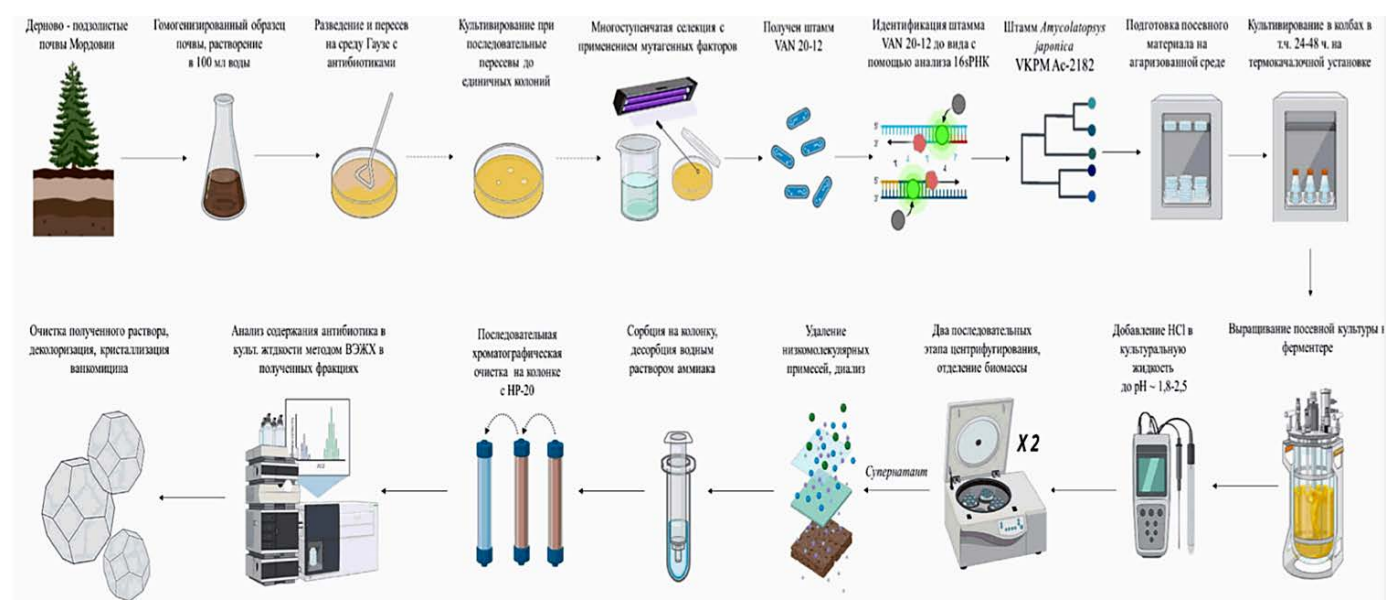
Образцом изучения был фрагмент почвы, добытый в Республике Мордовия, с которого в последствие был сделан посев дикого штамма на агаризованную среду Гаузе с добавлением антибиотиков широкого действия для устранения штаммов-ассоциантов. В ходе энергетических процедур селекции и направленных методов отбора выделили (применялось облучение УФ с длиной волны 250 нм и при температуре близкой к 0 °C) дальнейший объект работ — продуцент ванкомицина VAN 20–12. Далее исследовали устанавливали видовую принадлежность штамма с помощью ПЦР-анализа 16sPHK. Полученные секвенированные последовательности вносились в филогенетические программы — базы данных, такие как GenBank, BLAST. Анализ полученных результатов привел к тому, что исследуемый штамм VAN 20–12 был наиболее близок к штаммам вида *Amycolatopsis japonica*, исходя из последовательностей варьируемых участков генов, кодирующих 16S rPHK. Полученный штамм снова высевали на агаризованную среду и термостатировали определенное время при оптимальной для штамма температуре. Выросшую культуру переносили в жидкую питательную среду и культивировали в условиях аэрации (шейкер-инкубатор), для того чтобы следующим этапом перенести культуру в ферментер. Объем культуры составил 5÷15 % от объема среды в ферментере. Процесс ферментации проходил в стерильных аэробных условиях в течение 120÷170 ч. Выход целевого продукта ванкомицина контролировали методом ВЭЖХ. Максимальный выход ванкомицина составил 14,06 г/л на объем 15 л ферментера и 17,45 г/л на объем 100 л соответственно. В завершении культивации микроорганизма содержимое ферментера (культуральную жидкость) подкисляли хлористоводородной кислотой до показателей pH приблизительно 2,5. Следующий этап заключался в центрифугировании для очищения биомассы культуральной жидкости. С помощью диализа через полупроницаемую мембрану проводили очистку концентрата продукта и далее прогоняли его через адсорбционную

Рисунок 4

Получение ванкомицина штаммом *Amycolatopsis japonica* VAN 20-12 (Белый & Лопатухин, 2023)

Figure 4

Production of Vancomycin by *Amycolatopsis japonica* Strain VAN 20-12 (Beliy & Lopatukhin, 2023)



колонку, где производили десорбцию водным раствором аммиака. Затем в два этапа элюант вносили в колонку с гидрофобным сорбентом HP-20 и промывали деионизированной водой, и только потом элюировали колонку 50 % водным этанолом с уксусной кислотой. Следующим этапом авторы делили элюант на фракции для контроля на ВЭЖХ. Очищенные фракции фильтровали углем апиогенным и профильтровывали еще раз. Полученный раствор ванкомицина кристаллизировали с дополнительной фильтрацией.

Получаемый в настоящее время ванкомицин, имеет более чистоту — до $86 \pm 2\%$ после одной кристаллизации, и до $90 \pm 1\%$ после двух таких кристаллизаций. Необходимо отметить, что нынешнее крупномасштабное производство ванкомицина остается относительно ограниченным и дает максимум ($3,7 \div 7,6$ г/л) (Chen & Rao, 2024). Для достижения оптимального производства ванкомицина с использованием как традиционных, так и передовых методов было создано множество штаммов с высоким выходом ванкомицина, в том числе мутировавшие штаммы *A. orientalis* (инвентарный номер KCCM-10293), производящий ванкомицин с высоким выходом.

В достижении цели улучшение клинических параметров назначаемых АМП, в том числе ванкомицин, исследователи предлагают либо за счет повышения коэффициента их антибактериальной эффективности, либо за счет уменьшения их токсических эффектов (Bruniera

& Ferreira, 2015). Например, аналог «ванкомицина 18» был разработан для борьбы с ванкомицин-резистентными энтерококками и повышения устойчивости к нему с использованием модифицированного периферически ванкомицина, со связывающим карманом, который значительно усилил его активность, что привело к снижению значений минимальной ингибирующей концентрации с 250 мкг/мл^{-1} до $0,005\text{--}0,01 \text{ мкг/мл}^{-1}$. По сравнению с одобренным препаратом оритаванцином, в котором только одна (4-хлорбифенил — ХБФ) метильная группа добавлена в дисахарид ванкомицина, такие модификации предлагают аналогу «ванкомицина 18» большие преимущества против возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. В совокупности эти модификации не только улучшают способность нарушать целостность клеточной мембраны, но и ингибируют синтез клеточной стенки. Интересно, что сочетание С-концевой модификации с добавлением периферического ХБФ к дисахариду в ванкомицине обеспечивает три независимых и синергических механизма действия, что значительно увеличивает затраты на приспособленность ванкомицин-резистентных энтерококков к получению новой устойчивости для борьбы с такими мощными антибактериальными препаратами (Bruniera & Ferreira, 2015).

