

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.453.8/578.81

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.23 EDN: QEMCUM

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОК СЕКСТАФАГ® ПИОБАКТЕРИОФАГ ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДА МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ

© Ковязина Н.А., Николаева А.М.

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

Цель. Разработка состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный математическим методом планирования многокритериальной выборки.

Методика. Объектом исследования являлись модельные пленки с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, полученные на основе биodeградируемых полимеров. Специфическую активность комбинированного бактериофага оценивали по методу Аппельмана. Релиз бактериофагов из пленок определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде. Фармакокинетику бактериофагов методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. Адгезионные свойства пленок по силе отрыва от поверхности. Оптимизацию состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проводили методами математического планирования – многокритериальной выборке по аддитивному критерию оптимальности и по принципу Парето.

Результаты. Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности значений по специфической активности секстафага в пленке, релизу, диализу и адгезии показала, что оптимальными показателями обладают полимерные матрицы на основе желатина пищевого. Подбор соотношения компонентов рецептуры полимерной биоматрицы проводили по принципу Парето по анализу критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании и по адгезии модельных пленок. Доминирующие биофармацевтические характеристики по критериям оптимизации выявлены у модельных пленок состава: желатин – 5,0; глицерин – 2,0; Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный – 40,0; вода очищенная – 53,0.

Заключение. В результате проведенных комплексных исследований с использованием методов математического планирования разработан оптимальный состав антибактериальных модифицированных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный.

Ключевые слова: адгезия, бактериофаг, оптимизация, пленки, релиз, специфическая активность, Секстафаг®

DEVELOPMENT OF SEXTAPHAG® PYOBACTERIOPHAGE POLYVALENT FILMS COMPOSITION BASED ON MULTICRITERIA OPTIMIZATION METHOD

Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia,**Abstract*

Objective. Development of Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent films composition by mathematical method of multicriteria sampling planning.

Methods. The object of the study was model films with combined bacteriophage Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent based on biodegradable polymers. The specific activity of the combined bacteriophage was evaluated by Appelman's method. Bacteriophage release from the films was determined by the method of diffusion into agar on dense nutrient medium. Pharmacokinetics of bacteriophages was determined by equilibrium dialysis through semipermeable membrane by Krivchinsky method. Adhesion properties of films – by the force of detachment from the surface. Optimization of Sextafag® Piobacteriophage polyvalent films composition was carried out by methods of mathematical planning – multicriteria sampling by additive optimality criterion and Pareto principle.

Results. Multicriteria sampling according to the additive criterion of optimality of values for specific activity of sextaphage in the film, release, dialysis and adhesion showed that polymeric matrices based on food gelatin have optimal indicators. The selection of the ratio of components of the polymeric biomatrix formulation was carried out according to the Pareto principle by analyzing the stability criteria of the combined bacteriophage during air drying and the adhesion of model films. The dominant biopharmaceutical characteristics according to optimization criteria were found in model films of the following composition: gelatin – 5.0; glycerin – 2.0; Sextaphag[®] Piobacteriophage polyvalent – 40.0; purified water – 53.0.

Conclusion. The optimal composition of antibacterial modified films Sextaphag[®] Piobacteriophage polyvalent has been developed as a result of complex research with the use of mathematical planning methods.

Keywords: adhesion, bacteriophage, optimization, films, release, specific activity, Sextaphag[®]

Введение

Эпидемиологическая ситуация, связанная с распространением и ростом смертности от инфекционных болезней в мире, в последние десятилетия остается напряженной [1]. Стандартизированный коэффициент смертности от заболеваний инфекционной природы в РФ последние 30 лет вырос в 1,8 раза [9]. Стратегия борьбы с антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов включает задачи по разработке новых биотехнологических антибактериальных лекарственных препаратов. В качестве альтернативы антибиотикам предлагается использование бактериофагов, характеризующихся специфичностью к бактериальным клеткам и высокой эффективностью для профилактики и лечения многих бактериальных инфекций, в том числе вызванных антибиотико-резистентными возбудителями [2, 4, 7, 10-12]. Лечебно-профилактические бактериофаги – это активная фармацевтическая субстанция биологического происхождения, обладающая строгой специфичностью литического действия в отношении патогенных микроорганизмов. не угнетают нормальную микрофлору, не подавляют иммунной защиты, не обладают токсическим действием и не вызывают аллергизации [14].

