

ОЦЕНКА ЛИПОФИЛЬНЫХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ**Н.Н. Катаева, Н.А. Наронова, К.О. Голицына, Н.А. Белоконова, К.Е. Шулепова**

Наталья Николаевна Катаева (ORCID 0000-0002-2847-8810)*, Наталия Анатольевна Наронова (ORCID 0000-0001-9422-896X), Кристина Олеговна Голицына (ORCID 0000-0002-2621-0511), Надежда Анатольевна Белоконова (ORCID 0000-0002-0198-3016)

Кафедра общей химии, Уральский государственный медицинский университет, ул. Репина, 3, Екатеринбург, Российская Федерация, 620028

E-mail: kataeva.nn@mail.ru*, edinstvennaya@inbox.ru, crianlen@gmail.com, belokonova@usma.ru

Ксения Евгеньевна Шулепова (ORCID 0009-0004-6208-7452)

Уральский государственный медицинский университет, ул. Репина, 3, Екатеринбург, Российская Федерация, 620028

E-mail: schulepova.kseniya@yandex.ru

В рамках исследования проведен сравнительный анализ липофильных свойств трех представителей разных поколений антибиотиков группы цефалоспоринов, а именно, цефазолина, цефотаксима и цефепима. Липофильность – очень важное физико-химическое свойство лекарственных веществ, так как оно определяет их способность проходить через защитные барьеры, распределяться, накапливаться в тканях и жидкостях организма, расщепляться и выводиться, что, в свою очередь, влияет на проявление антибактериальной активности и цитотоксического эффекта антибиотиков. В ходе эксперимента готовили серию водных растворов лекарственных препаратов, далее проводили экстракцию антибиотиков оливковым маслом высокой степени очистки, после осуществляли забор водной фазы и определяли для нее величину осмольности. На основе градуировочных зависимостей величины осмольности от концентрации антибиотика в водной фазе после экстракции были посчитаны логарифмы коэффициентов распределения в системе «масло/вода», что является численным показателем липофильности веществ. Используя возможности онлайн платформы «Molinspiration Cheminformatics Software», были также определены теоретические значения логарифмов коэффициентов распределения исследуемых лекарственных препаратов, при этом выявлено, что теоретические значения коррелируют с экспериментальными. Основываясь на полученных данных, выявлено, что исследуемые антибиотики обладают низкой липофильностью, которая уменьшается в ряду: цефотаксим > цефазолин > цефепим. Также в работе оценена зависимость между рН раствора и липофильными свойствами. Коэффициенты г-Пирсона между рН и концентрацией антибиотиков в масле после экстракции цефотаксима и цефазолина показывают слабую обратную связь между исследуемыми показателями. Для растворов цефепима аналогичный коэффициент линейной корреляции демонстрирует прямую высокую связь между рН раствора и липофильностью антибиотика. Полученные результаты исследования могут быть учтены в ходе антибиотикотерапии соответствующими цефалоспоридами, а также при создании антибиотиков нового поколения.

Ключевые слова: липофильность, антибиотики, цефалоспорины, осмометрия, коэффициент распределения в системе «масло/вода»

Для цитирования:

Катаева Н.Н., Наронова Н.А., Голицына К.О., Белоконова Н.А., Шулепова К.Е. Оценка липофильных свойств антибиотиков группы цефалоспоринов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 7. С. 55–62. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7018.

For citation:

Kataeva N.N., Naronova N.A., Golitsyna K.O., Belokonova N.A., Shulepova K.E. Evaluation of cephalosporin's lipophilic properties. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 7. P. 55–62. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7018.

EVALUATION OF CEPHALOSPORIN'S LIPOPHILIC PROPERTIES

N.N. Kataeva, N.A. Naronova, K.O. Golitsyna, N.A. Belokonova, K.E. Shulepova

Natalia N. Kataeva (ORCID 0000-0002-2847-8810)*, Natalia A. Naronova (ORCID 0000-0001-9422-896X), Kristina O. Golitsyna (ORCID 0000-0002-2621-0511), Nadezda A. Belokonova (ORCID 0000-0002-0198-3016)

Department of General Chemistry, Ural State Medical University, Repin st., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
E-mail: kataeva.nn@mail.ru*, edinstvennaya@inbox.ru, cianlen@gmail.com, belokonova@usma.ru

Ksenia E. Shulepova (ORCID 0009-0004-6208-7452)

Ural State Medical University, Repin st., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
E-mail: schulepova.kseniya@yandex.ru