Определение эффективности действующего антимикробного агента

Определение точной эффективности действующего антимикробного агента является критически важным по ряду научных и клинических причин:

1. Нормализация этиотропной терапии — идентификация чувствительности микроорганизмов к определенным антимикробным препаратам дает возможность врачам прописать наиболее подходящее лечение, что в свою очередь способствует быстрой эрадикации возбудителя и снижению заболеваемости и смертности от инфекционных болезней;

2. Снижение частоты антимикробной резистентности — неадекватное использование антимикробных средств, обусловленное неправильной оценкой их эффективности, может привести к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Точное знание спектра активности препарата позволяет минимизировать развитие резистентности путем выбора таких терапий, которые полностью элиминируют патоген;

3. Фармакокинетика и фармакодинамика — понимание фармакокинетических и фармакодинамических характеристик антимикробного агента позволяет предсказать его концентрации в очаге инфекции и эффективность дозирования. Это особенно важно при лечении тяжёлых инфекций, где параметры, такие как минимальная подавляющая концентрация (MIC) и время превышения MIC, играют решающую роль;

4. Предотвращение побочных эффектов — недостаточно эффективные препараты могут потребовать увеличения дозировок или увеличения длительности лечения, что увеличивает риск токсичности и других побочных эффектов. Правильный выбор антимикробного агента минимизирует необходимость в таких корректировках и снижает вероятность нежелательных реакций;

5. Рациональная антимикробная политика — на уровне общественного здравоохранения знание спектра активности и точной эффективности антимикробных препаратов позволяет разрабатывать более эффективные стратегии борьбы с инфекционными заболеваниями, включая протоколы эмпирической терапии и меры по контролю распространения инфекций;

6. Клинические испытания и постмаркетинговый мониторинг — определение точной эффективности антимикробного препарата является основой для клинических испытаний, что обеспечивает его безопасность и эффективность перед широкой практической применимостью. Последующий мониторинг подкрепляет данные о его клинической эффективности в реальных условиях;

7. Экономические аспекты — использование наиболее эффективных антимикробных агентов уменьшает затраты на лечение за счёт сокращения длительности терапии, уменьшения необходимости в повторных курсах лечения и снижению затрат на лечение осложнений, вызванных неэффективной терапией.

Сравнительный анализ фармакопейных методов определения антимикробной активности, как основного показателя эффективности ванкомицина, их преимущества и недостатки

В настоящее время основные фармакопеи мира рекомендуют биологические методы для определения большинства антибиотиков (Семенова & Саканян, 2017). В Европейской, Американской, Британской и Индийской фармакопеях особое внимание уделяют двум методам — специфический турбидиметрический метод и диффузия в агаре. В отечественной фармакопее (ГФ РФ) чаще прибегают к применению диффузионного метода в микробиологических исследованиях, хотя в последней версии издания ГФ РФ XV была впервые введена ОФС (общая фармакопейная статья) по методике турбидиметрии.

Диффузия в агар будучи фармакопейным биологическим методом анализа активности антибиотиков, суть которого заключается в проникновении лекарственных веществ антибиотиков в слои агара, а затем формирование зоны подавления, где рост тест-штаммов ограничен или в противном случае отсутствует полностью (Семенова & Кулешова, 2020). Метод демонстрирует прямую логарифмическую зависимость уровня подавления жизнедеятельности тест-микроорганизма от концентрации лекарственного средства, при этом чтобы данная зависимость прослеживалась, доза антибиотика должна быть строго в конкретных границах концентраций. Снижение эффективности антибиотиков зачастую приводит к преобразованиям, которые сложно идентифицировать современными химическими методами, такими как ВЭЖХ. Понижение активности антибиотиков является фактором, ведущим к изменениям, невидимым химическими методами анализа, в таком случае приоритетны микробиологические методы касаясь понижения активности антибиотиков. Государственная Фармакопея XV издания включает ОФС.1.2.4.0010.15 «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар», описывающая детально две вариации метода и применение метода стандартной логарифмической кривой, где определён компонентный состав буферных растворов и питательных сред, которые применяются при экспертизах антибиотиков, с конкретно прописанными условиями выполнения про-

Рисунок 5

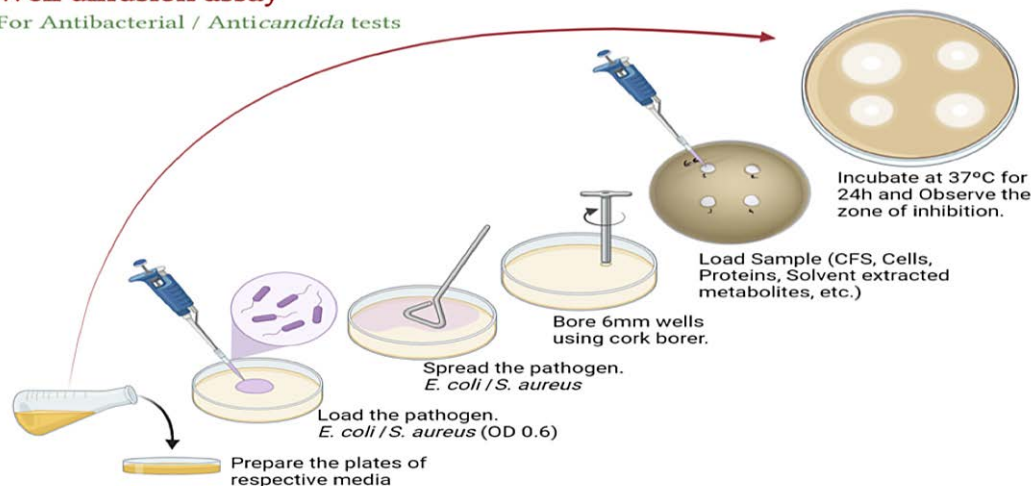
Метод диффузии в агар (Correa M. G. et al, 2020)

Figure 5

Agar Diffusion Method (Correa M. G. et al, 2020)

Well diffusion assay

For Antibacterial / Anticandida tests



цедуры испытания, культивации и хранения тест-штаммов (Семенова & Кулешова, 2020). Так, например, для определения ванкомицина используется среда, г/л: пептон – 6 г, панкреатический гидролизат казеина – 4,0 г, говяжий экстракт – 1,5 г, дрожжевой экстракт – 3,0 г, глюкозы моногидрат – 1,0 г, агар-агар – 15 г, вода до 1 л, pH 8,00,1. Схематичное изображение метода предложено на Рисунке 5.

