

УДК 547.458:546.33:541.8

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БЫСТРОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АЛЬГИНАТА НАТРИЯВ.В. Ковалев¹, Р.Ю. Хотимченко^{1,2}, Е.А. Подкорытова¹, Е.В. Хожаенко^{1,2}

¹ Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), ² Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8)

Ключевые слова: альгинаты, растворимость, скорость растворения.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR QUICK-DISSOLVING FORM OF SODIUM ALGINATEV.V. Kovalev¹, R.Yu. Khotimchenko^{1,2}, E.A. Podkorytova¹, E.V. Khozhaenko^{1,2}

¹ Institute of Marine Biology named after A.V. Zhirmunskiy FEB RAS (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russian Federation),

² School of Biomedicine of Far Eastern Federal University, (8 Sukhanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Background. Brown algae polysaccharides – are the alginates widely used in food and pharmaceutical industries as health promoting medicines in case of poisoning with heavy metals salts and radionuclides. A significant shortcoming of the alginates is their poor solubility. The purpose of research is development of a method enhancing the sodium alginate solubility based on a transferring the part of uronic acids residues in the alginate molecule to the calcium salts form.

Methods. The article covers the influence of calcium content on the alginate solubility. The researchers formed sorption isotherm of calcium ions by sodium alginate in the environment of 50 % ethanol and obtained the alginate samples containing from 0.2 to 6.82 % of calcium. Also they studied the hydrogels properties of the obtained samples of calcium alginate.

Results. It was found that in the case of calcium content in the alginate less than 4.44 % a partial dissolution of the alginate gel starts, while calcium content less than 0.8 % promotes a complete dissolution. There have been also an estimation of dissolution rate for various alginate samples. Calcium alginate samples containing 0.2–0.8 % of calcium showed a higher rate of dissolution by 6.2–13.4 times than the original sodium alginate.

Conclusions. Technology for producing incomplete calcium salts of alginates may be a new and very efficient approach to the problem of their solubility and, therefore, improvement of consumer properties.

Keywords: alginates, solubility, dissolution rate.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 2, p. 88–92.

Альгинаты представляют собой природные высокомолекулярные полисахариды, получаемые из бурых водорослей. По химической структуре альгинаты являются солью альгиновой кислоты, которая, в свою очередь, состоит из D-маннуриновой и L-гулуриновой кислот. Соли альгиновой кислоты, образованные одновалентными катионами (натрий, калий, аммоний и др.) растворимы в воде, соли альгиновой кислоты, образованные поливалентными катионами (кальций, железо, медь и др.) в воде нерастворимы [8, 11]. Характерной особенностью первых является способность образовывать вязкие растворы, благодаря чему они широко используются в различных отраслях промышленности в качестве эффективных загустителей. Альгинаты также служат источниками пищевых волокон

для диетических продуктов. Их способность образовывать прочные нерастворимые комплексы с ионами поливалентных металлов позволяет рассматривать альгинаты наряду с другими кислыми полисахаридами как перспективные природные сорбенты, которые могут найти широкое применение в качестве лечебно-профилактических средств при отравлениях солями тяжелых металлов и радионуклидами [1, 2, 8–10].

Следует отметить, что в настоящее время антропогенное радиоактивное загрязнение окружающей среды приобрело глобальный характер с отчетливой тенденцией к повышению [15]. Основными источниками радиоактивной нагрузки являются испытания ядерного оружия и выбросы предприятий атомной промышленности и энергетики [7, 13]. Большую опасность представляют возможные военные конфликты с применением ядерного оружия, аварии на объектах атомной энергетики, несоблюдение мер предосторожности на различных стадиях обращения с радиоактивными отходами, а также последствия террористических атак на ядерные реакторы и хранилища радиоактивных отходов [3, 14]. Во всех перечисленных случаях в атмосферу, почву и водоемы могут поступать как отдельные радионуклиды, так и сложные смеси продуктов ядерного деления урана и плутония, состоящие более чем из 200 радиоизотопов. Попадая в окружающую среду, продукты ядерного деления становятся источником внешнего облучения, а поступая в живые организмы – и внутреннего γ - и β -облучения [4]. Способность выводить радиоактивный стронций и цезий из организма человека и животных в свое время была продемонстрирована для альгиновой кислоты и ее натриевой и кальциевой солей [5, 6].