As a part of the study, a comparative analysis of different generations three representative's lipophilic properties of cephalosporin antibiotics, namely cefazolin, cefotaxime and cefepime, was carried out. Lipophilicity is a very important physicochemical property of medicinal substances, since it determines their ability to pass through protective barriers, distribute, accumulate in tissues and body fluids, be broken down and excreted, which, in turn, affects the manifestation of antibacterial activity and the cytotoxic effect of antibiotics. During the experiment, a series of drugs aqueous solutions were prepared, then the antibiotics were extracted with highly purified olive oil, after which the aqueous phase was taken and the osmolality value for it was determined. Based on the calibration dependences of the osmolality value on the concentration of the antibiotic in the aqueous phase after extraction, the logarithms of the distribution coefficients in the «oil/water» system were calculated, which is a numerical indicator of the lipophilicity of substances. Using the capabilities of the online platform «Molinspiration Cheminformatics Software», the theoretical values of the studied drugs distribution coefficients logarithms were also determined, and the theoretical values correlated with the experimental ones. Based on the data obtained, it was revealed that the studied antibiotics have low lipophilicity, which decreases in the order: cefotaxime > cefazolin > cefepime. The work also assessed the relationship between solution pH and lipophilic properties. Pearson's r-coefficients between pH and antibiotic concentrations in oil after extraction of cefotaxime and cefazolin show a weak inverse relationship between the studied parameters. For cefepime solutions, a similar linear correlation coefficient demonstrates a direct high relationship between the pH of the solution and the lipophilicity of the antibiotic. The results of the study can be taken into account during antibiotic therapy with appropriate cephalosporins, as well as when creating a new generation of antibiotics.

Key words: lipophilicity, antibiotics, cephalosporins, osmometry, partition coefficient in the «oil/water» system

ВВЕДЕНИЕ

Цефалоспорины (ЦС) – самая многочисленная группа антибактериальных препаратов, применяемая в современной медицине. По фармакологической классификации, которая основывается на отношении антибиотиков к грамположительной и грамотрицательной микрофлоре, выделяют 5 поколений цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия (грамположительные кокки). У препаратов II поколения спектр действия более широкий за счет большей активности в отношении грамотрицательной флоры. Препараты III поколения обладают меньшей активностью по отношению к грамполо-

жительной флоре, но более эффективны в отношении грамотрицательных бактерий. Цефалоспорины IV поколения проявляют активность в отношении полирезистентной микрофлоры [1-3]. Препараты V поколения обладают эффективностью по отношению к некоторым пенициллин-нечувствительным микроорганизмам [4].

Липофильность – свойство вещества, обеспечивающее его химическое сродство к органической материи и являющееся, по сути, синонимом гидрофобности. Липофильность проявляется за счет двух основных особенностей строения молекулы. Это массовая составляющая, отвечающая за возникновение дисперсионных сил, и полярная, отражающая электростатическое взаимодействие и

образование водородных связей. Липофильные вещества практически не имеют способности к образованию водородных связей. Липофильность лекарственных препаратов определяет их способность проходить через защитные барьеры, распределяться и накапливаться в тканях и жидкостях организма, расщепляться и выводиться. Чем выше степень связывания лекарственного средства с белками крови, тем выше его липофильность, тем легче препарат поступает в органы, ткани и среды организма. Высокое распределение и способность накапливаться в тканях в больших концентрациях приводит к тому, что вещества в основном метаболизируются в печени [5], с другой стороны, выведение почками липофильных антибиотиков затруднено. Например, выявлено, что некоторые цефалоспорины нефротоксичны, т.е. поражают клетки проксимальных канальцев почек, накапливаясь там в больших дозах [6]. Проведены исследования, показывающие проявление наибольшей токсичности для макроорганизма более липофильных лекарственных соединений по сравнению с гидрофильными [7].

Количественной характеристикой липофильности является логарифм коэффициента распределения в системе «масло/вода», который определяется отношением растворимости вещества в неполярных растворителях к растворимости в полярных растворителях. Наиболее близким по полярности и строению к липидным слоям клеток организма человека является *n*-октиловый спирт, который практически нерастворим в воде, не образует эмульсий и является нейтральным соединением. Распределение вещества между *n*-октанолом (модельный аналог фосфолипидной мембраны) и водой (внеклеточная жидкость) является численной характеристикой распределения вещества между этими жидкостями, или липофильностью [8]. Анализ литературных данных показывает, что в качестве неполярного гидрофобного растворителя можно использовать не только *n*-октанол, но и оливковое масло, олеиловый спирт, бутанол, хлороформ, бензол, фенол, нитробензол, анилин, при этом результаты коррелируют между собой [9, 10].