В микробиологических анализах для определения антимикробного свойства ванкомицина методом диффузии в агар *Bacillus subtilis* ATCC 6633 или *Bacillus subtilis* W23 используются в качестве эталонных микроорганизмов (El-Aziz & Fathy, 2021). Оценка антимикробной активности антибиотиков базируется на их действии по угнетения роста патогенных микроорганизмов. В данном контексте это метод позволяет оценивать размеры диаметры зон ингибирования роста различных штаммов при воздействии на них различных растворов стандартного образца антибиотика и тестируемого вещества препарата в определённых установленных дозах (Correa et al., 2020). Питательную среду, соответствующую конкретному тест-микроорганизму по его метаболическим потребностям, разливают по чашкам Петри в один или два слоя. При использовании только нижнего слоя агара микроорганизмы инокулируют в питательную среду до ее затвердевания и далее разливают в чашки Петри. Если в испытании подразумевается двухслойный вариант метода диффузии в агар, то для нижнего уровня применяют чистые питательные среды и после их застывания заливают верхним слоем агара, зараженного соответствующим

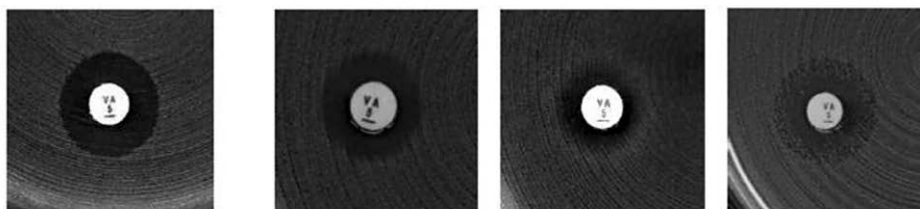
тест-микроорганизмом. Посевную дозу (плотность микробной взвеси, обеспечивающую выраженные участки угнетения) устанавливают эмпирическим путем. Доза тест-штаммов может редактироваться, исходя из лабораторных условий, и после периода культивирования должна привести к образованию зон ингибирования не менее 14 мм для минимальной подавляющей концентрации. Чтобы получить корректные результаты важно соблюдать точный температурный режим в термостате и время инкубации. Понижение объема разливаемого агара прямо пропорционально увеличению зон, следовательно повышение объема – к уменьшению диаметра зон, следовательно, площади зон могут быть изменены в зависимости от концентрации стандартного образца и тестируемого антибиотика. К примеру, для энтерококков, которые уязвимы перед ванкомицином, при диско-диффузионной вариации метода заметно образование четко выраженных изолированных краев зон угнетения роста и диаметр свыше 12 мм (Рисунок 6) (Шепелин & Домотенко, 2019). Нечетко выраженные края зоны угнетения роста или в зоне ингибирования присутствуют единичные колонии – все это свидетельствует о устойчивости к ванкомицину. Результаты должны быть оценены при проходящем свете. О восприимчивости культуры к ванкомицину можно судить только после 24 часов инкубации. Подготовка основных растворов стандартных и испытуемых образцов осуществляется с тем, чтобы разница в концентрации между ними была незначительной (Муравьева, 2022), что крайне полезно при исследовании фармакокинетических параметров антибиотиков и нахождении концентрации антибиотиков в органах животных, кровяной

Рисунок 6

Пример диско-диффузионного метода на энтерококках (Шепелин & Домотенко, 2019)

Figure 6

An Example of the Disk Diffusion Method on Enterococci (Shepelin & Domotenko, 2019)



плазме и других тканях, в виду чего активно используется в научных лабораториях благодаря своей скорости, простоте и удобстве проведения.

Для биологического анализа антибиотиков методом диффузии в агар Фармакопея США предлагает применить общепризнанный однодозный дизайн метода (5×1 схема), в то время как Британская и Бразильская фармакопеи прописывают трехдозный (3×3 схема) и двухдозный (2×2 схема) подходы (Семенова & Кулешова, 2020). В отечественной фармакопее применяются только два варианта метода: однодозный и трехдозный. Однако стоит обратить внимание, что каждый из этих экспериментальных дизайнов метода имеет свои плюсы и минусы. Например, трехдозная и двухдозная версии дизайнов применяются в исследованиях для выявления значений регрессии и параллельности кривых стандарта и образца, но их использование требует крупных затрат и временных ресурсов. С другой стороны, однодозный дизайн (5×1 схема) позволяет быстро протестировать множество образцов, однако для проведения расчетов требуется дополнительная коррекция, создавая сложности и потенциальные неточности в процедуре вычислений. Объединение преимуществ двухдозного и однодозного подходов представляет значительный научный интерес и способствует получению более достоверных результатов. Так, например, в рамках недавнего исследования для определения антимикробной активности ванкомицина был использован однодозный подход (5×1 схема), который соответствует Американской фармакопее (Heng et al., 2012).

Определение линейной зависимости и диапазона работы позволяет выявить границы концентраций антибактериального лекарственного средства, в пределах которой размер диаметра зон ингибирования тест-микроорганизмов пропорционален логарифму концентрации раствора антибиотика, и, таким образом, наблюдается параметр линейности (Семенова & Кулешова, 2019). Линейность выявляется в ограниченном диапазоне концентраций антибиотиков. Методы математической статистики широко применяются для оценки результатов,

позволяя установить четкие границы параметров доверительного интервала. Это необходимо для обеспечения точности показателей с вероятностью 95 %. В процессе анализа также учитывается относительное стандартное отклонение для проверки сходимости и воспроизводимости итоговых результатов активности. Метод дисперсионного анализа используют для подтверждения корректности и точности полученных результатов, в рамках которого требуется исполнить в районе 6 повторных контрольных процедур испытания в последовательные дни для варианта этого метода с применением стандартной логарифмической кривой. Следовательно расчет относительного стандартного отклонения оценивается как приоритетный параметр для подтверждения сходимости полученных результатов. При учете корректности изучаемых параметров повторов трёхдозным вариантом метода диффузии в агар важно знать, что фундаментальной для математической обработки значений выступает модель параллельных линий (Семенова & Кулешова, 2019).

Условия корректности модели прописаны следующим образом:

1. Взаимосвязь логарифма концентрации лекарственного средства от диаметра зон подавления демонстрируется прямой линией в охвате всех принятых концентраций;
2. Параллельность графика зависимости логарифма дозы от диаметра ингибированных зон для каждого испытуемого препарата должна соответствовать графику для стандартного образца с минимальным отклонением;
3. Для каждого тестируемого препарата и стандартного образца число разведений всегда одинаковое;
4. Между каждой последовательной дозой числовой интервал должен быть неизменным и равным.

Промежуток между линиями демонстрирует корректное значение антимикробной активности испытуемого объекта по отношению к предполагаемой активности. Действительное значение активности должно максимально приближаться к ожидаемой активности антибиотика.

Точность установления ожидаемой активности препарата по отношению к эталонному образцу прямо влияет на близость и параллельность линий, что показывает одинаковый эффект при равных дозах (Кулешова, 2015). В трехдозном варианте метода подготавливается серия разведений с приблизительно одинаковой активностью исходя из предполагаемой активности исследуемого средства и принятой активности эталонного препарата. Таким образом в Таблице 2 выявлены следующие преимущества и недостатки метода диффузии в агар.

