

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №1*

2019



УДК 615.453:578.81

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ПЛАСТИН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СЕКСТАФАГ®

© Ковязина Н.А., Николаева А.М., Функнер Е.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

### Резюме

**Цель.** Оптимизация состава пластин лекарственных Секстафаг®.

**Методика.** В качестве объекта исследования использовали жидкий коммерческий препарат Секстафаг® и формообразователи – биodeградирующие полимеры природного и синтетического происхождения. Пластины лекарственные получали путем гомогенизации Секстафага и стерильного раствора полимера, с последующим сублимационным высушиванием. *Испытания пластин лекарственных* по показателям описание, рН водного извлечения, абсорбирующая способность проводили согласно требованиям ОФС 1.4.1.0024.18 «Губки лекарственные». Распадаемость по ОФС 1.4.1.0035.18 «Пленки». Литическую активность Секстафага оценивали по методу Аппельмана. Коэффициент криопротекции ( $K_{кр}$ ) рассчитывали путем соотношения литической активности бактериофага в пластине лекарственной, выраженное в процентах к литической активности бактериофага в интегрированной полимерной системе геля до высушивания, выраженное в процентах. Релиз бактериофагов из пластин лекарственных определяли методом диффузии в гель. Оптимизацию состава пластин лекарственных Секстафаг® проводили с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

**Результаты.** Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры метилцеллюлозы, коллагена и желатина. Из данной группы полимеров оптимальными технологическими свойствами для создания пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом обладает метилцеллюлоза, так как не разрушается при различных режимах стерилизации и переходит в гелевую форму при температуре  $(8 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

**Заключение.** Экспериментальные данные показывают, что для конструирования высокоэффективных пластин лекарственных Секстафаг® в качестве формообразователя рационально использование метилцеллюлозы.

**Ключевые слова:** бактериофаг, биологическая доступность, литическая активность, пластины лекарственные, релиз

## BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES ON OPTIMIZATION OF MEDICINAL SEKSTAFAG® PLATES STRUCTURE

Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M., Funkner E.V.

Perm state pharmaceutical academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia

### Abstract

**Objective.** Optimization of medicinal Sekstafag plates structure.

**Methods.** As the object of the research liquid commercial medicine Sekstafag® and shape-shifter – biodegrading polymers of natural and synthetic origin were used. The medicinal plates were obtained by a homogenization of Sekstafaga and sterile solution of polymer, with the subsequent sublimation drying. Tests of the medicinal plates on the indications of the description, pH water extraction, and the absorbing ability were carried out according to the requirements of OFS 1.4.1.0024.18 "Medicinal sponges". Disintegration was assessed according to OFS 1.4.1.0035.18 "Films". The lytic activity of the Sekstafag was estimated by the Appelman's method. The cryoprotection coefficient ( $K_{кр}$ ) was counted by a ratio of lytic activity of a bacteriophage in a medicinal plate, expressed in percentage to lytic activity of the bacteriophage in the integrated polymeric system of gel before drying, expressed in percentage. The release of bacteriophages from the medicinal plates was determined by diffusion method in gel. Optimization of the medicinal Sekstafag® plates structure was performed by means of the generalized function of the Harrington desirability.

**Results.** According to the empirical system of preferences (desirability) it was revealed that form-building polymers of methyl cellulose, collagen and gelatin have optimum biopharmaceutical properties.

From this group of polymers, the optimum technological properties for creation the medicinal plates with the immobilized bacteriophage is methyl cellulose, as it is not destructurised at various modes of sterilization and passes into a gel form at a temperature  $(8\pm 2)$  °C.

**Conclusion.** The experimental data show that for designing of highly effective medicinal Sekstafag® plates as a formation agent, methyl cellulose use is rational.

**Keywords:** bacteriophage, biological availability, lytic activity, medicinal plates, release

## Введение

В настоящее время пациенты с гнойными ранами составляют 40-45% больных хирургического профиля. Высокий показатель заболеваемости связан с генерализацией инфекции и лекарственной полирезистентностью штаммов микроорганизмов. В связи с этим альтернативным методом лечения является фаготерапия [2, 4, 8]. Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Антибактериальный эффект препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. Бактериофаги постоянно адаптируются к современным возбудителям за счет ежегодного обновления фаговых рас и введения в производственную коллекцию свежевыделенных бактериальных штаммов [2].