Общим существенным недостатком альгинатов, выпускаемых в настоящее время промышленностью, является их низкая растворимость в воде. Это связано, в первую очередь, со склонностью частиц порошка к интенсивному взаимному слипанию в водной среде с образованием труднорастворимых агломератов. По этой причине процесс приготовления водных растворов альгинатов требует существенных затрат времени и усилий, что делает проблематичным создание быстрорастворимых пищевых и фармацевтических композиций на их основе.

Цель данного исследования – разработка метода получения быстрорастворимой формы альгината натрия, основанного на переводе определенной части остатков урановых кислот в молекулу альгината в форму кальциевых солей. Для этого были получены образцы

Подкорытова Елена Алексеевна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии Института биологии моря ДВО РАН; e-mail: eapodkorytova@mail.ru

натрий-кальциевых солей альгината различного состава, исследованы свойства их гелей и проведена сравнительная оценка скорости растворения образцов.

Материал и методы. В качестве исходного образца был использован альгинат натрия А 2033 (Sigma, США). Образцы альгината кальция с различным содержанием кальция получали из альгината натрия реакцией ионного обмена в неводной среде. Для этого 5 г альгината натрия суспендировали в 20 мл 50 % этанола. Затем при постоянном перемешивании в суспензию постепенно, порциями по 0,5–1 мл вводили рассчитанное количество хлористого кальция в виде 1,0М раствора в 50 % этаноле. Общий объем смеси доводили до 50 мл добавлением 50 % этанола и смесь перемешивали еще 20 мин. Затем осадок альгината кальция отделяли путем фильтрования смеси через стеклянный фильтр № 2 под вакуумом. Полученный осадок промывали на фильтре 30 мл 50 % этанола, затем 15 мл 95 % этанола и сушили при температуре 80 °С до постоянной массы. Сухой порошок альгината кальция измельчали и просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм; содержание кальция в нем контролировали комплексонометрическим методом.

Массовую долю альгиновых кислот в альгинате натрия и альгинате кальция определяли титриметрически. Для этого навеску альгината массой 0,1 г суспендировали в центрифужной пробирке емкостью 15 мл с 10 мл 0,5М соляной кислоты в течение 10 мин., затем центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. Жидкую фазу сливали, а образовавшийся осадок альгиновой кислоты повторно обрабатывали 0,5М соляной кислотой. Всего выполняли четыре обработки. Затем осадок промывали аналогичным образом дистиллированной водой – 4 раза и 50 % этанолом – 3 раза. Промытый осадок количественно переносили в емкость для титрования, заливали 20 мл воды и титровали 0,1М раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора – фенолфталеина.

Массовую долю альгиновых кислот (X_1) в процентах вычисляли по формуле:

$$X_1 = \frac{V \times 0,0176 \times 100}{m},$$

где: V – объем 0,1М раствора гидроксида натрия, пошедший на титрование, мл; m – масса навески альгината, г; 0,0176 – количество альгиновых кислот, эквивалентное 1 мл 0,1М раствора гидроксида натрия, г.

Концентрацию альгината в растворе определяли спектрофотометрически по интенсивности окраски комплекса, образованного альгиновыми кислотами с м-гидроксидифенилом [12]. Перед определением раствор альгината разводили таким образом, чтобы концентрация альгиновых кислот находилась в пределах 2,5–100 мкг/мл. Для построения калибровочного графика использовали образец альгината натрия с предварительно установленным содержанием альгиновых кислот. Концентрацию кальция в растворе определяли

комплексонометрически, используя в качестве металлоиндикатора кальцион. Перед проведением анализа рН исследуемого раствора доводили до значения 11–13 с помощью 1М раствора гидроксида натрия.