Таблица 2
Преимущества и недостатки метода диффузии в агар
Table 2
Advantages and Disadvantages of the Agar Diffusion Method

Преимущества	Недостатки
Доступность выполнения анализа, поскольку не требуется какое-либо специальное оборудование	длительность проведения анализа, анализ по времени занимает около 16–18 часов
Точная чувствительность и селективность.	Зависимость аналитического отклика от таких свойств антибиотика, как его молекулярной массы, растворимости и т. п., которые не связаны с его активностью
Корректность и воспроизводимые результаты, которые легче интерпретировать	чувствительность тест-культур к качеству используемого агара
Способность тестировать большое количество микроорганизмов	сложность автоматизации

Другим вариантом биологического метода исследования является турбидиметрия (Олефир, 2018). Турбидиметрический анализ входит в группу оптических методов исследования (Tótolí & Salgado, 2013). На данный момент, согласно действующим нормативным документам, таким как издания Американской, Европейской, Японской и Британской Фармакопеи, турбидиметрия широко используется как ключевой метод для оценки коллоидного состава при стандартизации и контроле качества разнообразных лекарственных форм. Турбидиметрия, как современный аппаратный метод, нашла широкое применение в соответствии с российской фармакопеей для оценки прозрачности и степени мутности жидкостей. Она регулируется стандартами ОФС.1.2.1.1.0014 «Турбидиметрия» и ОФС.1.2.1.0007 «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей». Этот метод используется в анализе различных лекарственных форм, включая концентраты, суспензии, капли (включая глазные капли на водной основе) и растворы (например, растворы для инъекций) (Саканян,

2022). Недавние исследования продемонстрировали, что при надлежащей организации и использовании современных оптических приборов турбидиметрический метод может превзойти колориметрические методы и спектрофотометрию в области количественного анализа лекарственных препаратов.

В основе турбидиметрического метода измерения активности антибиотиков лежит взаимодействие между испытуемым объектом-препаратом и контрольным тест-штаммом бактерий, что в дальнейшем выражается как логарифмическая зависимость между показателем подавления роста микробной популяции и концентрацией антибиотика. Подавление роста микробов фиксируется по уровню выраженности мутности питательной среды, которая измеряется методом фотометрии после определённого периода инкубации. Установлено, что турбидиметрический метод имеет ряд особых условий к используемым тест-штаммам микроорганизмов. Подбор тест-штамма микроорганизма для количественного анализа ЛС является первоначальным этапом при выполнении метода турбидиметрии, который применяется как аналитический индикатор отклонений от нормальных показаний, например динамика роста тест-штамма. Тест-штамм должен быть наделен чувствительностью к исследуемому препарату для подтверждения достоверности и повторяемости результатов. Гомогенное и быстрое развитие в жидкой питательной среде, исключающее образование плёнок или осадков должно быть свойственно штамму микроорганизма. К примеру, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 был выбран для ванкомицина, в виду его высокой чувствительности к этому антибиотику и умеренными питательными потребностями, а также демонстрация значительно ускоренного роста в экспериментах по сравнению с *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Это связано с более длительной лаг-фазой у *Bacillus subtilis* ATCC 6633, обусловленной его биохимически низкой активностью и менее эффективным адаптивным механизмом в изменённых условиях. Кроме того, суспензии палочковидных бактерий демонстрируют двойное лучепреломление потока. Двойное лучепреломление вызывает изменение коэффициента пропускания, которое проявляется в медленном дрейфе показаний фотометра до тех пор, пока движение не прекратится. Требуемое время достаточно велико, чтобы замедлить скорость считывания результатов анализа. По этой причине формы кокков, такие как *S. aureus*, предпочтительнее палочковидных форм, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus* spp. и *Bacillus subtilis*.

Количество инокулята, или количество бактериальной взвеси, которое вводится в конкретный объем питательной среды, способен оказать видимое воздействие на результаты процедуры (Семенова & Кулешова, 2019). Например, недостаточная доза посева может привести

к увеличению времени выполнения турбидиметрического анализа. Это связано с тем, что требуется дополнительное время для достижения достаточной оптической плотности микробной популяции. Недостаточно высокая начальная концентрация клеток обусловит более длительный период инкубации, так как микроорганизму потребуется больше времени для размножения до необходимого уровня, чтобы обеспечить возможность точного измерения. Однако превышенное количество посевного материала так же способно привести к ухудшению эффективности метода в результате повышения необходимого количества антибиотика для угнетения жизнедеятельности тест-штамма микроорганизма. Следовательно, для каждого определенного препарата важно при проведении турбидиметрического анализа эмпирически определить оптимальное количество инокулята. На Рисунке 7 приведена методика выполнения турбидиметрического анализа.

При проведении турбидиметрических измерений параметр, который называется мутностью, соответствует параметру оптической плотности (Саканян, 2022). Изменение в мутности вызывает увеличение численности тест-штаммов в среде. Мутность определяет способность оптически гетерогенной среды рассеивать свет, исходя из светорассеяния, которое может быть определено либо через измерение интенсивности рассеянного

света, либо через измерение убывания интенсивности света, проходящего через эту среду. Для описания законом Бугера (или законом Бугера-Ламберта-Бера), влияние оптически гетерогенной среды на свет выражается через коэффициент поглощения τ . Этот закон показывает, как свет поглощается при прохождении через среду, и формулируется следующим образом:

$$I_x = I_0 e^{-\tau x},$$

где I_0 — интенсивность падающего света, I_x — интенсивность света после прохождения расстояния « x » в мутной среде.

Мутность является важным оптическим индикатором и способна предоставить сведения о концентрации микробных клеток в исследуемой суспензии. Если имеется стандартная калибровочная кривая, возникает возможность задействовать однократное измерение через использование спектрофотометра, что исключит необходимость затруднительного подсчета клеток непосредственно в камере, поскольку показатели мутности напрямую связаны с концентрацией клеток на относительно широком рабочем диапазоне (Саканян, 2022).

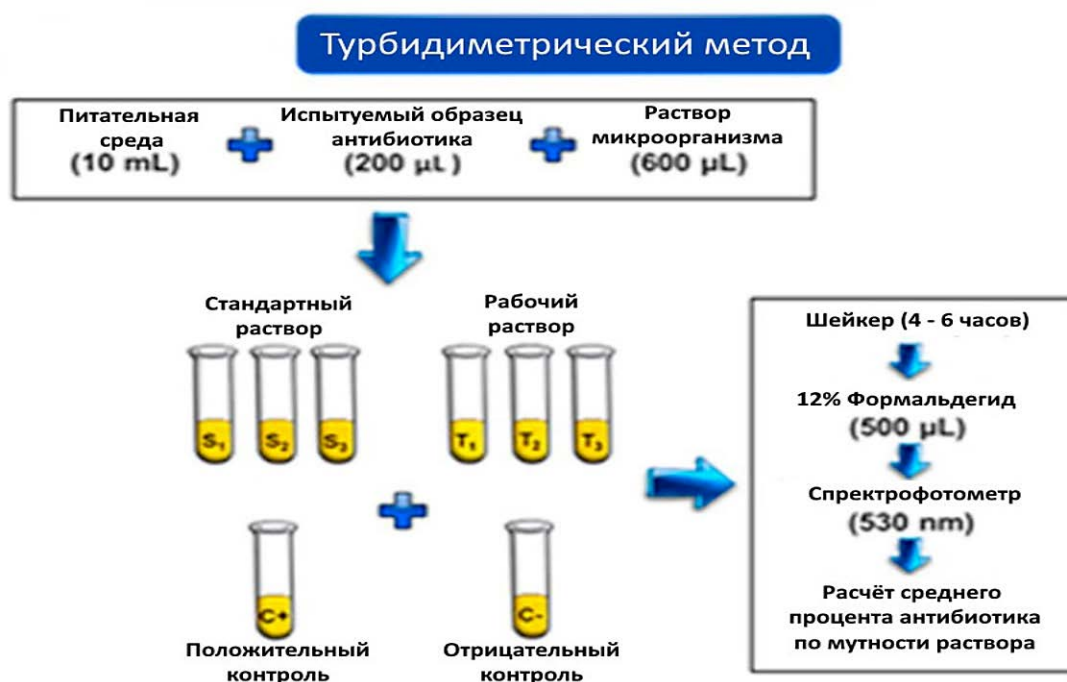
Чувствительность, оперативность и приемлемая достоверность результатов анализа являются неоспоримыми