Патогенетически обоснованными твердыми лекарственными формами для лечения гнойных ран являются пластины лекарственные, представляющие собой пластину определенного размера, состоящую из основы и равномерно распределенного в ней действующего вещества (веществ), предназначенную для накладывания на раневую поверхность и оказания местного действия в течение продолжительного периода времени.

Целью работы является оптимизация состава пластин лекарственных Секстафаг®.

## Методика

В качестве объекта исследования использовали жидкий коммерческий препарат Секстафаг®, представляющий собой смесь в равных соотношениях стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.

В качестве *формообразователей* – биodeградирующие полимеры природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), желатин пищевой, карбопол, коллаген, крахмал, метилцеллюлозу (МЦ) марки 15 и 35, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Натрий КМЦ), натрия альгинат, оксипропилметилцеллюлозу (ОПМЦ), пектин цитрусовый, пектин яблочный, спирт поливиниловый (СПВ), полимер биорастворимый (ПБР).

Пластины лекарственные получали путем добавления к 48,5 мл Секстафага с титром по Аппельману не менее  $10^5$  стерильного раствора полимера, полученного путем растворения 3,0 мл исследуемого формообразователя в 48,5 мл воды очищенной с последующей термической стерилизацией. Проводили гомогенизацию полуфабрикатов, разливали в кассеты слоем 10 мм, замораживали при температуре минус 34-38°C не менее 20 ч., сублимационно высушивали в течение  $46\pm 2$  ч. и разрезали на пластины. Матричные системы на основе аэрированного желатина структурировали лиофилизацией с предварительной аэрацией геля, путем хаотичного встряхивания до образования пенистой структуры.

Испытания пластин лекарственных по показателям описание, рН водного извлечения, абсорбирующая способность проводили согласно требованиям ОФС 1.4.1.0024.18 «Губки лекарственные». Распадаемость по ОФС 1.4.1.0035.18 «Пленки».

Специфическую (литическую) активность препарата оценивали согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» по методу Аппельмана. Перед титрованием в бульоне диспергировали полимерную композицию эквивалентную по объему 1 мл жидкого коммерческого препарата Секстафаг®. Для контроля каждого образца использовали по 4-8 штаммов соответствующего возбудителя с разведениями пробы  $10^2\div 10^5$  [1]. Проявление лизиса культур регистрировали по четырехкrestной системе и выражали в баллах. Сопоставляя суммарное

количество баллов в опытной и контрольной пробах вычисляли процент сохранения активности фаговых компонентов и их среднее значение.

Коэффициент криопротекции ( $K_{кл}$ ). Криопротекция – способность формообразователей защищать бактериофаги от инактивирующего действия замораживания и лиофилизации. Коэффициент криопротекции рассчитывали путем соотношения литической активности бактериофага в пластине лекарственной, выраженное в процентах к литической активности бактериофага в интегрированной полимерной системе геля до высушивания, выраженное в процентах. Коэффициент криопротекции, равный 1,0 показывает полную иммобилизацию бактериофага в полимере.

*Релиз бактериофагов* из пластин лекарственных определяли методом диффузии в гель. Биофармацевтический показатель высвобождения иммобилизованных бактериофагов из полимерных матриц изучали на микроорганизмах, выделенных в лабораториях лечебных учреждений г. Перми и Пермского края: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli* разных серо-групп; *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. На чашки Петри с плотной питательной средой засеивали бактериальную культуру тест-штаммов, затем накладывали образцы пластин лекарственных площадью 4 см<sup>2</sup>, содержащие иммобилизованный Секстафаг®. Систему термостатировали в течении суток при температуре 37°C. Фаголизательность оценивали визуально по трехбалльной системе: «+++» – отсутствие роста (0 баллов); «++» – еле уловимые признаки роста культуры (1 балл); «+» - незначительный рост культуры (2 балла); «-» – активный рост культуры (3 балла).