Современные тенденции промышленной фармации направлены на разработку систем локальной доставки активной фармацевтической субстанции с модифицированным высвобождением. К таким системам локальной доставки относят твердую дозированную лекарственную форму – пленки. Биodeградируемые плёнки прочно фиксируются на поврежденных тканях слизистой оболочки, набухают и модифицированно высвобождают активную фармацевтическую субстанцию из биосовместимой полимерной матрицы.

Целью работы являлась разработка состава пленок Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный математическим методом планирования многокритериальной выборки по аддитивному критерию оптимальности.

Методика

Объектом исследования являлся комбинированный бактериофаг Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный, представляющий собой смесь в равных соотношениях стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*.

В качестве формообразователей использовали 12 биodeградируемых полимеров природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ТУ 2231-001-71806407-2005), желатин пищевой (ГОСТ 23058-89), карбопол (ТУ 6-02-1181118-83), крахмал картофельный (ГОСТ Р 53876-2010), метилцеллюлозу марки 15 (ТУ 2231-107-05742755-96), метилцеллюлозу марки 35 (ТУ 2231-107-05742755-96), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (ТУ 6-55-39-90 70-450«О»), натрия альгинат (ФС 42-3383-97), оксипропилметилцеллюлозу (ВФС 42-187-73), пектин цитрусовый (ГОСТ 29186-91), пектин яблочный (ГОСТ 29186-91), поливиниловый спирт 7/2 (ГОСТ 10779-78). Пластификатор – глицерин (ГОСТ 6824-96).

Модельные образцы пленок Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный получали методами воздушного высушивания в термостате при температуре 37±1°C. Полученные пленки на основе различных биodeградируемых полимеров представляли собой однородные пластины различных оттенков размером 1×1 см, эквивалентные 5 мл коммерческого препарата Секстафаг[®] Пиобактериофаг поливалентный в форме раствора.

Специфическую (литическую) активность бактериофагов (БФ) оценивали по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения от 10^{-3} до 10^{-6} , вызывающая полный лизис культуры) согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги». Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, раствор) [14]. Релиз (высвобождение) бактериофагов из пленок определяли *in vitro* методом диффузии в агар на плотной питательной среде. На чашки Петри с плотной питательной средой согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги» засеивали бактериальную культуру тест-штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Образцы пленок с иммобилизованным Секстафагом площадью 1 см^2 накладывали на поверхность тест-системы и термостатировали в течении 24 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Фаголизательность оценивали визуально по четырехбалльной шкале (по количеству «крестов») согласно Методическим рекомендациям МР 3.5.1.0101-15: «-» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста. Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, раствор).

Фармакокинетику бактериофагов изучали *in vitro* методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. В качестве диализной среды для бактериофагов использовали стерильную воду очищенную. Прибор помещали в термостат, в котором поддерживали температуру 37°C . Диализат в приемнике заменяли стерильной водой очищенной каждые 30 мин. в течение 360 мин. Наличие бактериофага в пробах диализата изучали на микроорганизмах: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Диализат наносили капельно на чашку Петри с плотной питательной средой и бактериальной культурой тест-штамма. После выдерживания в термостате в течении суток при температуре 37°C визуально оценивали результаты по наличию «+» лизиса или фаговых колоний и «-» по активному росту культуры.