Для определения массовой доли кальция в альгинате кальция предварительно проводили его экстракцию из образца с помощью раствора кислоты. Для этого 0,1–0,2 г образца суспендировали с 10 мл 0,5М соляной кислоты в течение 10 мин., затем центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. и сливали жидкую фазу. Таким образом образец экстрагировали четыре раза. В полученной жидкой фазе определяли концентрацию кальция комплексонометрическим методом. Для определения объема геля альгината кальция навеску образца массой 0,5 г суспендировали в градуированной центрифужной пробирке емкостью 60 мл с 50 мл дистиллированной воды и перемешивали на роторном смесителе в течение суток на скорости 2 об./мин. Затем набухший гель центрифугировали при 1000g в течение 30 мин. и измеряли его конечный объем. Для частично растворимых образцов альгината кальция также определялась массовая доля нерастворившегося геля – в процентах к массе исходного образца.

Скорость растворения образцов оценивали по изменению концентрации альгината в растворе за определенные промежутки времени. Для этого навеску образца массой 0,5 г высыпали в стакан, содержащий 200 мл дистиллированной воды, находящейся при постоянном перемешивании, и одновременно включали секундомер. Температуру воды и скорость перемешивания (обороты магнитной мешалки) поддерживали одинаковыми для всех образцов. Через определенные промежутки времени проводили отбор проб жидкой фазы в количестве 0,5 мл. Для предупреждения попадания в пробу частиц нерастворившегося альгината наконечники дозатора были снабжены фильтрами из стекловолна. Во взятых пробах концентрацию альгината определяли спектрофотометрическим методом и по полученным данным строили график растворимости образца. Скорость растворения различных образцов альгината сравнивали по времени, которое требовалось для растворения 80 % образца.

Результаты исследования. На первом этапе работы исследовалось взаимодействие ионов кальция с альгинатом натрия в среде 50 % этанола. Использование неводной среды позволяло проводить реакцию ионного обмена непосредственно с порошком альгината натрия без изменения его агрегатного состояния. Количество вводимого в реакцию кальция составляло от 0,2 до 16 % от массы альгината. Сорбционное взаимодействие альгината с кальцием оценивалось по количеству связанного кальция и кальция, оставшегося в жидкой фазе. С увеличением количества введенного в реакцию кальция прочность его связывания альгинатом уменьшалась, что отражалось увеличением

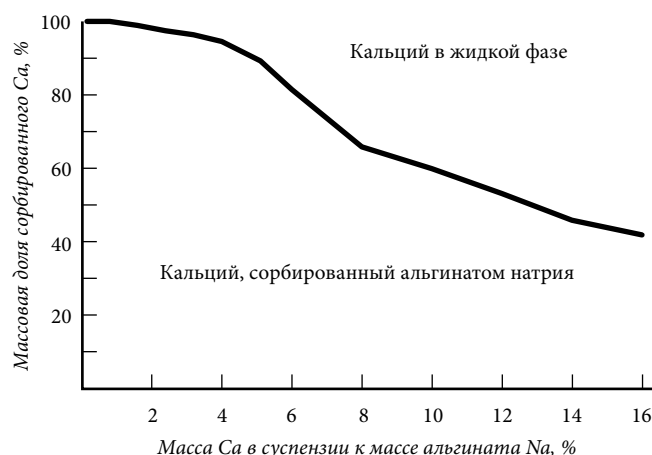


Рис. 1. Изотерма сорбции кальция альгинатом натрия:

среда – 50 % этанол, концентрация альгината натрия в суспензии – 10 %, конечный объем суспензии – 50 мл, хлорид кальция добавлялся к суспензии в виде 1,0М раствора в 50 % этаноле.

