

© Коллектив авторов, 2022
УДК 57.084.1:57.085.23:57.012.4:57.013
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17013>
ISSN – 2073-8137

ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В СОСТАВЕ НАНОЧАСТИЦ ХИТОЗАНА

А. М. Жиров, Д. А. Ковалев, Л. Ю. Аксенова, А. Г. Рязанова,
Т. М. Головинская, С. А. Курчева

Противочумный институт, Ставрополь, Российская Федерация

EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CIPROFLOXACIN IN THE COMPOSITION OF CHITOSAN NANOPARTICLES

Zhirov A. M., Kovalev D. A., Aksenova L. Yu., Ryazanova A. G.,
Golovinskaya T. M., Kurcheva S. A.

Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation

В ходе работы была разработана технология получения наночастиц хитозана, содержащих ципрофлоксацин. Показана высокая эффективность октановой кислоты в качестве ион-парного агента при синтезе наночастиц хитозана, содержащих ципрофлоксацин. Описан профиль и кинетика высвобождения ципрофлоксацина из наночастиц в условиях *in vitro*. Полученные результаты указывают на высокую антибактериальную активность наночастиц хитозана, содержащих ципрофлоксацин, в отношении *B. anthracis*, *B. cereus*, *E. coli* и *P. vulgaris*. Экспериментально обоснована возможность применения гликозилированных производных хитозана для создания новых лекарственных форм антимикробных препаратов.

Ключевые слова: хитозан, ципрофлоксацин, сибирская язва, наночастицы

In the course of the work, a technology for obtaining chitosan nanoparticles containing ciprofloxacin was developed. The high efficiency of octanoic acid as an ion-pairing agent in the synthesis of chitosan nanoparticles containing ciprofloxacin was shown. Profile and kinetics of ciprofloxacin release from chitosan nanoparticles *in vitro* was described. The obtained results indicate a high antibacterial activity of chitosan nanoparticles containing ciprofloxacin against *B. anthracis*, *B. cereus*, *E. coli*, and *P. vulgaris*. The possibility of using glycosylated derivatives of chitosan for the creation of new dosage forms of antimicrobial drugs has been experimentally substantiated.

Keywords: chitosan, ciprofloxacin, anthrax, nanoparticles

Для цитирования: Жиров А. М., Ковалев Д. А., Аксенова Л. Ю., Рязанова А. Г., Головинская Т. М., Курчева С. А. ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В СОСТАВЕ НАНОЧАСТИЦ ХИТОЗАНА. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(1):47-51. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17013>

For citation: Zhirov A. M., Kovalev D. A., Aksenova L. Yu., Ryazanova A. G., Golovinskaya T. M., Kurcheva S. A. EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CIPROFLOXACIN IN THE COMPOSITION OF CHITOSAN NANOPARTICLES. Medical News of North Caucasus. 2022;17(1):47-51. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17013> (In Russ.)

НЧХ – наночастицы хитозана
НЧХГ – наночастицы глюкозил-хитозана

НЧХМ – наночастицы маннозил-хитозана
ТПФ – триполифосфат натрия

Разработка новых форм антибактериальных препаратов для профилактики и лечения особо опасных инфекционных болезней, в том числе сибирской язвы, остается актуальным направлением исследований. По данным ВОЗ, Российская Федерация относится к странам со sporadic заболеваемостью сибирской язвой, однако она граничит с эндемичными по сибирской язве территориями, такими как Грузия, Казахстан, Монголия и Китай [1].

Одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности препаратов для экстренной профилактики и лечения инфекционных болезней на современном этапе является внедрение в медицинскую

практику новых лекарственных форм, созданных на основе протеомных, постгеномных и нанотехнологий. Анализ литературных данных позволяет заключить, что применение наноразмерных форм антибиотиков значительно увеличивает эффективность лечения инфекционных болезней по сравнению со свободными формами [2].

В настоящее время одним из наиболее перспективных материалов для создания наноразмерных лекарственных форм является хитозан – биосовместимый, биodeградируемый, мукоадгезивный полимер. В зависимости от молекулярной массы и степени модификации полимера разными заместителями возможно получение наночастиц с заданными свойствами

ми, в том числе определенным размером и зарядом. В наночастицы на основе хитозана и его производных могут быть иммобилизованы витамины, противовоспалительные, антибиотические и биополимеры (белки, пептиды и нуклеиновые кислоты) [3, 4]. Более того, показана принципиальная возможность преодоления биологически активных веществ гематоэнцефалического и других биологических барьеров в составе наноконтейнеров на основе хитозана [5–9].

