



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№57/2021

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.1

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 24 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
- Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
- Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
- Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
- Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
- Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
- Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
- Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
- Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
- Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
- Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
- Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
- Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
- Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
- Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
- Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
- Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
- Chan Jiang (Peking University, China) and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>

CONTENT

AGRICULTURAL SCIENCES

Rudas L., Torbanyuk M.

COMBINING ABILITY AND GENETIC CONTROL OF THE
NUMBER OF FRUITS PER PLANT OF HIGH-LYCOPENE
TOMATO IN THE SYSTEM OF DIALLEL CROSSES 3

MATHEMATICAL SCIENCES

Kataeva L.

SUBJECTIVE PERCEPTION OF THE SAFETY WITH USING
INTELLIGENT AUTOMATED RAILWAY SYSTEMS BY THE
POPULATION 10

MEDICAL SCIENCES

Belov O.

SOME FEATURES OF PSYCHOPATHOLOGICAL
SYMPTOMS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE
DISORDERS IN MODERN STAGE 13

Kovalenko T., Syrotnykov D., Shtaniuk Ye.

GENERAL THERAPY FOR SURGICAL WOUND
INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS. EFFECT OF B-LACTAM
ANTIBIOTICS ON METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 16

Khabibyanov R., Maleev M.

SYSTEM OF PROVIDING MEDICAL CARE FOR VICTIMS
WITH PELVIC RING INJURIES AND HOSPITAL
FRACTURES IN THE REGION (REPUBLIC OF
TATARSTAN) 19

Skvortsov A., Andreev P., Kuznetsova R.

CLASSIFICATION OF ORTHOPEDIC COMPLICATIONS OF
ACUTE METAEPIPHYSEAL OSTEOMYELITIS OF THE HIP
JOINT IN CHILDREN 30

Skvortsov A., Andreev P., Kuznetsova R.

SURGICAL TREATMENT OF ORTHOPEDIC
CONSEQUENCES OF ACUTE HEMATOGENOUS
METAEPIPHYSEAL OSTEOMYELITIS
OF THE HIP JOINT WITH A DEFECT
OF THE HEAD AND NECK OF THE HIP 33

PHARMACEUTICS

Kutovaya O., Kovalevska I.,

Sahaidak-Nikitiuk R.

DETERMINATION OF REGRESSION EQUATIONS BASED
ON THE GENERALIZED SEPARATE INFLUENCE OF
FACTORS IN PHARMACEUTICAL RESEARCH 39

Moskalenko A., Popova N.

FLAVONOIDS COMPOSITION AND ANTIBACTERIAL
PROPERTIES OF IMMORTELE'S HERB AND FLOWERS
EXTRACTS 43

Zhukovina O.,

Sahaidak-Nikitiuk R., Gretska G.

MEASURES TO PREVENT THE SPREAD OF THE
INFECTION IN HEALTHCARE FACILITIES 49

TECHNICAL SCIENCES

Egorova E., Dorcas Y.

THE SEVERE IMPACT OF COVID-19 ON THE PIPELINE
SECTORS OF SOUTH AFRICA OFFSHORE OIL AND GAS
EXPLORATION IN SOUTH AFRICA 53

Krupko I., Ivanenko O., Yermakova S.

SUBSTANTIVE PROVISIONS OF IMPROVEMENT OF
METHODS OF CALCULATION OF LOADS ON CARRYING
AND PROPELLING DEVICES OF LIFTING AND
TRANSPORT MACHINES 54

Kotsyuba V., Zahorianskyi V.,

Kuzev I., Kipin M., Bozhyk D.

METHOD FOR CALCULATION AND SELECTION OF
OPTIMAL MODES OF THE EXPLOSION CLADING OF
FLAT COMPOSITIONS 59

Rastegaev E.

ENSURING PRODUCTION ADAPTABILITY IN THE
CONDITIONS OF SERIAL PRODUCTION 66

PHARMACEUTICS

DETERMINATION OF REGRESSION EQUATIONS BASED ON THE GENERALIZED SEPARATE INFLUENCE OF FACTORS IN PHARMACEUTICAL RESEARCH

Kutovaya O.,

Candidate of Engineering Sciences (PhD), assoc. professor, NUPh, Kharkiv

Kovalevska I.,

Doctor of Pharmaceutical Sciences, assoc. professor, NUPh, Kharkiv

Sahaidak-Nikitiuk R.