Представляет интерес влияние липофильности на проявление антибактериальной активности веществ. Например, исследование антибиотиков группы полимиксинов показало, что снижение липофильности в первую очередь снижает их прямую активность [11]. Также изучение свойств лекарственных веществ – ингибиторов бактериальной топоизомеразы показало, что их липофиль-

ность оптимальна для прохождения через мембрану грамположительных бактерий [12]. При лечении акне необходима хорошая проникающая способность антибиотика в сальные железы, что обеспечивается его достаточной липофильностью [13]. Высокие показатели липофильности не всегда коррелируют с эффективностью антибиотиков. Это связано с задачами, которые решаются в ходе антибиотикотерапии. Например, имеются данные о высокой действенности именно гидрофильных соединений при лечении заболеваний дыхательных путей вследствие их быстрой диффузии в слизистые оболочки [14], а также более эффективной терапии вульвовагинального кандидоза гидрофильным антибиотиком, по сравнению с липофильным [15].

Цели исследования – сравнительная оценка липофильных свойств цефалоспоринов разных поколений посредством экспериментального определения логарифма коэффициента их распределения в системе «масло/вода»; выявление зависимости между липофильностью и водородным показателем среды исследуемых растворов антибиотиков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы были взяты аптечные лекарственные препараты в форме порошка для инъекций: цефазолин (антибиотик I поколения, производитель: ЗАО ЛЕККО, Россия); цефотаксим (антибиотик III поколения, производитель: ООО Промомед ДМ, Россия); цефепим (антибиотик IV поколения, производитель: ПАО «Биосинтез, Россия»). Режим дозирования препаратов строго индивидуальный, определяется врачом, в среднем для инъекций и инфузий применяют растворы с концентрацией 250 г/л. Максимальная концентрация в плазме крови после внутривенного введения 1 г антибиотика цефазолина достигается через 1-2 ч и составляет 64 мг/л, цефотаксима – через 30 мин 101,7 мг/л, цефепима – через 30 мин 81,7 мг/л.

В рамках исследования сначала готовили водный раствор с концентрацией лекарственного препарата 10000 мг/л, затем методом разбавления получали серию растворов в интервале концентраций от 1000 до 5000 мг/л. Далее проводили экстракцию антибиотика маслом, тщательно смешивая приготовленные растворы с оливковым маслом в соотношении 1:1, оставляли на 30 мин, после осуществляли забор водной фазы шприцом и определяли для нее величину осмоляльности.

Осмоляльность водной фазы (*b*, ммоль/кг H₂O) измеряли методом осмометрии-криометрии,

который позволяет по величине температуры замерзания (достаточно 0,3 мл образца) установить концентрацию осмотически активных частиц с точностью до 1 ммоль/кг H_2O . Полученные экспериментальные данные наносили на градуировочный график и рассчитывали логарифм коэффициента распределения «масло/вода» (lgK_{ow}). Измерение проводили на медицинском осмометре «ОСКР-1М» (КИВИ осмометрия, погрешность измерения $\pm 0,001$ °С, г. Санкт-Петербург). Водородный показатель водных растворов антибиотиков до экстракции измеряли анализатором жидкости «ЭКСПЕРТ-001» (погрешность измерения $\pm 0,001$, г. Москва).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 2003 for Windows. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для установления достоверности различий использовалось t -распределение Стьюдента. Между экспериментальными данными были рассчитаны коэффициенты линейной корреляции r -Пирсона и проанализированы по шкале Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осмоляльность раствора характеризует общую концентрацию осмотически активных частиц. Для лекарственного препарата этот показатель обобщенный – показывает не только количество основного действующего вещества в растворе, но и содержание примесей ионов электролитов и неэлектролитов. Для поиска зависимости величины осмоляльности от концентрации водной фазы для каждого исследуемого антибиотика статистически были построены несколько моделей регрессии: линейная, квадратичная, кубическая, степенная, логарифмическая, гиперболическая, показательная, экспоненциальная [16-18]. Результаты сравнили между собой по корреляции, средней ошибке аппроксимации и выбрали графическую зависимость, которая максимально приближенно описывает зависимость осмоляльности от разбавления в интервале концентраций от 1000 до 10000 мг/л (табл. 1).

Данные линейные зависимости были использованы для построения градуировочных графиков в осях: $b = f(C, \text{мг/л})$ и определения логарифмов коэффициентов распределения «масло/вода» исследуемых лекарственных препаратов (см. рис. 1, табл. 2).