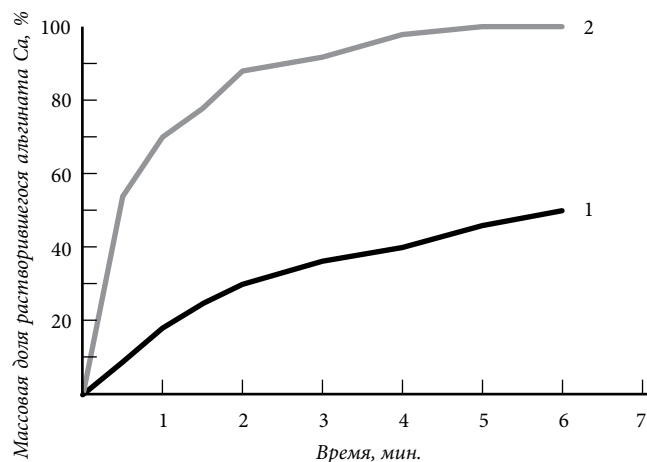


Рис. 3. Динамика растворения образцов альгината:

0,5 г образца на 200 мл воды; 1 – альгинат натрия, 2 – альгинат кальция (0,8 % кальция).

содержания кальция в жидкой фазе. При содержании в суспензии 0,2–0,8 % (по отношению к массе альгината натрия) кальций практически полностью связывался альгинатом. При увеличении содержания кальция до 1,6–3,2 % его сорбция альгинатом оставалась достаточно высокой – 97–98,7 %. При дальнейшем увеличении содержания кальция его сорбция альгинатом начинала существенно снижаться, что могло быть обусловлено насыщением центров связывания в молекулах альгината (рис.1).

В ходе первого этапа работы было получено 14 образцов альгината с различным содержанием кальция – от 0,2 до 6,82 %. На следующем этапе работы исследовались свойства гидрогелей альгинатов, содержащих различное количество кальция. Способность геля к набуханию в водной среде заметно увеличивалась по мере снижения содержания в нем кальция. Так, при снижении массовой доли кальция в 1,5 раза – с 6,68 до 4,44 % удельный объем геля альгината увеличивается в 4,3 раза – с 10,2 до 43,6 мл/г. При дальнейшем снижении содержания кальция (ниже 4,44 %) визуально

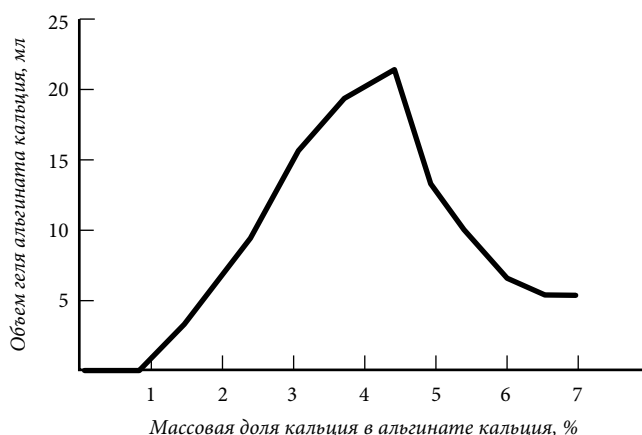


Рис. 2. Объем равновесного водного геля альгината кальция (масса альгината – 0,5 г).

наблюдаемый объем геля начинал постепенно уменьшаться. Это обуславливалось переходом части альгината в раствор, что подтверждалось соответствующим увеличением содержания уоновых кислот в жидкой фазе. При снижении содержания кальция до 0,8 % альгинат растворялся полностью. При этом было отмечено, что образцы растворимого альгината кальция, содержавшие 0,2–0,8 % кальция, растворялись существенно быстрее образца исходного альгината натрия. Наблюдаемая разница в скорости растворения указанных образцов была обусловлена, в первую очередь, определенными отличиями в характере процесса растворения. При растворении образца исходного альгината натрия его частицы проявляли склонность к интенсивному взаимному слипанию с образованием объемных конгломератов, на растворение которых требовалось значительное время. Растворение же образцов альгината кальция протекало без существенной агломерации частиц, что позволяло гранулам альгината более равномерно распределяться по объему раствора и таким образом ускоряло их растворение. Наименьшая способность к агломерации была отмечена у образцов альгината, содержащего 0,8 % кальция (рис. 2).