Адгезионные свойства полимерных пленок по способности прилипать к поверхности слизистой определяли с помощью равноплечих тарирных весов по адаптированной методике [6]. На левой чаше весов фиксировали стеклянную пластину размером $3,0 \times 7,5 \text{ см}$. Снизу под той же чашей крепили аналогичную пластину. На правую чашу помещали емкость для воды, над которой устанавливали цилиндр с краном. Перед работой весы уравнивали. Образец размером $1 \times 1 \text{ см}$ помещали на поверхность нижней пластины с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды очищенной ($0,05 \text{ мл}$). Пленку накрывали верхней пластиной и прижимали стандартным грузом массой в 100 граммов в течение 10 секунд. Затем, сняв груз, открывали кран мерного цилиндра. При этом вода из крана должна вытекать равномерно с постоянной скоростью. В момент отклеивания образца от стеклянной пластинки кран закрывали и измеряли массу жидкости, оторвавшей пленку от субстрата. Результаты измерений выражали силой отрыва (F) в ньютонах ($\text{H} \times 10^{-3}$), которую рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g,$$

где: F – сила отрыва, H ; m – масса жидкости, оторвавшей пленку от субстрата, $г$; g – ускорение свободного падения, м/с^2 .

Оптимизацию состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проводили с использованием методов математического планирования:

1. Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности для скрининга пленкообразователя [3, 8].

Аддитивный критерий оптимальности — это метод, при котором целевая функция образуется путём сложения нормированных значений частных критериев с учётом их относительной важности.

Критерий оптимальности – это критерий выбора элемента из некоторого множества, наилучшим образом удовлетворяющий некоторым условиям [15]. Вес критерия рассчитывали по формуле:

$$\sum_{j=1}^m \lambda_j = 1,$$

где: λ_j – вес (важность) j -го частного критерия.

Аддитивный критерий оптимальности (обобщенная функция цели), рассчитывали по формуле:

$$F(a_{ij}) = \sum_{j=1}^n \lambda_j \times a_{ij},$$

где $F(a_{ij})$ – аддитивный критерий оптимальности; λ_j – вес (важность) j -го частного критерия; a_{ij} – значение частного (локального) критерия.

2. Принцип Парето для оптимизации пластифицирующих свойств пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный. Множество Парето включало анализ критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании (специфическая активность) и по силе адгезии полимерных биоматричных систем [13]. Статистическую обработку результатов проводили и анализировали методами вариационной статистики в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». Результаты статистической обработки многократных последовательных измерений одного показателя представлены в виде среднего арифметического и граничные значения доверительного интервала ($X \pm \Delta X$) [5]. Компьютерная обработка проводилась с использованием электронных таблиц «Excel» и программы «Biostat» для Windows, версия 4.03.

Результаты исследования и их обсуждение

Первостепенной задачей создания инновационного лекарственного средства Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в форме пленок модифицированного высвобождения является скрининг оптимального матричного носителя (пленкообразователя) биологически активной фармацевтической субстанции. Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности включает определение значения частных критериев технологических и биофармацевтических характеристик полимеров. Изучены 12 модельных биodeградируемых пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный. Критериями отбора пленкообразователей являлись 4 частных критерия: специфическая (литическая) активность секстафага в пленке, релиз, диализ, адгезия (табл. 1).

Таблица 1. Биофармацевтические свойства полимерных систем с бактериофагом

№	Полимер	Специфическая активность, %	Релиз, %	Диализ AUC ₀₋₆	Адгезия, (X±ΔX), Н
1	Пектин цитр.,	18	33	0,27	3,0±0,1
2	Пектин ябл.,	22	39	0,27	3,1±0,1
3	Карбопол	65	83	24,23	3,0±0,1
4	Натрия альгинат	34	61	6,61	3,0±0,1
5	Оксипропилметилцеллюлоза	52	50	11,10	3,5±0,1
6	Желатин	100	89	19,41	3,4±0,1
7	Крахмал	78	44	12,02	3,0±0,1
8	Спирт поливиниловый	65	89	26,68	2,0±0,1
9	Метилцеллюлоза-15	90	89	22,57	3,2±0,1
10	Метилцеллюлоза-35	92	78	24,65	3,3±0,1
11	Гидроксипропилметилцеллюлоза	48	44	11,10	3,1±0,1
12	Натрий карбоксиметилцеллюлоза	66	72	23,95	3,5±0,1