*Оптимизацию состава* пластин лекарственных Секстафаг® проводили с помощью функции желательности Харрингтона [7]. Основой обобщения характеристик пластин лекарственных является преобразование натуральных значений частных параметров различной физической сущности и размерности в единую безразмерную шкалу желательности (предпочтительности). Назначение шкалы заключается в установлении соответствия между показателями качества и субъективными оценками желательности исследователя (предпочтительности). Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах

Эмпирическая система предпочтений (желательность)	Наименование уровня эмпирической системы предпочтений	Числовая система предпочтений
Очень хорошо	Высокий	1,00±0,80
Хорошо	Выше среднего	0,79±0,64
Удовлетворительно	Средний	0,63±0,37
Плохо	Сниженный	0,36±0,20
Очень плохо	Низкий	0,19±0,00

Числовая система предпочтений, представленная в табл. 1, является безразмерной шкалой желательности, разработанной Харрингтоном. Значения шкалы обозначаются  $d$  (от фр. *desirable* – желательный). Значение  $i$ -го частного отклика, переведенное в безразмерную шкалу желательности, обозначается  $d_i$  ( $i$  равно 1, 2, ...,  $n$ ) и называется частной желательностью. Шкала желательности имеет интервал от нуля до единицы. Значение  $d_i$  равное 0, соответствует абсолютному неприемлемому уровню данного свойства, а значение  $d_i$  равное 1 – самому лучшему значению свойства. Значение  $d_i$  равное 0,37 обычно соответствует границе допустимых значений. Обобщенную функцию желательности ( $D$ ) рассчитывают, как среднее геометрическое частных желательностей:

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_i \times \dots \times d_n}$$

Обобщенный показатель желательности позволяет использовать ту же шкалу предпочтительности, представленной в табл. 1.

Статистическую обработку результатов проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Результаты многократных измерений одного показателя выражали величиной доверительного интервала  $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , где:

$\bar{x}$  – среднее арифметическое значение, характеризующее среднюю величину индивидуальных измерений ( $x_i$ ) в количестве ( $n$ ):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\Delta\bar{x}$  – доверительный интервал среднего результата, рассчитывают по значению критерия Стьюдента (t) при P = 99%, количеству измерений (n), стандартному отклонению (s).

$$\Delta\bar{x} = \frac{t(P, f) \times s}{\sqrt{n}}$$

Стандартное отклонение (s) является мерой разброса опытных данных и характеризует отклонение от среднего значения.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_1^n x_i^2 - n \times \bar{x}^2}{n - 1}}$$

## Результаты исследования и их обсуждение

Производство эффективных и качественных лекарственных препаратов определяет фармацевтическая разработка с подбором специфических переменных факторов (вспомогательные вещества, технология производства, лекарственная форма и т.д.) для придания лекарственному препарату наиболее рациональных свойств [3]. Дизайн фармацевтической разработки состава пластин лекарственных Секстафаг® включает: исследование физико-химических свойств биодеградируемых криоструктурированных полимеров [5] и биофармацевтические исследования *in vitro*, позволяющие установить влияние формообразователей на биологическую доступность бактериофагов. Алгоритм изучения влияния полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг® приведен на рис. 1.

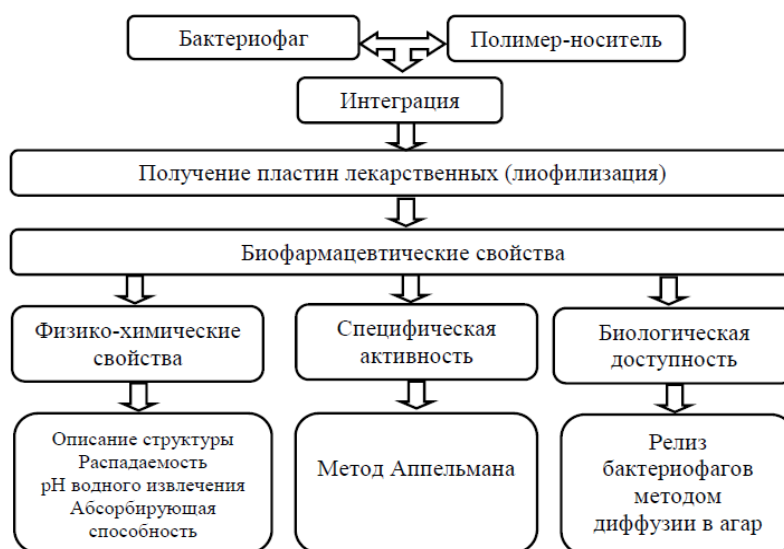


Рис. 1. Алгоритм изучения влияния полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг®

Бактериофаги при замораживании и высушивании в условиях вакуума (лиофилизации) подвергаются консервации, лишаясь свободной воды в условиях криогенных температур, переходят в состояние анабиоза [6]. Скрининг формообразователей осуществляли по криопротекторным свойствам, способности иммобилизовывать и высвобождать бактериофаг.