Для объективного сравнения растворимости различных образцов проводили оценку скорости их растворения в стандартных условиях. В начале строили графики растворимости по времени, а затем определяли по ним время, необходимое для растворения 80 % образца. Данный подход позволял уменьшить погрешность определений, так как наибольший разброс экспериментальных данных по растворимости альгинатов наблюдался в начале и в конце процесса растворения. На рис. 3 в качестве примера приведены графики растворимости образца исходного альгината натрия (начальный участок графика) и образца альгината кальция, содержавшего 0,8 % кальция. Данные графики отражали существенную разницу в скоростях растворения указанных образцов, а также показывали, что полное растворение образца альгината кальция достигалось всего за 5 мин.

Таблица

Растворимость образцов альгината

№ образца	Массовая доля Са, %	Время р-рения 80 % образца, мин.	Относительная скорость р-рения, ед.	Массовая доля нерастворимого альгината Са, %
1	0	21,4	1,0	–
2	0,2	3,45	6,2	–
3	0,4	2,28	9,4	–
4	0,8	1,60	13,4	–
5	1,58	1,43	15,0	5,6

Скорость растворения всех образцов альгината кальция существенно превышала скорость растворения исходного альгината натрия. При этом она находилась в прямой зависимости от содержания в них кальция. Лучшие показатели растворимости демонстрировали образцы № 4 и 5 (частично растворимый), содержавшие 0,8 и 1,58 % кальция (табл.).

Обсуждение полученных данных. Как отмечалось выше, одной из основных причин плохой растворимости гидроколлоидов и, в том числе альгинатов, является высокая взаимная адгезия их частиц в водной среде, приводящая к образованию агломератов. Дальнейшее растворение таких агломератов тормозится из-за медленной диффузии молекул воды внутри их гелеобразной структуры. Именно подавление или ослабление адгезии между частицами полимера может быть основной причиной влияния ионов кальция на его растворимость. Механизм данного явления, возможно, заключается в образовании кальций-альгинатных комплексов с особой структурой. В настоящее время строение этих комплексов достаточно хорошо изучено. Считается, что они образованы определенными, довольно протяженными участками молекул альгината, состоящими в основном из остатков L-гулуруновой кислоты. Данные участки прочно связаны между собой через ионы кальция с образованием плотной (так называемой egg-box) молекулярной упаковки [11]. При наличии достаточного количества ионов кальция количество и прочность таких молекулярных комплексов остаются высокими, а альгинат кальция – нерастворимым. По мере уменьшения содержания ионов кальция в альгинате количество комплексов и их прочность постепенно снижаются, и структура геля становится менее плотной. Это наглядно продемонстрировано на графике зависимости объема геля альгината от содержания в нем кальция (рис. 2), где одновременно с уменьшением содержания кальция наблюдалось увеличение объема геля, а затем и его растворение. В определенный момент (для данного образца альгината – при содержании кальция 0,8 %) количество кальция становилось недостаточным для удержания молекул вместе, межмолекулярные комплексы разрушались, и молекулы альгината переходили в раствор. Однако для разрушения даже таких непрочных комплексов может потребоваться определенное время, в течение которого

альгинат кальция будет проявлять свойства нерастворимого соединения. Если за это время его частицы успеют распределиться по объему растворителя, то можно будет избежать их агломерации. Вышеописанный процесс может быть одним из возможных механизмов влияния малых количеств кальция на растворимость альгината через образование неустойчивых молекулярных комплексов. Реальность образования таких комплексов косвенно подтверждается графиком изотермы сорбции (рис. 1), на котором наблюдалось полное (т.е., достаточно прочное) связывание малых количеств кальция альгинатом на начальном участке изотермы.