Таблица 1

Математическая зависимость осмоляльности от концентрации антибиотиков
Table 1. Mathematical dependence of osmolality on antibiotic concentration

	Цефазолин	Цефотаксим	Цефепим
Линейная регрессия $b = kC + v$	$k=0,0041$ $v = -1,9672$	$k=0,0039$ $v=-0,9508$	$k = 0,0084$ $v=+1,8197$
Коэффициент линейной парной корреляции	0,9982	0,9931	0,9965
Коэффициент детерминации	0,9964	0,9861	0,9930
Средняя ошибка аппроксимации, %	10,8857	10,9572	10,2973

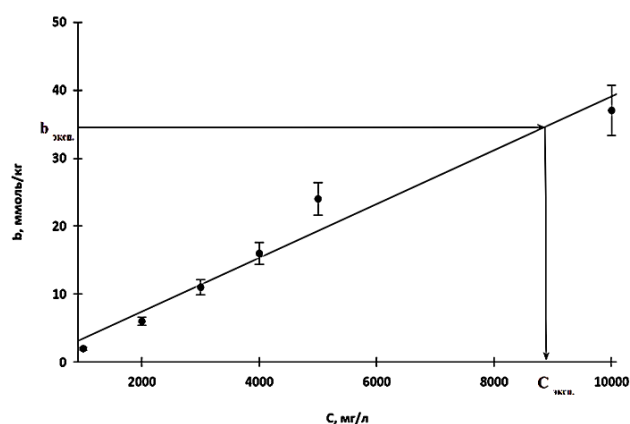


Рис. 1. Градуировочный график зависимости осмоляльности от концентрации водной фазы лекарственного препарата цефотаксима

Fig. 1. Calibration graph of the osmolality dependence on the concentration of the cefotaxime aqueous phase

Полученные логарифмы коэффициентов распределения «масло/вода» (lgK_{ow}) для всех антибиотиков оказались меньше нуля (табл. 2), следовательно, все антибиотики лучше растворяются в воде, чем в масле, то есть обладают низкой липофильностью.

Химическое строение активного действующего вещества влияет на любое свойство лекарственного препарата, в том числе и на липофильность [19]. Согласно схеме Финейана, определенные функциональные группы, такие как карбоксильная, гидроксильная, альдегидная, в составе вещества способствуют хорошему растворению в воде, в то время как углеводородные радикалы: фенил, изопренил, алкил, пропил – растворению в неполярном веществе (в том числе и в оливковом масле). В общем случае, увеличение липофильности можно наблюдать при введении функциональных групп или радикалов в следующей последова-

тельности: карбоксильная > гидроксильная > альдегидная > кетогруппа > аминогруппа > иминогруппа > амидогруппа > имидогруппа (гидрофильные груп-

пы) и метил > метилен > этил > пропил > высший алкил > фенил (гидрофобные радикалы) [20].

Таблица 2

Коэффициенты распределения исследуемых антибиотиков
Table 2. Distribution coefficients of the antibiotics under study

Показатель	Цефазолина натриевая соль	Цефотаксима натриевая соль	Цефепима гидрохлорид/ аргинин
Коэффициент распределения в системе масло/вода	2/10±0,011	3/10±0,016	7/100±0,001
Логарифм коэффициента распределения масло/вода, $\lg K_{ow}$	-0,676	-0,501	-1,164

Анализ структурных формул основного действующего вещества исследуемых лекарственных препаратов (рис. 2) позволяет сделать вывод, что хорошая растворимость в воде обусловлена, во-первых, формой соли, во-вторых, наличием следующих функциональных гидрофильных групп – карбоксильная, гидроксильная, кетогруппа, аминогруппа. Однако, присутствие в структуре гидрофобных углеводородных радикалов снижает растворимость в воде. Антибиотики в растворе находятся в ионизированной форме, поэтому имеют низкую липофильность и в лучшей степени растворяются в воде.

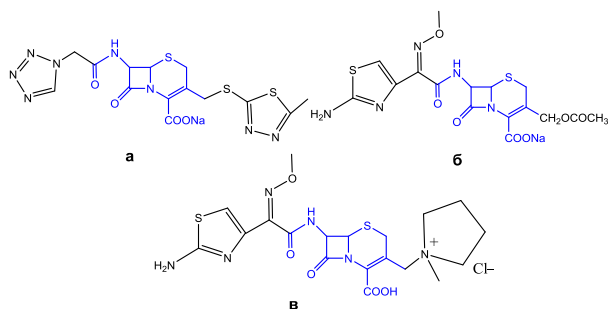


Рис. 2. Основные действующие вещества исследуемых лекарственных препаратов: натриевые соли цефазолина (а) и цефотаксима (б), цефепима гидрохлорид (в)