Изучение биологической доступности фагов из биодеградируемых пластин лекарственных Секстафаг® методом диффузии в агаровый гель показало, что все изученные образцы являются релиз-активными. Выявлено, что высвобождение стафилококкового бактериофага, стрептококкового, протейного, синегнойного, энтерококкового, клебсиеллезного, фага кишечной палочки происходит путем сочетания двух процессов: диффузии и биодеградации. Релиз бактериофагов из полимерных матричных систем представлен в табл. 2.

Таблица 2. Релиз бактериофагов из полимерных матричных систем

Полимер	Фаголизабельность бактериальной культуры тест-штамма						μ баллы
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. Coli</i>	
ГПМЦ	+	+	+	+	++	++	1,33
Желатин	++	+	++	+	+++	++	1,83
Желатин аэрир	++	++	++	++	+++	++	2,17
Карбопол	++	++	++	+++	+++	+++	2,5
Коллаген	+++	+++	++	++	+++	+++	2,67
Крахмал	++	+	+	+	++	+	1,33
МЦ – 15	++	++	++	++	+++	++	2,17
МЦ – 35	+	++	++	++	+++	++	2,00
Натрий КМЦ	+++	++	++	++	+++	++	2,33
Натрия альгинат	++	++	+	+	+++	++	1,83
ОПМЦ	++	+	+	+	+++	+	1,50
Пектин цитрусовый	+	+	+	+	+	+	1,00
Пектин яблочный	+++	++	+	++	++	+	1,83
СПВ	+++	+++	++	+++	+++	++	2,67
ПБР	+	+	++	+++	+++	++	2,0

Высокий показатель высвобождения иммобилизованных бактериофагов наблюдали у матричных систем на основах – желатина аэрированного, карбопола, коллагена, метилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, спирта поливинилового и полимера биорастворимого.

Следующий этап скрининга криоструктурированных полимеров с иммобилизованным бактериофагом проводили по показателям: литическая активность, коэффициент криопротекции и физико-химические свойства. Влияние полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг® представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что структурирующими свойствами обладают полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и оксипропилметилцеллюлозы. Изучение литической активности пластин лекарственных Секстафаг и расчет коэффициента криопротекции показал способность желатина, карбопола, крахмала, коллагена, метилцеллюлозы и биодеструируемого полимера иммобилизовывать бактериофаг. Исследование распадаемости экспериментальных криоструктурированных образцов показало эффективность использования в качестве формообразователей для создания пластин лекарственных с пролонгирующим эффектом гидроксипропилметилцеллюлозы, коллагена, крахмала, метилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы и поливинилового спирта. Значение pH водного извлечения должно находиться в диапазоне 4,5÷7,5, данному критерию соответствуют пластины лекарственных, полученные на всех исследуемых формообразователях, кроме пектинов яблочного и цитрусового. Исследования абсорбирующей способности пластин лекарственных выявило, что способность поглощать экссудат и другие выделения из раневых поверхностей в 5-8-кратном объеме обладают желатин аэрированный, натрия альгинат и спирт поливиниловый.

Оптимизацию состава пластин лекарственных Секстафаг проводили математическим планированием – методом обобщенной функции желательности Харрингтона [7]. Критериями отбора служили: описание ( $d_1$ ), литическая активность ( $d_2$ ), коэффициент криопротекции ( $d_3$ ), распадаемость ( $d_4$ ), pH водного извлечения ( $d_5$ ), абсорбирующая способность ( $d_6$ ), релиз ( $d_7$ ). Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности), в качестве высокоэффективных формообразователей для получения пластин лекарственных Секстафаг® «очень хорошо» использовать желатин с аэрацией полуфабриката, коллаген и метилцеллюлозу. «Хорошо» - гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, крахмал, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрия альгинат, оксипропилметилцеллюлозу спирт поливиниловый. Неприемлемо использовать карбопол, пектины, полимер биорастворимый. Обобщенная функция желательности формообразователей пластин лекарственных Секстафаг® представлена в табл. 3 и на рис. 2.