Рисунок 7

Схема проведения турбидиметрического метода (Tótolí & Salgado, 2013)

Figure 7

Scheme of the Turbidimetric Method (Tótolí & Salgado, 2013)



преимуществами турбидиметрии. Достоинства метода также отметили Patrícia Aleixa do Nascimento в своей работе при тестировании турбидиметрического анализа на ванкомицине (Nascimento & Kogawa, 2020). По сравнению с методом диффузии в агар, метод турбидиметрии считается более экологичным, потому что он очень прост в выполнении, результаты легко оценить, а количество используемого раствора меньше. Однако главной характеристикой этого метода является сокращение времени анализа: получить доступ к результатам можно всего за 4–6 часа, в отличие от широко используемого метода диффузии в ага, который в среднем занимает около 18 часов. Аналитическая кривая была построена по проекту анализа параллельных линий 3 x 3 (3 дозы стандарта и 3 дозы образца). Рост бактерий измерялся спектрофотометрически при 530 нм. Микроорганизмы инкубировались не менее 24 часов до анализа. Количество эталонного ванкомицина (эквивалентно 5 мг чистого препарата) было точно взвешено в калиброванной колбе объемом 25 мл с деионизированной водой и ультразвуком в течение 5 минут для завершения растворения ванкомицина. После ультразвука объем колбы был закончен водой, чтобы получить окончательную концентрацию 200 µg/мл. Для приготовления раствора образца ванкомицина, количество 5,05 мг (эквивалентно 5 мг чистого препарата) лиофилизированного порошка ванкомицина для инъекций, взвешенное в калиброванную колбу объемом 25 мл с водой и ультразвуком в течение 5 минут. Для подготовки рабочих растворов соответствующие аликвоты этих стоковых растворов были взяты и переведены в колбу на 5 мл, которая была заполнена деионизированной водой для получения растворов 30, 39 и 50,7 µg/мл. Метод был выполнен с помощью микропланшетов, что значительно сокращает время эксперимента, по сравнению с эталонным методом с пробирками, где лаг-фаза по графику достигалась на 6 час инкубации. Селективность метода была выполнена путем анализа аналитических кривых, полученных для эталонных растворов ванкомицина и выборки. В пробирные трубки, содержащие 10 мл ВНИ (питательная среда), было добавлено 200 µL эталонного или образца, а также 0,6 мл стандартизированного инокулума. Трубки были помещены в шейкер-инкубатор на 4 часа. После этого периода было добавлено 0,5 мл 12 % раствора формальдегида для остановки размножения микробной культуры. По окончании эксперимента были проанализированы три аналитические кривые, которые были выполнены за три дня, и окончательная аналитическая кривая со средним показателем (Nascimento & Kogawa, 2020). Средние значения и уравнение линейной зависимости были определены с помощью линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов. (Саканян, 2022).

Но каждый метод имеет не только преимущества, но и ряд ограничений и недостатков (Trindade & Kogawa,

2021). Анализируя вышеизложенные данные, в Таблице 3 можно выявить недостатки и преимущества метода турбидиметрии.

Таблица 3
Преимущества и недостатки метода турбидиметрии
Table 3
Advantages and Disadvantages of the Turbidimetry Method

Преимущества	Недостатки
Высокая чувствительность даже на минимальной подавляющей концентрации	Метод неприемлем для плотно окрашенных растворов
Возможность количественного определения любых антибиотиков при условии наличия эталонного раствора изучаемого препарата: можно использовать как экспресс-метод — результат получают через 3,5–4 ч.	На результат могут повлиять и некоторые сопутствующие вещества, содержащиеся в испытуемом образце
Метод экономичен не только по расходным материалам, но и по количеству питательной среды	
Приемлемая достоверность результатов	

Однако применение этого метода в научной деятельности было ограничено из-за отсутствия и невозможности приобретения специализированного оборудования. В то же время, не малое количество научных работ посвящено исследованию и глобальному введению турбидиметрии как основного метода анализа антибактериальных препаратов, что привело к многочисленным опытам и исследованиям (Trindade & Kogawa, 2021). При должном структурировании и использовании передовых оптических устройств турбидиметрический подход может демонстрировать эффективную конкуренцию с колориметрией и спектрофотометрией в контексте количественного определения фармакологических препаратов. Преимущество турбидиметрии заключается в высокой чувствительности, скорости получения результата и достаточной точности анализа (Таблица 4).

Несомненно, метод турбидиметрии имеет огромный ряд преимуществ перед диффузией в агар и это означает необходимость его внедрения в более широкую область фармацевтического контроля качества ЛС. В данный момент метод обширно используют, как метод количественного определения антибиотиков в иностранных фармакопоях и занимает лидирующее место в применении в лабораториях за счет своих достоинств. Однако, в отечественной практике метод занимает малую

Таблица 4

Сравнительная таблица двух биологических методов исследования

Table 4

Comparative Table of Two Biological Methods in the Research

Параметр	Метод диффузии в агар	Метод турбидиметрии
Принцип	Определение зоны ингибирования роста микроорганизмов в агаре при действии антибиотика или другого вещества	Измерение изменения оптической плотности среды из-за образования мутности при росте микроорганизмов в присутствии антибиотика
Скорость выполнения	Требуется от 16 до 18 часов для видимого роста и зон ингибирования	Быстрое измерение изменений в оптической плотности, результаты могут быть получены в течение нескольких часов
Объективность	Оценка зон ингибирования требует субъективной интерпретации	Результаты турбидиметрии могут быть количественно интерпретированы
Требование к оборудованию	Требуется стерильных условий для приготовления агара и роста микроорганизмов	Требуется турбидиметр для измерения оптической плотности
Применимость	Широко используется для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам	Применим для измерения роста различных микроорганизмов и оценки их реакции на антибиотики
Точность	Оценка зон ингибирования может быть менее точной из-за субъективных факторов	Турбидиметрия обеспечивает более точные количественные измерения изменений оптической плотности
Примеры использования	Определение чувствительности бактерий к антибиотикам	Мониторинг роста бактерий и их реакции на различные концентрации антибиотиков
Простота анализа	Оценка зон роста может быть менее сложной для интерпретации	Требуется более высокой степени автоматизации и обработки данных
Требуемое количество образцов	Требуется более крупное количество агара для проведения эксперимента	Детектирование изменений в оптической плотности возможно при использовании небольшого объема образца

нишу и в более узких направлениях, таких как определение бактериальных эндотоксинов (ОФС.1.2.4.0006.15) и в иммунологических анализах для фиксации образования комплексов антиген-антитело.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена аналогия между АМП и антибиотиками на основе их общих черт и разобраны отличительные черты, которые и распределяют их по разным группам биоактивных веществ; описаны механизмы антимикробной активности АМП и гликопептидов и области их применения; дана полная характеристика ванкомицину — представителю группы гликопептидных антибиотиков, описан его механизм бактерицидного действия, полный молекулярный синтез. Проанализированы фармакопейные методы антимикробной активности: методу диффузии в агар и турбидиметрический анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование турбидиметрического метода в рутинной лабо-