Fig. 2. The main active ingredients of the studied drugs: sodium salts of cefazolin (a) and cefotaxime (b), cefepime hydrochloride (v)

В состав исследуемой лекарственной формы цефепима помимо основного действующего вещества входит аминокислота аргинин, массовое соотношение цефепима и аргинина в растворе составляет 1,0:0,8. Сравнивая логарифмы коэффициентов распределения «масло/вода» всех лекарственных препаратов видно, что водный раствор цефепима с аргинином имеет максимальное отрицательное значение (табл. 2), это, безусловно, связано с особенностями метода осмометрии, при котором

определяется осмоляльность всех осмотически активных частиц смеси. То есть, самая низкая липофильность исследуемого цефалоспорина IV поколения объясняется наличием в составе смеси не только цефепима гидрохлорида, но и хорошо растворимой в воде аминокислоты аргинина.

Используя возможности онлайн платформы «Molinspiration Cheminformatics Software» (<https://molinspiration.com>), были получены теоретические значения $\lg K_{ow}$ исследуемых лекарственных препаратов (табл. 3). Метод прогнозирования логарифма коэффициента распределения «масло/вода» основан на определении вкладов структурных фрагментов молекул в общую величину $\lg K_{ow}$, с учетом гипотетического внутри- и межмолекулярного взаимодействия.

Таблица 3

Логарифмы коэффициентов распределения масло/вода для исследуемых антибиотиков, полученные методом прогнозирования
Table 3. Logarithms of oil/water distribution coefficients for the studied antibiotics, obtained by the prediction method

Название вещества	$\lg K_{ow}$ (ионизированная форма)	$\lg K_{ow}$ (неионизированная форма)
Цефазолин	-4,24	-1,55
Цефотаксим	-3,58	-0,87
Цефепим	-5,44	-4,40
Аргинин	-4,64	-3,63

Логарифмы коэффициентов распределения «масло/вода» (табл. 3), полученные методом прогнозирования, коррелируют с экспериментальными данными (табл. 2), полученными методом осмометрии, что позволяет выстроить исследуемые антибиотики в ряд по уменьшению липофильности: $\lg K_{ow}$ (цефотаксим) > $\lg K_{ow}$ (цефазолин) > $\lg K_{ow}$ (цефепим).

На изменение липофильных свойств может влиять водородный показатель среды раствора, т.к. он определяет соотношение ионизированной и молекулярной форм молекул слабого электролита органического антибактериального вещества [21, 22]. Как правило, преобладание в растворе ионизированных форм приводит к увеличению гидрофильности, а неионизированных форм – к увеличению липофильности (табл. 3).

Величины рН исследуемых растворов антибиотиков в интервале концентраций от 1000 до 10000 мг/л находятся в кислой среде и близки по значению к водородному показателю дистиллированной воды, используемой для приготовления

растворов. Натриевые соли цефазолина и цефотаксима в водной среде гидролизуются по аниону, что приводит к повышению рН относительно чистого растворителя (табл. 4). Можно прогнозировать, что для анионных форм антибиотиков кислая среда, т.е. уменьшение рН, будет способствовать смещению равновесия в сторону молекулярной формы вещества, и это в свою очередь повысит липофильность. Цефепима гидрохлорид, наоборот, гидролизуеться по катиону, что способствует сдвигу рН в кислую сторону (табл. 4). Таким образом, катионные формы антибиотиков будут переходить в нейтральную форму при защелачивании, что, предположительно, приведет к увеличению растворимости в масле, то есть к росту липофильных свойств.

Таблица 4

Показатели взаимосвязи между рН и липофильностью антибиотика
Table 4. Indicators of the relationship between рН and antibiotic lipophilicity

Цефазолин (цефалоспорин I поколения)						
Концентрация водного раствора антибиотика до экстракции, мг/л	1000	2000	3000	4000	5000	10000
рН водного раствора до экстракции	5,145	5,212	5,181	5,102	5,329	5,104
Концентрация антибиотика в масле после экстракции, мг/л	206	343	754	960	1235	2675
Коэффициент г–Пирсона между рН и концентрацией антибиотика в масле	–0,256					
Цефотаксим (цефалоспорин III поколения)						
Концентрация водного раствора антибиотика до экстракции, мг/л	1000	2000	3000	4000	5000	10000
рН водного раствора до экстракции	5,058	5,039	5,04	5,039	5,08	5,087
Концентрация антибиотика в масле после экстракции, мг/л	249	622	1493	1990	2488	4603
Коэффициент г–Пирсона между рН и концентрацией антибиотика в масле	–0,196					
Цефепим (цефалоспорин IV поколения)						
Концентрация водного раствора антибиотика до экстракции, мг/л	1000	2000	3000	4000	5000	10000
рН водного раствора до экстракции	4,744	4,65	4,656	4,626	4,655	4,586
Концентрация антибиотика в масле после экстракции, мг/л	96	256	352	528	640	736
Коэффициент г–Пирсона между рН и концентрацией антибиотика в масле	0,905					