По результатам обобщенной функции желательности Харрингтона выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры метилцеллюлозы, коллагена и желатина с аэрацией полуфабриката. Из данной группы полимеров оптимальными технологическими свойствами для создания пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом обладает метилцеллюлоза, так как не разрушается при различных режимах стерилизации и переходит в гелевую форму при температуре  $(8\pm 2)^\circ\text{C}$ .

Таблица 3. Влияние полимеров на биофармацевтические свойства пластин Секстафаг®

Полимер	Испытания пластин лекарственных							D Желательность
	Описание	ЛА %	K <sub>кп</sub>	Распадаемость, мин.	pH	Абсорбция, %	Релиз, баллы	
	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	d <sub>6</sub>	d <sub>7</sub>	
ГПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	48	0,79	194,50±1,45	6,9	320	1,33	0,72 Хорошо
	1,00	0,48	0,79	0,97	1,00	0,64	0,44	
Желатин	Структурированная плотная бежевого цвета, эластичность отсутствует	100	1,00	95,33±6,46	6,7	437	1,83	0,71 Хорошо
	0,37	1,00	1,00	0,48	1,00	0,87	0,61	
Желатин аэриров.	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	100	1,00	93,33±4,99	6,7	544	2,17	0,80 Очень хорошо
	0,64	1,00	1,00	0,47	1,00	1,00	0,72	
Карбопол	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется, эластичны	78	0,78	97,29±10,35	5,2	0	2,50	0,00 Очень плохо
	0,00	0,78	0,78	0,49	1,00	0,00	0,83	
Коллаген	Структурированная хрупкая желтоватого оттенка, эластичность отсутствует	98	0,98	более 200	7,3	404	2,67	0,82 Очень хорошо
	0,37	0,98	0,98	1,00	1,00	0,81	0,89	
Крахмал	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	76	0,76	более 200	6,8	384	1,33	0,74 Хорошо
	0,64	0,76	0,76	1,00	1,00	0,77	0,44	
МЦ – 15	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	84	0,84	более 200	6,9	314	2,17	0,85 Очень хорошо
	1,00	0,84	0,84	1,00	1,00	0,63	0,72	
МЦ – 35	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	81	0,81	более 200	6,8	388	2,00	0,86 Очень хорошо
	1,00	0,81	0,81	1,00	1,00	0,78	0,67	
Натрий КМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	72	0,88	72,00±2,27	7,2	390	2,33	0,69 Хорошо
	0,64	0,63	0,88	0,36	1,00	0,78	0,78	
Натрия альгинат	Структурированная губчатая желтоватого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	45	0,92	101,14±11,44	6,8	618	1,83	0,70 Хорошо
	0,64	0,45	0,92	0,51	1,00	1,00	0,61	
ОПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	53	0,78	более 200	6,7	328	1,50	0,75 Хорошо
	1,00	0,53	0,78	1,00	1,00	0,66	0,50	
Пектин цитрусов	Структурированная губчатая бежевого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	0	0,00	32,33±4,68	3,3	185	1,00	0,00 Очень плохо
	0,64	0,00	0,00	0,17	0,00	0,37	0,33	
Пектин яблочный	Структурированная губчатая бежевого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	12	0,55	9,0±1,90	3,5	170	1,83	0,00 Очень плохо
	0,64	0,12	0,55	0,05	0,00	0,34	0,61	
СПВ	Структурированная плотная белого цвета, эластичность отсутствует	64	0,91	более 200	6,8	871	2,67	0,79 Хорошо
	0,37	0,64	0,91	1,00	1,00	1,00	0,89	
ПБР	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется, эластичны	96	0,96	95,29±9,21	6,5	0	2,00	0,00 Очень плохо
	0,00	0,96	0,96	0,48	1,00	0,00	0,67	