Примечание: AUC₀₋₆ – площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до времени отбора образца диализата через 6 ч. после начала эксперимента; расчет площади под фармакокинетической кривой (AUC₀₋₆) производился по методу обычных трапеций

В зависимости от природы полимерной матрицы специфическая (литическая) активность компонентов комбинированного бактериофага Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в пленках варьировала от 18 до 100%. У пленок на основе оксипропилметилцеллюлозы, карбопола, поливинилового спирта, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, крахмала картофельного, метилцеллюлозы марки 35, метилцеллюлозы марки 15 и желатина пищевой стабильность бактериофагов после воздушного высушивания составила более 50%. Изучение биологической доступности фагов из пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный 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 биodeградации. Релиз-активными полимерными матричными системами с

высоким показателем высвобождения иммобилизованных бактериофагов являются следующие пленкообразователи – желатин, карбопол, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и спирт поливиниловый.

Исследования фармакокинетики методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану показало, что стрептококковый, стафилококковый, синегнойный, клебсиеллезный, протейный и фаг кишечной палочки диффундируют через диализную мембрану и обнаруживаются в диализной среде. У модельных пленок релиз комбинированного бактериофага, иммобилизованного в полимерную матрицу, наблюдали в диапазоне 210÷240 мин., а из раствора в течение 150 мин. Данные кинетики свидетельствуют о модифицированном характере высвобождения бактериофага из пленок.

Определение адгезионных свойств у модельных пленок показало, что показатели адгезии для изученных полимеров оказались относительно близки и входили в интервал значений 3,0÷3,5 Н. Высокий показатель адгезии наблюдали у образцов на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – 3,5±0,1 Н, оксипропилметилцеллюлозы – 3,5±0,1 Н, желатина – 3,4±0,1 Н, метилцеллюлозы марки 15 – 3,3±0,1 Н. Наименьшие адгезионные свойства проявились у образцов на основе пектина цитрусового – 3,0±0,1 Н, карбопола 3,0±0,1 Н, натрия альгината – 3,0±0,1 Н, крахмала – 3,0±0,1 Н, спирта поливинилового – 2,0±0,1 Н. В результате изучения 4 частных критериев (специфическая активность, релиз, диализ, адгезия) 12 биodeградируемых модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проведена нормализация 4 аддитивных критериев оптимальности для 12 полимерных матриц с комбинированным бактериофагом, которая представлена в табл. 2.

Таблица 2. Нормализация аддитивных критериев оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом

№	Полимерные матрицы (n=12)	Критерии оптимальности (К) (n=4)			
		К1	К2	К3	К4
		Специфическая активность БФ, %	Релиз, %	Диализ AUC ₀₋₆	Адгезия, Н
1	Пектин цитр.,	18/100=0,1800	33/89=0,3708	0,27/26,68=0,0101	3,0/3,5=0,8571
2	Пектин ябл.,	22/100=0,2200	39/89=0,4382	0,27/26,68=0,0101	3,1/3,5=0,8857
3	Карбопол	65/100=0,6500	83/89=0,9326	24,33/26,68=0,9119	3,0/3,5=0,8571
4	Натрия альгинат	34/100=0,3400	61/89=0,6854	6,61/26,68=0,2478	3,0/3,5=0,8571
5	Оксипропил-метилцеллюлоза	52/100=0,5200	50/89=0,5618	11,10/26,68=0,4160	3,5/3,5=1,0000
6	Желатин	100/100=1,0000	89/89=1,0000	19,41/26,68=0,7275	3,4/3,5=0,9714
7	Крахмал	78/100=0,7800	44/89=0,4944	12,02/26,68=0,4505	3,0/3,5=0,8571
8	Спирт повилиновый	65/100=0,6500	89/89=1,0000	26,68/26,68=1,0000	2,0/3,5=0,5714
9	Метилцеллюлоза-15	90/100=0,9000	89/89=1,0000	22,57/26,68=0,8460	3,2/3,5=0,9143
10	Метилцеллюлоза-35	92/100=0,9200	78/89=0,8764	24,65/26,68=0,9239	3,3/3,5=0,9429
11	Гидроксипропил-метилцеллюлоза	48/100=0,4800	44/89=0,4944	11,01/26,68=0,4127	3,1/3,5=0,8857
12	Натрий карбоксиметилцеллюлоза	66/100=0,6600	72/89=0,8090	23,95/26,68=0,8977	3,5/3,5=1,0000
	Вес критерия, λ _j	0,25	0,25	0,25	0,25
	Значение max	100	89	26,68	3,5