Для оценки взаимосвязи между липофильностью и рН были рассчитаны коэффициенты линейной корреляции г–Пирсона между водородным показателем раствора и концентрацией вещества в масляной фазе (табл. 4). Это возможно в рамках данного исследования, поскольку все экспериментальные данные распределены нормально, измерены в интервальной шкале и количество значений одинаково. Коэффициент линейной корреляции г–Пирсона для цефазолина и цефотаксима показал обратную зависимость и слабую связь между рН и

концентрацией вещества в масле (табл.4). То есть рН среды растворов натриевых солей цефазолина и цефотаксима практически не влияет на их липофильные свойства. При этом коэффициент линейной корреляции между рН и концентрацией препарата цефотаксима в масле показал высокую положительную связь между этими величинами в соответствии со шкалой Чеддока (табл. 4). Таким образом, повышение рН среды водного раствора цефотаксима будет приводить к увеличению липофильности.

ВЫВОДЫ

Оценка липофильных свойств представителей цефалоспоринов I, III, IV поколений проведена на основе градуировочных зависимостей величины осмоляльности от концентрации в водной фазе после экстракции антибиотика маслом. Экспериментальные данные взаимосвязаны со строением активного действующего вещества в соответствии со шкалой Финеана. Исследуемые антибиотики обладают в целом низкой липофильностью, с учетом коэффициентов распределения масло/вода их можно выстроить в ряд по уменьшению липофильности: цефотаксим > цефазолин > цефепим.

Для оценки влияния величины рН водных растворов на липофильность изучаемых антибиотиков определены коэффициенты линейной корреляции r -Пирсона и интерпретированы согласно шкале Чеддока. Коэффициенты r -Пирсона между рН и концентрацией антибиотика в масле после экстракции $-0,196$ для цефотаксима и $-0,256$ для цефазолина показывают слабую обратную связь между исследуемыми показателями. Для растворов цефепима аналогичный коэффициент линейной корреляции $+0,905$ выявляет прямую высокую

связь между рН раствора и липофильностью антибиотика.

Полученные результаты исследования могут быть учтены на практике при подборе антибиотика и режима его дозирования в ходе терапии соответствующими цефалоспоридами, а также при разработке новых форм лекарственных препаратов, обладающих высокой антибактериальной эффективностью на фоне низкой цитотоксичности для человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors state that there is no external funding for the study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Зырянов С.К., Бутранова О.И.** Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов. *Кач. клин. практика.* 2019. Вып. 1. С. 97-113.
2. **Омарова С.М., Багандова Д.Ш., Саидова П.С.** Изучение чувствительности к антибиотикам условно-патогенной микробиоты, выделенной у женщин с хламидийной микст инфекцией. *Ур. мед. журн.* 2020. Вып. 11 (194). С. 112-116. DOI: 10.25694/URMJ.2020.11.29.
3. **Омарова С.О., Исаева Р.И., Саидова П.С., Акаева Ф.С., Багандова Д.Ш.** Анализ этиологической структуры и антибиотикочувствительности возбудителей инфекции дыхательных путей, выделенных в г. Махачкала. *Ур. мед. журн.* 2019. Вып. 3. С. 101-103. DOI:10.25694/URMJ.2019.03.31.
4. **Курбанова Д.И., Косимхожиев М.И.** Клинический опыт применения цефалоспоринов V поколения. *Экономика и социум.* 2023. Вып. 6-2 (109). С. 820-823.
5. **Shah S., Barton G., Fischer A.** Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J. Intens. Care Soc.* 2015. V. 16. N 2. P. 147-153. DOI: 10.1177/1751143714564816.
6. **Постников С.С.** Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2008. Т. 87. Вып. 2. С. 21.
7. **Hughes J.D.** Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. N 17. P. 4872-4875. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.07.071.
8. **Hodges G.** A comparison of log Kow (n-octanol-water partition coefficient) values for non-ionic, anionic, cationic and amphoteric surfactants determined using predictions and experimental methods. *Env. Sci. Eur.* 2019. V. 31. N 1. P. 1-18. DOI: 10.1186/s12302-018-0176-7.