Широкое использование хитозана в качестве основы для создания наноразмерных лекарственных форм связано, в том числе, с наличием реакционно-способных гидроксо- и аминогрупп, что позволяет получать большой спектр его производных. Коллекция химических методов, которые можно использовать для присоединения синтетических групп к хитозану, значительно расширилась в последние годы. Каждый из этих подходов позволяет решать задачи, связанные с реализацией тонкой настройки физико-химических свойств наночастиц хитозана и иммобилизации молекулярных векторов для адресной доставки лекарственных веществ.

Значительным потенциалом для создания средств направленного транспорта обладают гликозилированные производные хитозана. Из доступных литературных источников известно о высокой аффинности к тканям легких микроконтейнеров, модифицированных α -D-маннозой [10]; наблюдаемая тропность, вероятно, связана с активным захватом микрочастиц альвеолярными макрофагами [11, 12]. На основе галактозилированных производных хитозана была разработана система доставки доксорубина в печень [13, 14].

Цель работы – исследование противомикробной активности ципрофлоксацина в составе наночастиц на основе гликозилированных производных хитозана в отношении *Bacillus (B.) anthracis*, *B. subtilis*, *B. cereus*, *Escherichia (E.) coli*, *Proteus (P.) vulgaris* и *Staphylococcus (S.) aureus*.

Материал и методы. В ходе проведения работы были использованы реактивы «Sigma-Aldrich» США: триполифосфат натрия (ТПФ), хитозан низкой (50–190 кДа) и средней молекулярной массы (190–310 кДа), октановая кислота (ОК), ципрофлоксацин, уксусная кислота, ацетонитрил, натрия дигидрофосфат, глюкоза, манноза, натрия цианборгидрид, этанол, вода I типа по ASTM (Direct-Q 3 UV, «Millipore», США).

Синтез производных хитозана, содержащих углеводные фрагменты маннозы и глюкозы, осуществляли методом восстановительного алкилирования [15].

Включение ципрофлоксацина в наночастицы хитозана проводили методом ионной кросс-сшивки [4]. В работе использовали препараты наночастиц, полученные с использованием хитозана (НЧХ), маннозил-хитозана (НЧХМ) и глюкозил-хитозана (НЧХГ). Раствор хитозана или его производного (4 мг/мл, pH 4,6) в 0,5 % уксусной кислоте фильтровали через фильтр «Millipore», диаметр пор 200 нм. В раствор хитозана по каплям вносили растворы ципрофлоксацина, триполифосфата натрия и октановой кислоты при перемешивании на диспергаторе при 2500 об/мин в течение 30 мин (Ultra-Turrax «IKA», Германия). Полученную взвесь центрифугировали при 10000 об/мин в течение 5 мин при температуре 4 °C и дважды промывали водой. Препарат хранили при температуре 2–8 °C. Для получения наночастиц, не содержащих антибиотик, вместо раствора ципрофлоксацина использовали воду.

Профиль высвобождения ципрофлоксацина из наночастиц хитозана *in vitro* получали методом диализа. Для этого 1 мл свежеполученного препарата вносили в диализный мешок с размером пор 12–14 кДа и ши-

риной 10 мм, который переносили в стакан со 100 мл 0,02 М фосфатно-солевого буфера, pH раствора 7,2. Раствор с диализным мешком оставляли при постоянной температуре и скорости перемешивания на магнитной мешалке (50 об/мин, 37 ± 1 °C). График зависимости процентной доли высвобожденного антибиотика во времени строили на основании данных о содержании антибиотика в аликвотах фосфатно-солевого буфера.

Количественное определение концентрации антибиотика проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве стандарта использовали калибровочные растворы ципрофлоксацина. Для каждого образца проводили не менее пяти измерений. Расчет эффективности включения антибиотика проводили согласно формуле

$$\text{ЭВ} = 100 - \frac{C_{(\text{своб})}}{C_{(\text{исх})}} \times 100 \%,$$

где ЭВ – эффективность включения, %; $C_{(\text{исх})}$ – общее содержание ципрофлоксацина в исходном растворе, мкг/мл; $C_{(\text{своб})}$ – содержание ципрофлоксацина в супернатанте, мкг/мл.

Средний размер и морфологию наночастиц изучали методом сканирующей зондовой микроскопии (EVO LS 10, «Carl Zeiss», Германия). Оценку гомогенности препаратов проводили методом проточной цитометрии («Attune», «Applied Biosystems», США).