Doctor of Pharmaceutical Sciences., professor, NUPh, Kharkiv

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРАВНЕНИЙ РЕГРЕССИИ НА ОСНОВЕ ОБОБЩЕННОГО РАЗДЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Кутова О.,

к.т.н., доцент, НФаУ, г. Харьков

Ковалевская И.,

д.т.н., доцент, НФаУ, г. Харьков

Сагайдак-Никитюк Р.

д.т.н., профессор, НФаУ, г. Харьков

Abstract

This work aims to develop a methodological approach to establishing a mathematical description based on a planned experiment and regression analysis for pharmaceutical studies with quantitative factors. The objects of regression studies in pharmacy in most cases are multifactorial dependencies obtained in order to identify optimal solutions - to determine the optimal composition of the dosage form, as well as the optimal parameters of the technological modes of its manufacture to ensure the necessary values of pharmacological and technological indicators that meet the requirements of the Pharmacopoeia. Mathematical processing of experimental dependences using modern computer software and applications, in particular, MS Excel and Mathcad, allows for technically quick and efficient establishing of regression equations and checking the adequacy of the obtained mathematical descriptions. In the course of regression analysis, based on the results of the planned experiment, some features in the processing of experimental data have been revealed. It was found that the minimum amount of information presented by experimental data at the boundaries of the factor space can be used both to confirm and to refute the assumption about the mechanism of factors influence on the objective function and, consequently, the type of mathematical model. The possibility of establishing a mathematical description of the effect of quantitative factors on target indicators based on regression analysis of their generalized separate effect on the pharmaco-technological characteristics of the developed dosage forms has been revealed.

Аннотация

Целью данной работы является разработка методического подхода к установлению математического описания на основе планируемого эксперимента и регрессионного анализа для фармацевтических исследований с количественными факторами. Объектами регрессионных исследований в фармации в большинстве случаев, являются многофакторные зависимости, полученные с целью установления оптимальных решений - определения оптимального состава лекарственной формы, а также оптимальных параметров технологических режимов её получения для обеспечения необходимых значений фармако-технологических показателей, соответствующих требованиям Фармакопеи. Математическая обработка экспериментальных зависимостей с использованием современных компьютерных программ и приложений, в частности, MS Excel и Mathcad, позволяет технически быстро и эффективно устанавливать уравнения регрессии и проверять адекватность полученных математических описаний. В ходе регрессионного анализа на основе результатов планируемого эксперимента были выявлены некоторые особенности при обработке экспериментальных данных. Выяснено, что минимальный объем информации, представленный опытными данными на границах факторного пространства, можно использовать как для подтверждения, так и для опровержения предположения о механизме влияния факторов на целевую функцию и, следовательно, вида математической модели. Выявлена возможность установления математического описания влияния количественных факторов на целевые показатели на основе регрессионного анализа их обобщенного раздельного влияния на фармако-технологические характеристики разрабатываемых лекарственных форм.

Keywords: planned experiment, quantitative factors, objective function, response surface, mathematical model, regression analysis.

Ключевые слова: планируемый эксперимент, количественные факторы, целевая функция, поверхность отклика, математическая модель, регрессионный анализ.

Введение. Фармацевтическая разработка предусматривает создание оптимальной лекарственной формы и технологии её получения. Достичь этих требований можно только за счет проведения многоплановых исследований, которые позволят осуществить научно обоснованное изучение качественных и количественных факторов.

Современные лекарственные препараты в своем большинстве являются композиционными системами, содержащие соответствующим образом подготовленные как лекарственные субстанции, так и вспомогательные вещества. Все эти вещества относятся, как и определенное количество технологических факторов (способы, методы, аппараты и др.) к качественным факторам. Кроме качественных факторов приходится изучать и большое количество количественных переменных: температуру, давление, значение pH среды, скорость и продолжительность технологического процесса, соотношение компонентов, количественный состав веществ, размер частиц порошков, дисперсность, растворимость, вязкость и др.