Вес критериев, удовлетворяющих по биофармацевтическим характеристикам, оценили в равнозначной пропорции λ_j = 0,25. Максимальная эффективность К1 (специфическая активность комбинированного бактериофага) составила 100%, К2 (релиз, %) – 89%, К3 (диализ) – 26,68, К4 (адгезия) – 3,5 Н. Результаты расчета аддитивного критерия оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в соответствии с критерием max эффективности представлены на рис. 1.

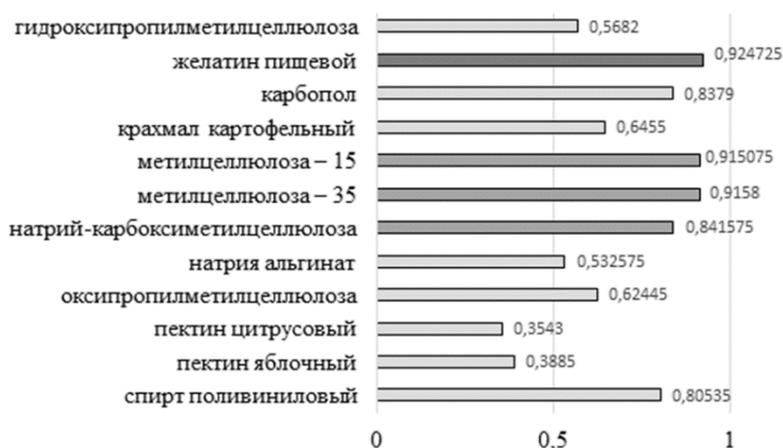


Рис. 1. Аддитивный критерий оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом

Из представленных данных видно, что оптимальными показателями обладают полимерные матрицы с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный №6 – желатин пищевой ($F_6 = 0,9247$); №10 – метилцеллюлоза марки 35 ($F_{10} = 0,9158$), №9 – метилцеллюлоза марки 15 ($F_9 = 0,9151$). Наибольшему значению аддитивного критерия оптимальности соответствует полимер F6 желатин пищевой.

На втором этапе осуществляли пластификацию пленок путем подбора оптимального соотношения пластификатора глицерина и пленкообразователя. Для этого в биомассу раствора комбинированного бактериофага с желатином добавляли глицерин в количестве 10%, 20%, 30% от веса желатина пищевого. Далее формование пленок осуществляли, как описано ранее. В табл. 3 представлено влияние содержания количества полимера (желатина) и пластификатора (глицерина) на биофармацевтические характеристики модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный.

Таблица 3. Биофармацевтические характеристики модельных пленок на основе желатина

№	Состав рецептуры, об.ч.				Биофармацевтические характеристики	
	Желатин	Глицерин	Вода очищенная	Секстафаг	Средняя специфическая активность по секстафагу, титр	Адгезия ($X \pm \Delta X$), Н
1	5	0,5	54,5	40	$10^{-4,90}$	$4,55 \pm 0,34$
2	5	1,0	54,0	40	$10^{-4,90}$	$5,21 \pm 0,42$
3	5	1,5	53,5	40	$10^{-4,90}$	$5,70 \pm 0,51$
4	5	2,0	53,0	40	$10^{-4,90}$	$6,15 \pm 0,52$
5	10	1,0	49,0	40	$10^{-4,53}$	$5,73 \pm 0,62$
6	10	2,0	48,0	40	$10^{-4,38}$	$5,84 \pm 0,67$
7	10	3,0	47,0	40	$10^{-4,16}$	$6,03 \pm 0,65$
8	10	4,0	46,0	40	$10^{-4,14}$	$6,10 \pm 0,62$
9	15	1,5	43,5	40	$10^{-4,30}$	$5,60 \pm 0,61$
10	15	3,0	42,0	40	$10^{-4,12}$	$5,82 \pm 0,65$
11	15	4,5	40,5	40	$10^{-4,05}$	$5,95 \pm 0,62$
12	15	6,0	39,0	40	$10^{-3,94}$	$5,98 \pm 0,64$

Оптимизацию состава полимерной биоматрицы проводили по принципу Парето по анализу критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании и по адгезии модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный (рис. 2).