Для исследования противомикробной активности препаратов наночастиц хитозана использовались штаммы возбудителя сибирской язвы *B. anthracis* (вирулентные 81/1, 1368, 1370 и вакцинные СТИ, 228/8), штаммы близкородственных бацилл рода *Bacillus (B. cereus* 104, *B. subtilis* 36), а также штаммы *S. aureus* ATCC 25923, *P. vulgaris* HX-19 и *E. coli* ATCC 25922.

Чувствительность вышеуказанных штаммов к исследуемым препаратам определяли методом серийных разведений препаратов в плотной питательной среде [16]. Для определения использовали типичные 16–18-часовые агаровые культуры, после чего из выросших колоний готовили взвесь микробов в физиологическом растворе хлорида натрия (плотность инокулюма 0,5 единицы стандарта МакФарланда). С помощью штамма-репликатора суспензию наночастиц небольшими каплями на агаровые пластинки с разными концентрациями изучаемых препаратов, начиная с чашек с минимальной концентрацией антибиотика (посевная доза 1×10^6 – 5×10^6 микробных клеток). Инкубацию посевов проводили при температуре 37 °C в течение 24 ч. Интенсивность роста микроорганизмов оценивали согласно методическим рекомендациям [17]: ++++ обильный рост сливающихся колоний; +++ массивный рост изолированных колоний; ++ умеренный рост множества сосчитываемых колоний; + скудный рост единичных колоний; – полное отсутствие роста.

Обработку и статистический анализ данных проводили с использованием языка R (версия 4.0.2) [18] с пакетами dplyr [19], ggplot2 [20] и ggsci [21]. Количественные показатели представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Оценка групповых отличий проводилась с использованием точного теста Фишера, анализ связи между номинативными признаками осуществляли с помощью критерия χ^2 Кендалла, взаимосвязь двух количественных переменных определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости различий установлено значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Модельные препараты наночастиц хитозана с ципрофлоксацином получали при соотношении ТПФ/хитозан от 0,6 до 1,6; при меньшем соотношении не происходит формирования частиц, тогда как при большем образуются макроскопические частицы.

В ходе получения наночастиц хитозана с включенным ципрофлоксацином методом ионной кросс-сшивки ТПФ было обнаружено, что эффективность включения антибиотика зависит от молекулярной массы хитозана и возрастает с ее увеличением. Так, для хитозана с низкой молекулярной массой эффективность включения составила 0,66–3,52 %, тогда как для хитозана со средней молекулярной массой – 1,17–9,18 %. Для дальнейшего повышения эффективности включения ципрофлоксацина в качестве ион-парного агента было предложено использовать октановую кислоту. Установлено, что при концентрации октановой кислоты в растворе 10 мг/мл эффективность включения варьирует в пределах 3,44–50,76 %, а при увеличении ее концентрации до 20 мг/мл эффективность возрастает до 28,27–77,44 %. В ходе определения оптимальной концентрации антибиотика в реакционной смеси было установлено, что максимальная эффективность включения ($80,16 \pm 0,50$ %) достигается при концентрации в реакционной смеси ципрофлоксацина 0,6 мг/мл. При больших концентрациях антибиотика наблюдается падение эффективности включения. Анализ сорбционной емкости наночастиц хитозана ципрофлоксацином показал, что максимальное насыщение наночастиц хитозана ципрофлоксацином наблюдается при концентрации антибиотика $\geq 0,6$ мг/мл.

Готовые препараты хитозановых наночастиц, полученные путем ионной кросс-сшивки, представляли собой бесцветные растворы со слабой опалесценцией. Установлено, что средний размер частиц дисперсий составляет 262 ± 56 нм. Кроме того, частицы в готовых препаратах образуют временные ассоциаты размером до 1 мкм. Анализ прямого и бокового светорассеяния показал, что наночастицы в образцах формируют одну субпопуляцию со сходными морфологическими свойствами.

Одним из главных параметров препарата является профиль высвобождения включенного в наночастицы активного соединения. Согласно данным, полученным в ходе экспериментов по диализу дисперсий, высвобождение антибиотика из наночастиц в диализирующий буфер происходит неравномерно: 50 % включенного в наночастицы ципрофлоксацина высвобождается в течение первых 2 ч, по истечении 24 ч – более 90 % включенного антибиотика.