REFERENCES

1. **Zyryanov S.K., Butranova O.I.** Modern approaches to the rational choice of antibiotics for the treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kach. Klin. Praktika.* 2019. N 1. P. 97-113 (in Russian).
2. **Omarova S.M., Bagandova D.SH., Saidova P.S.** Study of antibiotic sensitivity of opportunistic microbiota isolated from women with mixed chlamydial infection. *U. Med. Zhurn.* 2020. V. 194. N 11. P. 112-116 (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2020.11.29.
3. **Omarova S.M., Isaeva R.I., Saidova P.S., Akaeva F.S., Bagandova D.S.** Analysis of the etiological structure and antibiotic sensitivity of pathogens to infection of respiratory tract determined in Makhachkala. *U. Med. Zhurn.* 2019. N 3. P. 101-103 (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2019.03.31.
4. **Kurbanova D.I., Kosimkhozhiev M.I.** Clinical experience with the fifth-generation cephalosporin Zinforo. *Ekonomika Sotsium.* 2023. V. 6. N 2. P. 820-823 (in Russian).
5. **Shah S., Barton G., Fischer A.** Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J. Intens. Care Soc.* 2015. V. 16. N 2. P. 147-153. DOI: 10.1177/1751143714564816.
6. **Postnikov S.S.** The toxic effects of antibiotics. *Pediatrics. Zhurn. im. G.N. Speranskogo.* 2008. 87 (2). P. 21 (in Russian).
7. **Hughes J.D.** Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. N 17. P. 4872-4875. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.07.071.
8. **Hodges G.** A comparison of log Kow (n-octanol-water partition coefficient) values for non-ionic, anionic, cationic and amphoteric surfactants determined using predictions and experimental methods. *Env. Sci. Eur.* 2019. V. 31. N 1. P. 1-18. DOI: 10.1186/s12302-018-0176-7.