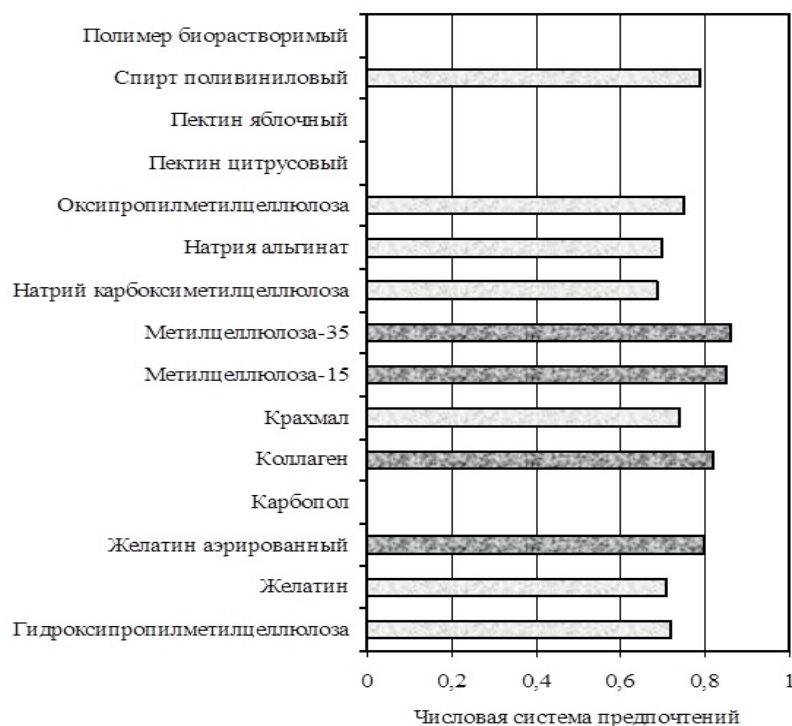


Рис. 2. Обобщенная функция желательности формообразователей пластин лекарственных Секстафаг®

## Вывод

Для конструирования высокоэффективных пластин лекарственных Секстафаг® в качестве формообразователя рационально использование метилцеллюлозы.

## Литература (references)

1. Адамс М. Бактериофаги. (пер. с англ.) / Под ред. А.С. Кривиского. – М.: Издательство иностранной литературы, 1961. – 527 с. [Adams M. *Bakteriophage*. Bacteriophages. – Moscow: Publishing house of foreign literature, 1961. – 527 p. (in Russian)]
2. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам // Медицинский совет. – 2015. – №13. – С. 106-110. [Aslanov B.I. *Meditsinskii sovet*. Medical council. – 2015. – N13. – P. 106-110. (in Russian)]
3. Ганичева Л.М., Вдовина Г.П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – Вып.3(43). – С. 3-9. [Ganicheva L.M., Vdovina G.P. *Vestnik VolgGMU*. Messenger of VolgGMU. – 2012. – Iss.3(43). – P. 3-9. (in Russian)]
4. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Швецова Ю.А. Использование препаратов бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Пермь, 18-19 июня 2008 г. – Пермь, 2008. – С. 104-106. [Zarivchackij M.F., Mugatarov I.N., SHvecova Yu.A. *Sozdanie i perspektivy primeneniya medicinskih immunobiologicheskikh preparatov: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Creation and prospects of use of medical immunobiological medicines: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Perm, 2008. – P. 104-106. (in Russian)]
5. Ковязина Н.А. Исследование физико-химических свойств пластин лекарственных на основе биodeградируемых криоструктурированных полимеров // Медицинский альманах. – 2017. – №6. – С. 162-166. [Kovyazina N.A. *Medicinskij al'manah*. Medical almanac. – 2017. – N6. – P. 162-166. (in Russian)]
6. Похиленко В.Д., Баранов А.М., Детушев К.В. Методы длительного хранения коллекционных культур микроорганизмов и тенденции развития // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – №4(12). – С. 99–121. [Pohilenko V.D., Baranov A.M., Detushev K.V. *Izvestiya*



- vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. News of higher educational institutions. Volga region region. Medical sciences.* – 2009. – N4(12). – P. 99-121. (In Russian)]
7. Сосюкин А.Е., Верведа А.Б. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований // *Medline.ru.* – 2015. – Т.16. – С. 872-884. [Sosyukin A.E., Verveda A.B. *Medline.ru.* *Medline.ru.* – 2015. – V.16. – P. 872-884. (in Russian)]
  8. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного Пиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины / *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2014. – Т.9, №3. – С. 78-81. [Hadiyatov I.I., Adiev R.F., Nasibullin I.M. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* *Medical bulletin of Bashkortostan.* – 2014. – V.9, N3. – P. 78-81. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Ковязина Наталья Анатольевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: natanat.k@mail.ru

*Николаева Алевтина Максимовна* – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: a.m.nikolaeva@perm.microgen.ru

*Функнер Елена Викторовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: funkner@mail.ru