Кинетика высвобождения ципрофлоксацина из полимерной матрицы хитозана хорошо согласуется с кинетикой первого порядка (квадрат коэффициента корреляции Пирсона R^2 0,992). Полученные данные позволяют предположить, что основной вклад в механизм высвобождения антибиотика вносят диффузия и набухание полимерной матрицы хитозана.

Установлено, что наночастицы хитозана, содержащие ципрофлоксацин, обладают дозозависимым

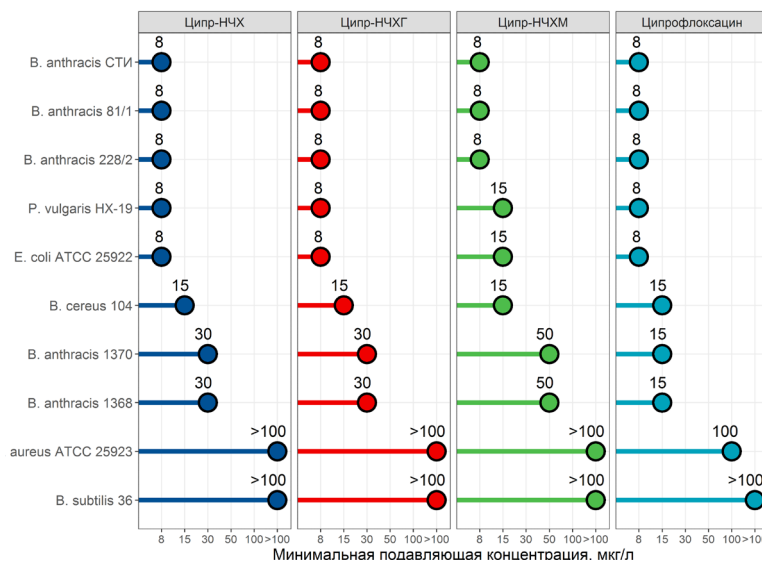


Рис. 1. Антибактериальная активность наночастиц хитозана, содержащих ципрофлоксацин

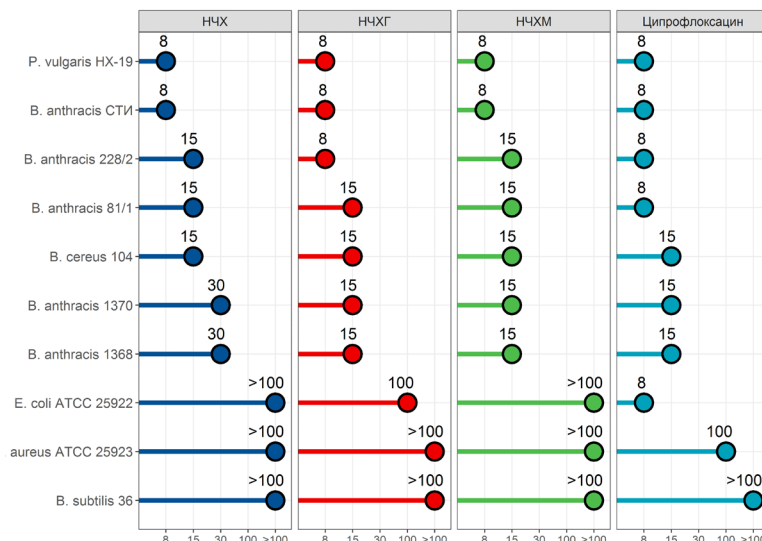


Рис. 2. Антибактериальная активность наночастиц хитозана, не содержащих ципрофлоксацин

ингибирующим действием на уровне свободного ципрофлоксацина (рис. 1). Значительное подавление роста при всех исследуемых концентрациях антибиотика наблюдалось в отношении *B. anthracis* 81/1, CTI и 228/8, *B. cereus*, *E. coli* и *P. vulgaris*, тогда как для *B. anthracis* 1368 и 1370 ингибирование было отмечено при 30–100 мкг/л. Подавление роста *S. aureus* и *B. subtilis* наблюдалось лишь при концентрации ципрофлоксацина в среде 100 мкг/л.

При определении чувствительности штаммов к исследуемым препаратам было отмечено, что наночастицы хитозана, не содержащие антибиотик, обладают активностью в отношении *B. anthracis*, *B. cereus*, *E. coli* и *P. vulgaris*, сопоставимой со свободным и инкапсулированным ципрофлоксацином, а в случае *E. coli* была показана значительно меньшая активность (рис. 2). В отношении *B. subtilis* и *S. aureus* подавление роста наблюдалось при концентрациях от 15 мкг/л.