раторной практике гораздо выгоднее, быстрее и точнее, чем метода диффузии в агар, однако этот метод пока что не имеет должной популярности в связи с ограниченностью лабораторий в необходимом оборудовании. Дальнейшие направления исследований по теме включают определение антимикробной активности ванкомицина турбидиметрическим методом, определение нормальной взаимосвязи «доза-реакция» и установку корреляции между оптической плотностью бактериальной популяции и концентрацией антибиотика, валидацию и стандартизацию данной методики для дальнейшего масштабного применения.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шахова Д.А.: курирование данных, проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи, визуализация

Каночкина М.С.: разработка концепции, разработка методологии, административное руководство исследовательским проектом, научное руководство, написание рукописи- рецензирование и редактирование

AUTHORS CONTRIBUTION STATEMENT

Daria A. Shakhova: data curation, investigation, writing-original draft preparation, visualization

Maria S. Kanochkina: conceptualization, methodology, project administration, supervision, writing- review & editing

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Андрюков, Б. Г., Беседнова, Н. Н., & Запорожец, Т. С. (2022). К 80-летию создания грамицидина С: от изучения асимметрии бактериальных молекул к открытию антимикробных пептидов. *Антибиотики и химиотерапия*, 67(3–4), 85–92. <http://dx.doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92>
- Andriukov, B. G., Besednova, N. N., & Zaporozhets, T. S. (2022). On the 80th anniversary of gramicidin C: from the study of the asymmetry of bacterial molecules to the discovery of antimicrobial peptides. *Antibiotics and Chemotherapy*, 67(3–4), 85–92. <http://dx.doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92> (In Russ.)
- Белый, П. А., Лопатухин, Э. Ю., Заславская, К. Я., Федоров, С. В., Земсков, Д. Н., & Нигматова, Д. А. (2023). *Новый штамм – продуцент ванкомицина Amycolatopsis japonica*. Российский патент № RU2788348C1 от 17.01.2023; Бюл. № 2.
- Bely, P. A., Lopatukhin, E. Yu., Zaslavskaya, K. Ya., Fedorov, S. V., Zemskov, D. N., & Nigmatova, D. A. (2023). A new strain is a producer of vancomycin *Amycolatopsis japonica*. Russian patent №RU2788348C1 dated 17.01.2023; Byul. No. 2. (In Russ.)
- Близняк, О. В., & Уранова, В. В. (2023). Современные тенденции развития мирового фармацевтического рынка. *Тенденции развития науки и образования*, 97(9), 163–167. <http://dx.doi.org/10.18411/trnio-05-2023-517>
- Bliznyak, O. V., & Uranova, V. V. (2023). Current trends in the development of the global pharmaceutical market. *Trends in the development of science and education*, 97(9), 163–167. <http://dx.doi.org/10.18411/trnio-05-2023-517> (In Russ.)
- Ботнарчук, М. В., & Тимченко, Т. Н. (2022). Российский фармацевтический рынок: основные тренды развития и ценообразования в современных условиях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 30(2), 198–206. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-2-198-206>
- Botnariuk, M. V., & Timchenko, T. N. (2022). The Russian pharmaceutical market: the main trends of development and pricing in modern conditions. *Problems of Social Hygiene, Public Health and the History of Medicine*, 30(2), 198–206. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-2-198-206> (In Russ.)
- Борисенко, Е. А., & Солдатова, С. Ю. (2018). Фармакологическое действие компонентов ромашки аптечной и ее использование в косметических средствах. В *Сборник материалов национальной научно-практической конференции «Биотехнология и продукты биоорганического синтеза»* (стр. 135–140).
- Borisenko, E. A., & Soldatova, S. Y. (2018). Pharmacological action of chamomile components and its use in cosmetics. In the proceedings of the national scientific and practical conference "Biotechnology and bioorganic synthesis products" (pp. 135–140). (In Russ.)
- Венедиктова, Н. В. (2023). История получения и перспективы использования природных и полусинтетических гликопептидов. *Молодая фармация-потенциал будущего*, 720–724.
- Venediktova, N. V. (2023). History of obtaining and prospects of using natural and semi-synthetic glycopeptides. *Young Pharmacy-the potential of the future*, 720–724. (In Russ.)
- Высочанская, О. Н., Кулешова, С. И., & Симонова, Е. П. (2023). Гликопептидные антибиотики: структурно-функциональные аспекты, применение в медицине и стандартизация. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 13(2–1), 261–270. <http://dx.doi.org/10.30895/1991-2919-2022-447>
- Vysochanskaya, O. N., Kuleshova, S. I., & Simonova, E. P. (2023). Glycopeptide antibiotics: structural and functional aspects, application in medicine and standardization. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical devices. *Regulatory Research and Expertise of medicines*, 13(2–1), 261–270. <http://dx.doi.org/10.30895/1991-2919-2022-447> (In Russ.)
- Ковзалов, Н. С., Манаева, А. Д., & Немцева, Н. В. (2023). Нерибосомальные пептиды и их применение в современной медицине. *Международный студенческий научный вестник*, 2. <http://dx.doi.org/10.17513/msnv.21262>