Улучшение растворимости природных высокомолекулярных гидроколлоидов является достаточно важной проблемой для тех областей промышленности, где они активно используются. Технология получения неполных кальциевых солей альгинатов может представлять собой новый и достаточно эффективный подход к решению проблемы их растворимости и, соответственно, улучшению потребительских свойств.

Работа поддержана Министерством образования и науки РФ, код проекта 413.

Литература

1. Хасина Э.И., Требухов Е.Е., Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В. Средство, обладающее адаптогенной активностью, и композиция на его основе. Патент на изобретение: RU 2129010.
2. Хотимченко Ю.С., Хасина Э.И., Ковалев В.В. [и др.]. Эффективность пищевых некрахмальных полисахаридов при экспериментальном токсическом гепатите // Вопросы питания. 2000. Т. 69, № 1–2. С. 22–26.
3. Flidner T.M. Nuclear terrorism: the role of hematology in coping with its health consequences // Current Opinion in Hematology. 2006. Vol. 13, No. 6. P. 436–444.
4. Harrison J. Biokinetic and dosimetric modelling in the estimation of radiation risks from internal emitters // Journal of Radiological Protection. 2009. Vol. 29, No. 2A. P. A81–A105.
5. Hollriegel V., Rohmuss M., Oeh U., Roth P. Strontium biokinetics in humans: influence of alginate on the uptake of ingested strontium // Health Physics. 2004. Vol. 86, No. 2. P. 193–196.
6. Idota Y., Harada H., Tomono T. [et al.]. Alginate enhances excretion and reduces absorption of strontium and cesium in rats // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2013. Vol. 36, No. 3. P. 485–491.
7. Imanaka T., Fukutani S., Yamamoto M. [et al.]. Width and center-axis location of the radioactive plume that passed over Dolon and nearby villages on the occasion of the first USSR A-bomb test in 1949 // Journal of Radiation Research. 2005. Vol. 46, No. 4. P. 395–399.
8. Khotimchenko M., Kovalev V., Khotimchenko Y. Comparative equilibrium studies of sorption of Pb(II) ions by sodium and calcium alginate // Journal of Environmental Sciences. 2008. Vol. 20, No. 7. P. 827–831.
9. Khotimchenko M., Sergushenko I., Khotimchenko Y. Lead absorption and excretion in rats given insoluble salts of pectin and alginate // International Journal of Toxicology. 2006. Vol. 25, No. 3. P. 195–203.
10. Khotimchenko M., Sergushenko I., Khotimchenko Y. The effects of low-esterified pectin on lead-induced thyroid injury in rats // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2004. Vol. 17, No. 2. P. 67–71.

11. Plazinski W. Molecular basis of calcium binding by polygluturonate chains. Revising the egg-box model // Journal of Computational Chemistry. 2011. Vol. 32, No. 14. P. 2988–2995.
12. Ricochon G., Elfassy A., Pages X. [et al.]. Correlation between the release of sugars and uronic acid and free oil recovery following enzymatic digestion of oil seed cell walls // Bioresource Technology. 2011. Vol. 102, No. 20. P. 9599–9604.
13. Sakaguchi A., Yamamoto M., Hoshi M. [et al.]. Radiological situation in the vicinity of Semipalatinsk nuclear test site: Doton, Mostik, Cheremushka and Budene settlements // Journal of Radiation Research. 2006. Vol. 47. P. 101–116.
14. Scherthan H., Abend M., Muller K. [et al.]. Radiation-induced late effects in two affected individuals of the Lilo radiation accident // Radiation Research. 2007. Vol. 167, No. 5. P. 615–623.
15. Stram D.O., Kopecky K.J. Power and uncertainty analysis of epidemiological studies of radiation-related disease risk in which dose estimates are based on a complex dosimetry system: some observations // Radiation Research. 2003. Vol. 160, No. 4. P. 408–417.