Данные сравнения частот наблюдаемых уровней антибактериальной активности ципрофлоксацина в

составе наночастиц хитозана и свободного антибиотика показывают отсутствие статистически значимых различий по частотам, а высокие значения τ Кендалла ($>0,70$) указывают на наличие прямой высокой корреляции (табл.). Отсутствие значимых различий и наличие прямой сильной корреляции между антибактериальной активностью свободного ципрофлоксацина и в составе наночастиц хитозана позволяет заключить, что значительного изменения активности антибиотика при включении в наночастицы хитозана не происходит. Частицы хитозана, не содержащие ципрофлоксацин, обладают значимыми отличиями в частотах и меньшей прямой корреляционной связью ($<0,70$) по сравнению со свободным ципрофлоксацином. Исходя из полученных результатов, можно заключить, что, несмотря на антибактериальную активность наночастиц хитозана, решающим фактором, определяющим спектр активности, является наличие антибиотика в составе наночастиц.

Таблица
Сравнительный анализ результатов определения антибактериальной активности наночастиц хитозана и ципрофлоксацина

Группы сравнения	Точный тест Фишера	τ - β Кендалла	
	p	τ	p
Ципр/Ципр-НЧХ	ns	0,876	***
Ципр/Ципр-НЧХМ	ns	0,804	***
Ципр/Ципр-НЧХГ	ns	0,859	***
Ципр/НЧХ	**	0,615	***
Ципр/НЧХМ	*	0,669	***
Ципр/НЧХГ	*	0,683	***
Ципр-НЧХ/Ципр-НЧХМ	ns	0,866	***
Ципр-НЧХ/Ципр-НЧХГ	ns	0,923	***
Ципр-НЧХМ/Ципр-НЧХГ	ns	0,874	***

Примечание. Уровни статистической значимости: ns – $p \geq 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Литература/References

1. Рязанова А. Г., Скударева О. Н., Герасименко Д. К., Семенова О. В., Аксенова Л. Ю. [и др.]. Анализ ситуации по сибирской язве в 2019 г., прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(2):57-61. [Ryazanova A. G., Skudareva O. N., Gerasimenko D. K., Semenova O. V., Aksenova L. Yu. [et al.]. Analysis of the Situation on Anthrax in 2019, the Forecast for 2020. *Problemy osobo opasnykh infektsij*. – *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):57-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-57-61>
2. Gao W., Chen Y., Zhang Y., Zhang Q., Zhang L. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2018;127:46-57. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.015>
3. Arora D., Sharma N., Sharma V., Abrol V., Shankar R., Jaglan S. An update on polysaccharide-based nanomaterials for antimicrobial applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016;100(6):2603-2615. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7315-0>
4. Huang G., Liu Y., Chen L. Chitosan and its derivatives as vehicles for drug delivery. *Drug. Deliv.* 2017;24(Suppl.1):108-113. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1399305>
5. Lalatsa A., Barbu E. Carbohydrate Nanoparticles for Brain Delivery. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016;130:115-153. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.05.004>
6. Chandrasekaran M., Kim K. D., Chun S. C. Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles: A Review. *Processes*. 2020;8(9):1173. <https://doi.org/10.3390/pr8091173>
7. Xiao B., Wang X., Qiu Z., Ma J., Zhou L., Wan Y., Zhang S. A dual-functionally modified chitosan derivative for efficient liver-targeted gene delivery. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2013;101(7):1888-1897. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34493>
8. Cortés H., Alcalá-Alcalá S., Caballero-Florán I. H., Bernal-Chávez S. A., Ávalos-Fuentes A. [et al.]. A Reevaluation of Chitosan-Decorated Nanoparticles to Cross the Blood-Brain Barrier. *Membranes (Basel)*. 2020;10(9):212. <https://doi.org/10.3390/membranes10090212>
9. Caprificio A. E., Foot P. J. S., Polycarpou E., Calabrese G. Overcoming the Blood-Brain Barrier: Functionalised Chitosan Nanocarriers. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1013. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111013>
10. Sahu P. K., Mishra D. K., Jain N., Rajoriya V., Jain A. K. Mannosylated solid lipid nanoparticles for lung-targeted delivery of Paclitaxel. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2015;41(4):640-649. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.891130>
11. Gautam L., Sharma R., Shrivastava P., Vyas S., Vyas S. P. Development and characterization of biocompatible mannose functionalized mesospheres: an effective chemotherapeutic approach for lung cancer targeting. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2020;21(5):1:90. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01742-9>
12. Costa A., Sarmiento B., Seabra V. Targeted drug delivery systems for lung macrophages. *Curr. Drug. Targets*. 2015;16(14):1565-1581. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141114152713>
13. Guo H., Zhang D., Li T., Li C., Guo Y. [et al.]. In vitro and in vivo study of Gal-OS self-assembled nanoparticles for liver-targeting delivery of doxorubicin. *J. Pharm. Sci.* 2014;103(3):987-993. <https://doi.org/10.1002/jps.23875>
14. Liang M., Zheng X., Tu L., Ma Z., Wang Z. [et al.]. The liver-targeting study of the N-galactosylated chitosan