9. **Leo A., Hansch C., Elkins D.** Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* 1971. V. 71. N 6. P. 525-616. DOI: 10.1021/cr60274a001.
10. **Лутфуллина Г.Г., Фатхутдинова А.А.** Синтез и исследование свойств неионогенного поверхностно-активного вещества на основе жирных кислот кукурузного масла и диэтаноламина. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 11. С. 20-26. DOI: 10.6060/ivkkt.20226511.6640.
11. **Brown P.** Influence of lipophilicity on the antibacterial activity of polymyxin derivatives and on their ability to act as potentiators of rifampicin. *ACS Infect. Dis.* 2021. V. 7. N 4. P. 894-905. DOI: 10.1021/acinfecdis.0c00917.
12. **Kolarič A.** A Fine-Tuned Lipophilicity/Hydrophilicity Ratio Governs Antibacterial Potency and Selectivity of Bifurcated Halogen Bond-Forming NBTIs. *Antibiotics.* 2021. V. 10. N 7. P. 862. DOI: 10.3390/antibiotics10070862.
13. **Иванцова Н.Л.** Миноциклин: клинико-фармакологические аспекты антибиотикотерапии у пациентов с угревой сыпью. *Крым. терапевт. журн.* 2022. Вып. 4. С. 42-45.
14. **Петровский Ф.И., Княжеская Н.П.** Будесонид в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей. *Практ. пульмонология.* 2007. Вып. 2. С. 43-46.
15. **Олина А.А., Карпунина Т.И., Машуров М.Г.** Особенности фармакокинетических свойств антимикотических препаратов и эффективность терапии вульвовагинального кандидоза. *Ур. мед. журн.* 2009. Вып. 3(57). С. 54-58.
16. **Козина О.Е., Викулова М.А.** Сорбционное взаимодействие полититаната калия с ионами кобальта (II). *Международн. науч.-иссл. журн.* 2022. Вып. 11 (125). С. 6. DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.85.
17. **Асламова В.С., Шалуц Л.В., Асламов А.А., Грабельных В.А.** Компьютерное моделирование закономерностей сорбции ионов тяжелых металлов серосодержащим модифицированным цеолитом. *Изв. вузов. Прикл. химия и биотехнология.* 2020. Т. 10. Вып. 4. С. 564-572. DOI: 10.21285/2227-2925-2020-10-4-564-572.
18. **Евдокимова Е.В., Панова Т.М., Юрьев Ю.Л.** Особенности структуры и свойств активных углей, полученных из осиновой древесины. *Деревообр. Пром-сть.* 2020. Вып. 2. С. 87-92.
19. **Чучкова Н.Н., Соловьев А.А., Канунникова О.М.** Влияние механоактивации креатина и креатинина на электрокинетическую активность клеток буккального эпителия и эритроцитов. *Ур. мед. журн.* 2018. Вып. 12 (167). С. 159-164. DOI: 10.25694/URMJ.2018.12.18.
20. **Финнеан Дж.** Биологические ультраструктуры. М.: Мир. 1970. 325 с.
21. **Rendal C., Kusk K.O., Trapp S.** Optimal choice of pH for toxicity and bioaccumulation studies of ionizing organic chemicals. *Env. Toxicol. Chem.* 2011. V. 30. N 11. P. 2395-2406. DOI: 10.1002/etc.641.
22. **Саласина Я.Ю., Дейнека В.И., Блинова И.П., Олейник Е.Ю., Дейнека Л.А., Макаревич С.Л.** Контроль селективности разделения 3-глюкозидов и 3,5-диглюкозидов антоцианидинов винограда: Определение антоцианов плодов виноградов, выращенных в Белгородской области. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 5. С. 72-79. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6784.
9. **Leo A., Hansch C., Elkins D.** Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* 1971. V. 71. N 6. P. 525-616. DOI: 10.1021/cr60274a001.
10. **Lutfullina G.G., Fatkhutdinova A.A.** Synthesis and study of the properties of a nonionogenic surfactant based on fatty acids of corn oil and diethanolamine. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2022. V. 65. N 11. P. 20-26 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226511.6640.
11. **Brown P.** Influence of lipophilicity on the antibacterial activity of polymyxin derivatives and on their ability to act as potentiators of rifampicin. *ACS Infect. Dis.* 2021. V. 7. N 4. P. 894-905. DOI: 10.1021/acinfecdis.0c00917.
12. **Kolarič A.** A Fine-Tuned Lipophilicity/Hydrophilicity Ratio Governs Antibacterial Potency and Selectivity of Bifurcated Halogen Bond-Forming NBTIs. *Antibiotics.* 2021. V. 10. N 7. P. 862. DOI: 10.3390/antibiotics10070862.
13. **Ivantsova N.L.** Minocycline: clinical and farmacological aspects of antibiotic therapy in patients with acne. *Krym. Terap. Zhurn.* 2022. N 4. P. 42-45 (in Russian).
14. **Petrovskii F.I., Knyazhetskaya N.P.** Budesonide in the treatment of allergic respiratory diseases. *Prakt. Pul'monologiya.* 2007. N 2. P. 43-46 (in Russian).
15. **Olina A.A., Karpunina T.I., Mashurov M.G.** The peculiarities of pharmacokinetic characteristics of antifungal drugs and efficacy of therapy of vulvovaginal candidosis. *Ur. Med. Zhurn.* 2009. V. 57. N 3. P. 54-58 (in Russian).
16. **Kozina O.E., Vikulova M.A.** Sorptive interaction of potassium polititanate with cobalt(II) ions. *Mezhdunar. Nauch.-Issl. Zhurn.* 2022. V. 11. N 125. P. 6 (in Russian). DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.85.
17. **Aslamova V.S., Shalunts L.V., Aslamov A.A., Grabel'nykh V.A.** Computer simulation of the sorption of heavy metal ions by a sulphur-containing modified zeolite. *Izv. Vuzov. Prikl. Khim. Biotekhnol.* 2020. V. 10. N 4. P. 564-572 (in Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2020-10-4-564-572.
18. **Evdokimova E.V., Panova T.M., Yur'ev Yu.L.** Features of the structure and properties of active coals obtained from aspen. *Derevoobr. Prom-st'.* 2020. N 2. P. 87-92 (in Russian).
19. **Chuckova N.N., Soloviev A.A., Kanunnikova O.M.** The influence of mechanical activation of creatine and creatinine on the electrokinetic activity of buccal epithelial cells and erythrocytes. *Ur. Med. Zhurn.* 2018. N 12 (167). P. 159-164 (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2018.12.18.
20. **Finean J.** *Biologicheskieu'ltrastruktury.* M.: Mir. 1970. 325 p. (in Russian).
21. **Rendal C., Kusk K.O., Trapp S.** Optimal choice of pH for toxicity and bioaccumulation studies of ionizing organic chemicals. *Env. Toxicol. Chem.* 2011. V. 30. N 11. P. 2395-2406. DOI: 10.1002/etc.641.
22. **Salasina Ya.Yu., Deineka V.I., Blinova I.P., Oleynits E.Yu., Deineka L.A., Makarevich S.L.** Control of the selectivity of the separation of grape Anthocyanidin 3-glycosides and 3,5-diglycosides: determination of anthocyanins in grape fruit grown in the Belgorod region. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2023. V. 66. N 5. P. 72-79 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6784.

Поступила в редакцию 21.11.2023

Принята к опубликованию 23.01.2024

Received 21.11.2023

Accepted 23.01.2024