Поступила в редакцию 26.03.2014.

Разработка технологии быстрорастворимой формы альгината натрия

В.В. Ковалев¹, Р.Ю. Хотимченко^{1,2}, Е.А. Подкорытова¹, Е.В. Хожаенко^{1,2}

¹ Институт биологии моря ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), ² Дальневосточный федеральный университет (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8)

Резюме. Исследовалось влияние кальция на растворимость альгината. Построена изотерма сорбции ионов кальция альгинатом натрия в среде 50 % этанола и получены образцы альгината, содержащие от 0,2 до 6,82 % кальция. Исследованы свойства гидрогелей полученных образцов альгината. Установлено, что при содержании кальция в альгинате менее 4,44 % начинается частичное растворение альгинатного геля, а при содержании кальция менее 0,8 % происходит его полное растворение. Проведена оценка скорости растворения различных образцов альгината. Образцы, содержащие 0,2–0,8 % кальция демонстрировали в 6,2–13,4 раза более высокую скорость растворения, чем исходный альгинат натрия. Дана оценка механизма влияния малых количеств кальция на растворимость альгината.

Ключевые слова: альгинаты, растворимость, скорость растворения.

УДК 614.254:615.281.07

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВРАЧИ О СТАНДАРТИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.И. Гайнуллина, Т.В. Владыкина

Дальневосточный федеральный университет (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8)

Ключевые слова: анкетирование, федеральные и региональные стандарты, антибактериальные препараты, качество медицинской помощи.

THE PRACTICAL MEDICAL DOCTORS ABOUT STANDARDIZATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY

Y.I. Gaynullina, T.V. Vladykina

Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Background. Health care reform in Russia is mostly under the control of the bureaucratic model, through the implementation of standards. Thus, according to Art. 79 of the Federal Law of 2011.11.21 No. 323-FL «About the bases of public health protection in the Russian Federation», implementation of medical activities in accordance with the standards is mandatory.

Methods. The article includes anonymous survey by 539 doctors working in medical organizations of the Primorsky Territory, where the federal standards are being introduced for antibacterial therapy.

Results. Only 48.1±2.2 % of the respondents have given a positive assessment to the federal standards. In favor of improving them there were 42.3±2.1 % of doctors.

Conclusions. The most important constituents of quality assurance system for using antimicrobials are: the availability of regional clinical guidelines or algorithms for antibacterial therapy; availability of clinical pharmacology service with administrative powers; availability of holistic regulatory framework aimed towards rationalization of the use of antibacterial medicines.

Keywords: survey, federal and regional standards, antimicrobials, medical care quality.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 2, p. 92–94.

Гайнуллина Юлия Игоревна – д-р мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины ДВФУ; e-mail: gaynullina.yi@dvfu.ru

Реализация стратегии реформирования систем здравоохранения, предложенная ВОЗ, должна основываться не только на необходимости достижения конечной цели, но и на понимании того, как можно преодолеть различные препятствия на пути к ней [5]. Данное положение основывается на теории управления качеством, У.Э. Деминга [13]. В настоящее время известны три модели управления качеством в медицине: профессиональная, бюрократическая, индустриальная. В рамках профессиональной модели качество зависит исключительно от врача-профессионала (при наличии необходимых условий для работы). В основе бюрократической модели лежит стандартизация медицинских услуг с последующей экспертизой конечного результата. Индустриальная модель представляет позиции современного менеджмента в рамках реализации технологий непрерывного управления качеством [7].

Реформирование здравоохранения в России идет в основном в рамках бюрократической модели управления, через внедрение стандартов. Так, согласно ст. 79 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ведение медицинской деятельности в соответствии со стандартами является обязательным [11].

Не отрицая необходимости стандартизации, заметим, что антибактериальные препараты – особая группа лекарственных средств, нуждающихся