- in vivo and in vitro. *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2014;42(6):423-428.
<https://doi.org/10.3109/21691401.2013.841173>
15. Kurita Y., Isogai A. Reductive N-alkylation of chitosan with acetone and levulinic acid in aqueous media *Int. J. Biol. Macromol.* 2010;47(2):184-189.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2010.05.001>
16. Рыжко И. В., Павлович Н. В., Ломов Ю. М., Щербанюк А. И., Цураева Р. И. [и др.]. Методические указания МУК 4.2.2495-09 «Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам». Москва, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. [Ryzhko I. V., Pavlovich N. V., Lomov Ju. M., Shcherbanyuk A. I., Tsuraeva R. I. [et al.]. *Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2495-09 «Opredelenie chuvstvitel'nosti vozbuditel'ey opasnykh bakterial'nykh infekcij (chuma, sibirskaja jazva, holera, tuljaremiya, brucellez, sap, melioidoz) k antibakterial'nym preparatam»*. Moskva, Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2010. (In Russ.)].
17. Калюк А. Н. Методические рекомендации «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии». Москва: Министерство здравоохранения РСФСР, 1991. [Kaljuk A. N. *Metodicheskie rekomendacii «Metody bakteriologicheskogo issledovaniya uslovno-patogennykh mikroorganizmov v klinicheskoy mikrobiologii»*. Moskva: Ministerstvo zdravooohranenija RSFSR, 1991. (In Russ.)].
18. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
19. Wickham H., Francois R., Henry L., Muller K. dplyr: A grammar of data manipulation. R package version 1.0.1. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
20. Wickham H. GGPLOT2: elegant graphics for data analysis. New York, Springer-Verlag, 2016.
21. Xiao N. GGSCI: Scientific journal and sci-fi themed color palettes for 'ggplot2'. R package version 2.9. <https://CRAN.R-project.org/package=ggsci>

Поступила 28.12.2020

Сведения об авторах:

Жилов Андрей Михайлович, научный сотрудник лаборатории биохимии; тел.: 89064698320; e-mail: andrew.m.zhironov@inbox.ru

Ковалев Дмитрий Анатольевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией биохимии; тел.: (8652)260312; e-mail: stavnipchi@mail.ru

Аксенова Людмила Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-бактериолог лаборатории сибирской язвы; тел.: (8652)260312; e-mail: stavnipchi@mail.ru

Рязанова Алла Геннадиевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сибирской язвы; тел.: (8652)260312; e-mail: stavnipchi@mail.ru

Головинская Татьяна Михайловна, кандидат биологических наук, биолог лаборатории сибирской язвы; тел.: (8652)260312; e-mail: stavnipchi@mail.ru

Курчева Светлана Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций; тел.: (8652)260312; e-mail: stavnipchi@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 577.861:615.214/015.45

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17014>

ISSN – 2073-8137

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ВЕРОЯТНОСТЬ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ В ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

С. А. Степанян¹, Э. А. Манвелян¹, В. Б. Яровицкий²

¹ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

EFFICIENCY OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY AND PROBABILITY OF ADVERSE REACTIONS IN DEPRESSIVE DISORDERS IN ETHNIC POPULATIONS OF THE STAVROPOL REGION

Stepanyan S. A.¹, Manvelyan E. A.¹, Yarovitsky V. B.²

¹ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

Исследована медицинская документация 320 славян, армян, ногайцев, карачаевцев, туркмен (46,9 % мужчин и 53,1 % женщин, 18–55 лет) с депрессивным расстройством. Фармакотерапия была наиболее эффективна у армян, менее эффективна (по убывающей) у карачаевцев, ногайцев, туркмен, славян. Побочные реакции чаще