- Kovzalov, N. S., Manaeva, A.D., & Nemtseva, N. V. (2023). Non-ribosomal peptides and their application in modern medicine. *International Student Scientific Bulletin*, 2. <http://dx.doi.org/10.17513/msnv.21262> (In Russ.)
- Ковтун, Н. А., Миронов, А. В., Редько, И. А., Титарова, Ю. Ю., Базарова, М. Б., & Бояринцев, В. В. (2023). Двухлетнее исследование антимикробной активности цементного спейсера с ванкомицином *in vitro*. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 4, 49–51. <http://dx.doi.org/10.48612/cgma/319k-u5t5-agtb>
- Kovtun, N. A., Mironov, A.V., Redko, I. A., Titarova, Yu. Y., Bazarova, M. B., & Boyarintsev, V. V. (2023). A two-year study of the antimicrobial activity of a cement spacer with vancomycin *in vitro*. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*, 4, 49–51. <http://dx.doi.org/10.48612/cgma/319k-u5t5-agtb> (In Russ.)
- Кулешова, С. И. (2015). Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, 3.
- Kuleshova, S. I. (2015). Determination of antibiotic activity by diffusion into agar. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical devices*, 3. (In Russ.)
- Лагун, Л. В., Кашина, Н. А., & Кульвинский, Е. А. (2021). Антибактериальная активность ванкомицина в отношении метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 23(S1), 24–25.
- Lagun, L. V., Kashina, N. A., & Kulvinsky, E. A. (2021). Antibacterial activity of vancomycin against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 23(S1), 24–25. (In Russ.)
- Лопатина, П. А. (2023). Фармацевтическая промышленность в условиях нестабильности экономики и перспективы ее развития. *Экономика и бизнес: теория и практика*, 9(103). <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2023-9-130-134> (In Russ.)
- Lopatina, P. A. (2023). Pharmaceutical industry in conditions of unstable economy and prospects for its development. *Economics and Business: Theory and Practice*, 9(103). <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2023-9-130-134>
- Марущак, М. М., & Субботина, Т. Н. (2023). Влияние санкционных мер на производство лекарственных препаратов в России. *Экономика и бизнес: теория и практика*, 12–1(106). <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2023-12-1-136-138>
- Marushchak, M. M., & Subbotina, T. N. (2023). The impact of sanctions on the production of medicines in Russia. *Economics and Business: Theory and Practice*, 12–1(106). <http://dx.doi.org/10.24412/2411-0450-2023-12-1-136-138> (In Russ.)
- Цзыюань, М., & Кочергин, Н. Г. (2019). Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 5–6.
- Ziyuan, M., & Kochergin, N. G. (2019). Antimicrobial peptides in the treatment of patients with acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 5–6. (In Russ.)
- Муравьева, В. Б., Соболева, Н. И., Махлис, О. А., Бондаренко, В. О., & Дорожкин, В. И. (2022). Сравнительная характеристика методов диффузии в агар для определения активности тилозина. *Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии»*, 1(41), 93–98. <http://dx.doi.org/10.36871/vet.san.hyg.ecol.202201011>
- Muravyeva, V. B., Soboleva, N. I., Makhlis, O. A., Bondarenko, V. O., & Dorozhkin, V. I. (2022). Comparative characteristics of agar diffusion methods for determining tylosin activity. *Russian Journal Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*, 1(41), 93–98. <http://dx.doi.org/10.36871/vet.san.hyg.ecol.202201011> (In Russ.)
- Олефир, Ю. В. (2018). Применение турбидиметрического метода анализа для стандартизации и оценки качества антибиотиков группы аминогликозидов и лекарственных препаратов на их основе. *Антибиотики и химиотерапия*, 63(7–8), 62–66.
- Olefir, Yu. V. (2018). The use of the turbidimetric analysis method for standardization and quality assessment of antibiotics of the aminoglycoside group and drugs based on them. *Antibiotics and Chemotherapy*, 63(7–8), 62–66. (In Russ.)
- Саканян, Е. И. (2022). Турбидиметрия в стандартизации и контроле качества лекарственных средств (на примере антибиотиков группы аминогликозидов). *Автореферат на соискание степени канд. тех. наук*, 1–23.
- Sakanyan, E. I. (2022). Turbidimetry in standardization and quality control of medicines (using the example of antibiotics of the aminoglycoside group). *Abstract for the degree of Candidate of Technical Sciences*, 1–23. (In Russ.)
- Семенова, Е. Н., & Кулешова, С. И. (2019). Определение антимикробной активности гентамицина в креме для наружного применения турбидиметрическим методом. *Научный диалог: Вопросы медицины*, 15–19. <http://dx.doi.org/10.18411/sciencepublic-15-07-2019-05>
- Semenova, E. N., & Kuleshova, S. I. (2019). Determination of antimicrobial activity of gentamicin in cream for external use by turbidimetric method. *Scientific Dialogue: Questions of Medicine*, 15–19. <http://dx.doi.org/10.18411/sciencepublic-15-07-2019-05> (In Russ.)
- Семенова, Е. Н., Кулешова, С. И., & Саканян, Е. И. (2020). Разработка турбидиметрической методики количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов в лекарственных препаратах для медицинского применения. *Антибиотики и химиотерапия*, 65(7–8), 37–41. <http://dx.doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-37-41>
- Semenova, E. N., Kuleshova, S. I., & Sakanyan, E. I. (2020). Development of a turbidimetric technique for the quantitative determination of antibiotics of the aminoglycoside group in

- medicinal products for medical use. *Antibiotics and Chemotherapy*, 65(7–8), 37–41. <http://dx.doi.org/10.37489/0235–2990–2020–65–7–8–37–41> (In Russ.)
- Семенова, Е. Н., Саканян, Е. И., & Кулешова, С. И. (2017). Сравнительная характеристика методов количественного определения, используемых при стандартизации и последующей оценке качества антибиотиков. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, 3, 140–146.
- Semenova, E. N., Sakanyan, E. I., & Kuleshova, S. I. (2017). Comparative characteristics of quantitative determination methods used in standardization and subsequent evaluation of antibiotic quality. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 3, 140–146. (In Russ.)
- Солдатова, С.Ю., Филатова, Г.Л., & Куликовская, Т.С. (2019). Листериоз — эмерджентная инфекция с пищевым путем передачи. *Вестник Нижневартковского государственного университета*, 2, 110–117.
- Soldatova, S.Y., Filatova, G.L., & Kulikovskaya, T.S. (2019). Listeriosis is an emergent infection with foodborne transmission. *Bulletin of Nizhnevartovsk State University*, 2, 110–117. (In Russ.)
- Субботина, Т.Н., & Несук, П.И. (2023). Деятельность фармацевтических кластеров в условиях геополитического кризиса. *Экономика и бизнес: теория и практика*, 12–2 (106). <http://dx.doi.org/10.24412/2411–0450–2023–12–2–166–169>
- Subbotina, T.N., & Nesuk, P.I. (2023). The activity of pharmaceutical clusters in the context of the geopolitical crisis. *Economics and Business: Theory and Practice*, 12–2 (106). <http://dx.doi.org/10.24412/2411–0450–2023–12–2–166–169> (In Russ.)
- Тарасевич, В. Н. (2019). Антибиотики для медицинского применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*, 21(11), 101–109. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686–6838–2019–21–11–101–109>
- Tarasevich, V. N. (2019). Antibiotics for medical use in the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Pulse Medical and Pharmaceutical Journal*, 21(11), 101–109. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686–6838–2019–21–11–101–109> (In Russ.)
- Халимова, А.А., Орлов, А.С., & Таубэ, А.А. (2024). Анализ локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в России с учетом происхождения активных фармацевтических субстанций. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 14(1):53–61. <http://dx.doi.org/10.30895/1991–2919–2024–14–1–53–61>
- Halimova, A.A., Orlov, A.S., & Taube, A.A. (2024). Analysis of the localization of the production of biotechnological medicines in Russia, taking into account the origin of active pharmaceutical substances. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical devices. Regulatory Research and Expertise of Medicines*, 14(1):53–61. <http://dx.doi.org/10.30895/1991–2919–2024–14–1–53–61> (In Russ.)
- Шепелин, А. П., & Домотенко, Л. В. (2019). Диско-диффузионный метод для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. *Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии*, 4(1), 2–5.
- Shepelin, A. P., & Domotenko, L. V. (2019). Disco diffusion method for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. *Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 4(1), 2–5. (In Russ.)
- Эйдельштейн, М. В., Козлов, Р. С., Сухорукова, М. В., Иванчик, Н. В., Скленова, Е. Ю., Тимохова, А. В., & Дехнич, А. В. (2014). Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. *Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии*, 175–195.
- Eidelstein, M. V., Kozlov, R. S., Sukhorukova, M. V., Ivanchik, N. V., Skleenova, E. Yu., Timokhova, A.V., & Dehnich, A.V. (2014). Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Clinical recommendations. *Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 175–195. (In Russ.)
- Alexander, H. T. & Chu, P. (1996). Abbott Laboratories, Abbott Park, IL. Process for making vancomycin. *United States Patent US 5574135*.
- Barreateau, H., Patin, D., Bouhss, A., Blanot, D., Mengin-Lecreulx, D., & Touzé, T. (2020). CbrA Mediates Colicin M Resistance in *Escherichia coli* through Modification of Undecaprenyl-Phosphate-Linked Peptidoglycan Precursors. *Journal of Bacteriology*, 202:10.1128/jb.00436–20. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.00436–20>
- Bruniera, F.R., Ferreira, F.M., Saviolli, L.R., Bacci, M.R., Feder, D., da Luz Gonçalves Pedreira, M., Sorgini Peterlini, M.A., Azzalis, L.A., Campos Junqueira, V.B., & Fonseca, F.L. (2015). The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(4):694–700.
- Chen, S., Rao, M., Jin, W., Hu, M., Chen, D., Ge, M., Mao, W., & Qian, X. (2024). Metabolomic analysis in *Amycolatopsis keratiniphila* disrupted the competing ECO0501 pathway for enhancing the accumulation of vancomycin. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 10;40(10), 297. <https://doi.org/10.1007/s11274–024–04105–9>
- Correa, M. G. (2020). Antimicrobial metal-based nanoparticles: A review on their synthesis, types and antimicrobial action. *Beilstein journal of nanotechnology*, 11 (1), 1450–1469. <http://dx.doi.org/10.3762/bjnano.11.129>
- El-Aziz, H.A., Fathy, M.E., El-Enany, N., Aly, F.A., & Tolba, M.M. (2021). Investigation of some univariate and multivariate spectrophotometric methods for concurrent estimation of Vancomycin and Ciprofloxacin in their laboratory prepared