Оптимальную биосовместимую плёнообразующую основу по многокритериальным показателям выбирали среди множества Парето. В качестве критериев оптимизации использовали показатель адгезии полимерных матричных систем (ось x , $x \rightarrow \max$) и специфической активности бактериофагов в пленках лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный (ось y , $y \rightarrow \max$). Доминирующие биофармацевтические характеристики по критериям оптимизации выявлены у модельных пленок состава №4 (желатин – 5,0; глицерин – 2,0; Секстафаг® – 40,0; вода очищенная – 53,0).

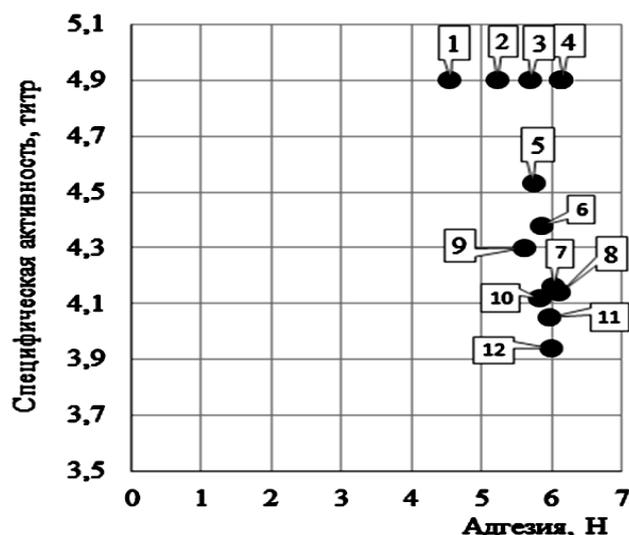


Рис. 2. Многокритериальная оптимизация состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный по принципу Парето

Заключение

В результате проведенных комплексных технологических, биофармацевтических и микробиологических исследований с использованием методов математического планирования разработан оптимальный состав модифицированных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, обладающих антибактериальным действием в отношении бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.

Литература (references)

- Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе // Клиницист. – 2020. – №14(1–2). – С.14-23. [Aksenova A.V., Abel'djaev D.V., Glushkova E.V. *Klinicist. Clinician.* – 2020. – N14(1–2). – P. 14-23. (in Russian)]
- Ганненко А.С., Мирошниченко В.В., Масимов А.Э. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии. – 2020. – Т.16, №1 – С. 64-69. [Gannenکو A.S., Miroshnichenko V.V., Masimov A.Je. *Problemy stomatologii. Dental problems* – 2020. – V.16, N1 – P. 64-69. (in Russian)]
- Гармаш А.Н., Орлова И.В., Федосеев В.В. Экономико-математические методы и прикладные модели: учебник для бакалавриата и магистратуры. — М.: Издательство Юрайт, 2019. — 328 с. [Garmash A.N., Orlova I.V., Fedoseev V.V. *Jekonomiko-matematicheskie metody i prikladnye modeli: uchebник dlja bakalavriata i magistratury. Economic and Mathematical Methods and Applied Models. Textbook for Bachelor's and Master's Degrees.* – М.: Izdatel'stvo Jurajt, 2019. – 328 p. (in Russian)]
- Герасименко Д.А., Сатаева Т.П., Мясникова О.Н., Мурынина П.В., Самцова Г.И., Ушакова Е.Ю., Беширов А.М., Мурадасилов Э.Р., Белая В.А. Перспективы фаготерапии заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *S. aureus*. Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25, №2 – С. 170-177. [Gerasimenko D.A., Sataeva T.P., Mjasnikova O.N., Murynina P.V., Samcova G.I., Ushakova E.Ju., Beshirov A.M., Muradasilov Je.R., Belaja V.A. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. Tavricheskij medico-biological bulletin.* – 2022. – V.25, N2 – P. 170-177. (in Russian)]
- Дубровский И.А. Автоматический расчёт статистических параметров выборки. Вестник аритмологии. – 2015, №80 – С. 63-67. [Dubrovskij I.A. *Vestnik aritmologii. Arrhythmology Bulletin.* – 2015, N80 – P. 63-67. (in Russian)]
- Зимон А.Д. Адгезия плёнок и покрытий. Москва, Химия, 1977, 352 с. [Zimon A.D. *Adgezija pljonok i pokrytij. Adhesion of films and coatings.* Moskva, Himija, 1977, 352 p. (in Russian)]
- Ковязина Н.А., Николаева А.М. Исследование аллергенности и ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг®. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024, Т. 23,

- №1. – С. 230-238. [Kovjazina N.A., Nikolaeva A.M. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2024, T. 23, № 1. – P. 230-238. (in Russian)]
8. Королев А.В. Экономико-математические методы и моделирование: учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры. – М.: Издательство Юрайт, 2019. – 280 с. [Korolev A.V. *Jekonomiko-matematicheskie metody i modelirovanie: uchebnik i praktikum dlja bakalavriata i magistratury*. Economic and Mathematical Methods and Modeling: Textbook and Practice for Bachelor's and Master's Degrees. – М.: Izdatel'stvo Jurajt, 2019. – 280 p. (in Russian)]
9. Кравченко И.Э., Улумбекова Г.Э., Галиева А.М., Вафин А.Ю., Тураев Р.Г. Инфекционная заболеваемость населения РФ и ресурсное обеспечение инфекционной службы: взаимосвязи, вызовы и предложения. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – Т8, №1. – С. 23-32. [Kravchenko I.Je., Ulumbekova G.Je., Galieva A.M., Vafin A.Ju., Turaev R.G. *Vestnik VShOUZ*. VSOUZ Bulletin. – 2022. – V.8, N1. – P. 23-32. (in Russian)]
10. Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. Медицинский Совет. – 2023. – №13. – С. 297-304. [Kryukov A.I., Gurov A.V., Cherkasov D.S., Teplyh E.A. *Medicinskij Sovet*. Medical Board. – 2023. – N13. – P. 297-304. (in Russian)]
11. Начаров П.В., Кривопапов А.А., Шустова Т.И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. Медицинский совет. – 2023. – №17(7). – С. 170–175. [Nacharov P.V., Krivopalov A.A., Shustova T.I. *Medicinskij sovet*. Medical Board. – 2023. – N17(7). – P. 170-175. (in Russian)]
12. Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. Медицинский Совет. – 2021. – №6. – С. 83-91. [Nikiforova G.N., Asrijan G.G., Gurkova M.M., Artamonova P.S. *Medicinskij Sovet*. Medical Board. – 2021. – N6. – P. 83-91. (in Russian)]
13. Ногин В.Д. Множество и принцип Парето. Учебное пособие. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2022. – 110 с. [Nogin V.D. *Mnozhestvo i princip Pareto. Multiplicity and the Pareto principle. Uchebnoe posobie*. – 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. – SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaja asociacija vysshih uchebnyh zavedenij, 2022. – 110 p. (in Russian)]
14. ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т.2. Москва, 2018. – С. 2518-2531. [OFS.1.7.1.0002.15 *Bakteriofagi*. Bacteriophages. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. XIV izd. T.2. Moskva, 2018. – P. 2518-2531. (in Russian)]
15. Певнева А.Г., Калинкина М.Е., Методы оптимизации – СПб: Университет ИТМО, 2020 – 64 с. [Pevneva A.G., Kalinkina M.E., *Metody optimizacii*. Optimization methods. – SPb: Universitet ITMO, 2020 – 64 p. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Николаева Алевтина Максимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.04.2024

Принята к печати 20.09.2024