- mixture and application to biological fluids. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 253, 119570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2021.119570>
- Heng, W. L. (2012). From penicillin-streptomycin to amikacin-vancomycin: antibiotic decontamination of cardiovascular homografts in Singapore. *PloS one*, 7 (12). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051605>
- Jekhmene, S., Derks, M.G.N., Maity, S., Slingerland, C.J., Tehrani, K.H.M.E., Medeiros-Silva, J., Charitou, V., Ammerlaan, D., Fetz, C., Consoli, N.A., Cochrane, R.V.K., Matheson, E.J., van der Weijde, M., Elenbaas, B.O.W., Lavore, F., Cox, R., Lorent, J.H., Baldus, M., Künzler, M., Lelli, M., Cochrane, S.A., Martin, N.I., Roos, W.H., Breukink, E., & Weingarth, M. (2024). Host defence peptide plectasin targets bacterial cell wall precursor lipid II by a calcium-sensitive supramolecular mechanism. *Nature Microbiology*, 9(7), 1778–1791. <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-024-01696-9>
- Jung, H.M., Kim, S.Y., Moon, H.J., Oh, D.K., & Lee, J.K. (2007). Optimization of culture conditions and scale-up to pilot and plant scales for vancomycin production by *Amycolatopsis orientalis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 77(4), 789–95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-007-1221-4>
- Li, Q., Montalban-Lopez, M., & Kuipers, O.P. (2018). Increasing the Antimicrobial Activity of Nisin-Based Lantibiotics against Gram-Negative Pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*, 84, e00052–18. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00052-18>
- Li, X., Zuo, S., Wang, B., Zhang, K., & Wang, Y. (2022). Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application Prospects of Antimicrobial Peptides. *Molecules*, 27(9), 2675. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27092675>
- Ling, L.L., Schneider, T., Peoples, A.J., Spoering, A.L., Engels, I., Conlon, B.P., Mueller, A., Schäberle, T.F., Hughes, D.E., Epstein, S., Jones, M., Lazarides, L., Steadman, V.A., Cohen, D.R., Felix, C.R., Fetterman, K.A., Millett, W.P., Nitti, A.G., Zullo, A.M., Chen, C., & Lewis, K. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517(7535), 455–9. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14098>
- Liu, Y., Shuangyang, D., Jianzhong, Sh., & Kui, Zhu. (2019). Nonribosomal antibacterial peptides that target multidrug-resistant bacteria. *Natural product reports*, 36 (4), 573–592. <http://dx.doi.org/10.1039/C8NP00031J>
- Luo, Y., & Song, Y. (2021). Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11401. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111401>
- Teixeira da Trindade, M., Kogawa, A.C., & Nunes Salgado, H. R. (2021). Turbidimetric Method: A Multi-Vantageous Option for Assessing the Potency of Ceftriaxone Sodium in Powder for Injection. *Journal of AOAC International*, 104 (1), 204–210. <http://dx.doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa085>
- Marschall, E., Cass, R.W., Prasad, K.M., Swarbrick, J.D., McKay, A.I., Payne, J.A.E., Cryle, M.J., & Tailhades, J. (2023). Synthetic ramoplanin analogues are accessible by effective incorporation of arylglycines in solid-phase peptide synthesis. *Chemical Science*, 15(1), 195–203. <http://dx.doi.org/10.1039/d3sc01944f>
- Ned, P.B., Halana, C., Vlaming C., Kotsogianni, I., Arts, M., Willemse, J., Duan, Y., Alexander, F. M., Cochrane, St.A., Schneider, T., & Martin, N.I. (2024). A classic antibiotic reimaged: Rationally designed bacitracin variants exhibit potent activity against vancomycin-resistant pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121, 29. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2315310121>
- Nicolaou, K. C., Nicolaou, K.C., Mitchell, H.J., Jain, N.F., Winssinger, N., Hughes, R., & Bando, T. (1999). Total synthesis of vancomycin. *Angewandte Chemie International Edition*, 38 (1-2), 240–244. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990115\)38:1/2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990115)38:1/2)
- Park, J.H., Reviello, R.E., & Loll, P.J. (2024). Crystal structure of vancomycin bound to the resistance determinant D-alanine-D-serine. *Journal from the International Union of Crystallography*, 11(2), 133–139. <http://dx.doi.org/10.1107/S2052252524000289>
- Do Nascimento, P.A., Kogawa, A.C., & Nunes Salgado, H.R. (2020). Turbidimetric Method: A New, Ecological, and Fast Way to Evaluate of Vancomycin Potency, *Journal of AOAC International*, 103 (6), 1582–1587. <http://dx.doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa068>
- Ponder, C., & Overcash, M. (2010). Cradle-to-gate life cycle inventory of vancomycin hydrochloride. *Science of the Total Environment*, 408(6), 1331–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.057>
- Protić, S., Kaličanin, N., Sencanski, M., Prodanović, O., Milicevic, J., Perovic, V., Paessler, S., Prodanović, R., & Glisic, S. (2023). In Silico and In Vitro Inhibition of SARS-CoV-2 PLpro with Gramicidin D. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1955. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24031955>
- Tótolí, E. G., & Salgado, H. R. N. (2013). Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of ampicillin sodium in powder for injectable solution. *Analytical Methods*, 5 (21), 5923–5928. <http://dx.doi.org/10.1039/C3AY40847G>
- Trimble, M.J., Mlynářčík, P., Kolář, M., & Hancock, R.E. (2016). Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10), 025288. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a025288>
- Vila, M. M. D. C., Machado de Oliveira, R., Gonçalves, M.M., & Tubino, M. (2007). Analytical methods for vancomycin determination in biological fluids and in pharmaceuticals. *Química Nova*, 30, 395–399. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000200029>
- Zhu, J., Wang, S., Wang, C., Wang, Z., Luo, G., Li, J., Zhan, Y., Cai, D., & Chen, S. (2023). Microbial synthesis of bacitracin: Recent progress, challenges, and prospects. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 8(2), 314–322. <http://dx.doi.org/10.1016/j.synbio.2023.03.009>