Многофакторность эксперимента является одной из специфических особенностей исследований при создании лекарственной формы.

Другой специфической особенностью проведения исследований в фармацевтической отрасли является одновременное обеспечение определенных требований к широкому спектру технологических показателей.

При проведении экспериментальных исследований с количественными факторами проводят статистическую обработку результатов опытов, получаемых, как правило, по установленным планам. Для решения вопросов оптимизации отдельных целевых показателей используют такой метод исследования как регрессионный анализ. Наиболее широкое применение для описания экспериментальных зависимостей нашли модели в виде алгебраических полиномов 1, 2 и 3-й степени. Полученные эмпирические уравнения позволяют глубоко и детально проводить анализ влияния технологических факторов на целевые показатели, определять значения факторов, обеспечивающих оптимальные величины целевых функций.

Учитывая возможности современных компьютерных технологий, математическая обработка экспериментальных данных с целью установления уравнений регрессии, не представляет собой сложности. Используя наиболее популярные компьютерные программы и приложения (MS Excel, Mathcad, Maple) можно технически быстро определить вид эмпирического уравнения и его коэффициенты, провести графическую интерпретацию и подтвердить адекватность математической модели.

Цель. В данной работе раскрывается методологический подход к установлению математического описания на основе регрессионных уравнений обобщенного раздельного влияния количественных факторов на целевой показатель на примере обработки экспериментальных данных, связанных с установлением состава таблеточной смеси.

Материалы и методы. Общеизвестным фактом является, то что задача фармацевтического

исследования определяет выбор факторов, фармако-технологических показателей и вида математической модели. Объектами регрессионного анализа в фармацевтической разработке становятся: количественный состав разрабатываемой лекарственной формы, а также технологические параметры ее приготовления.

При планировании эксперимента всегда исходят из достаточности информации внутри факторного пространства для описания механизма влияния переменных на целевые функции, опираясь на априорные данные или практический опыт. Если предполагается линейная модель с взаимодействием факторов, то достаточно плана эксперимента по типу n^2 , где n – число факторов. Если исследователь не уверен в таком виде математического описания, то прежде чем проводить дополнительные серии опытов на основных уровнях факторов, можно провести следующий анализ. Его суть заключается в том, что сначала весь массив данных можно рассматривать как функциональную зависимость какой-либо одной переменной. Затем проводится подобная операция для остальных. В итоге получаем систему зависимостей типа $Y_i = f(x_n)$. После перемножения уравнений системы друг на друга формируется среднегеометрическая итоговая функция вида:

$$Y_i(X) = [f(x_1) \cdot f(x_2) \cdot \dots \cdot f(x_n)]^{1/n}$$

которая предоставляет возможность проследить перекрестное влияние компонентов, т.е. все возможные уровни их взаимодействия [1].

В качестве функциональных зависимостей $f(x_n)$ используется набор элементарных функций, коэффициенты которых определяются по методу наименьших квадратов. Для каждой переменной x_n подбирают функциональную зависимость по значению коэффициента корреляции, т.е. из всего многообразия элементарных функций, которые могут описать изменение целевой функции $Y_i = f(x_n)$, выбирается та функциональная зависимость, у которой коэффициент корреляции наибольший.

Для более точного описания проводится корреляция итоговой функции, в результате чего устраняется погрешности, вызванные несущественными отклонениями при определении раздельного влияния факторов. В случае, когда информации о поведении целевой функции внутри факторного пространства недостаточно или не все факторы, влияющие на изменение целевого показателя, учтены или возможен иной характер зависимости, итоговая функция даже после коррекции не будет являться адекватным математическим описанием исследуемой зависимости.

Результаты и их обсуждение. Покажем эффективность предлагаемого способа обработки экспериментальных данных на примере двухфакторного эксперимента типа 2^2 по разработке состава таблеточной смеси (x_1 – наполнитель, x_2 – связующее) [2]. Для предварительной оценки были получены поверхности отклика для трех фармако-технологических показателей (рис.1): распадаемости (y_1), устойчивости к раздавливанию (y_2) и истираемости (y_3). Характер поверхностей свидетельствует о невозможности использования для описания исследуемых зависимостей линейных моделей.

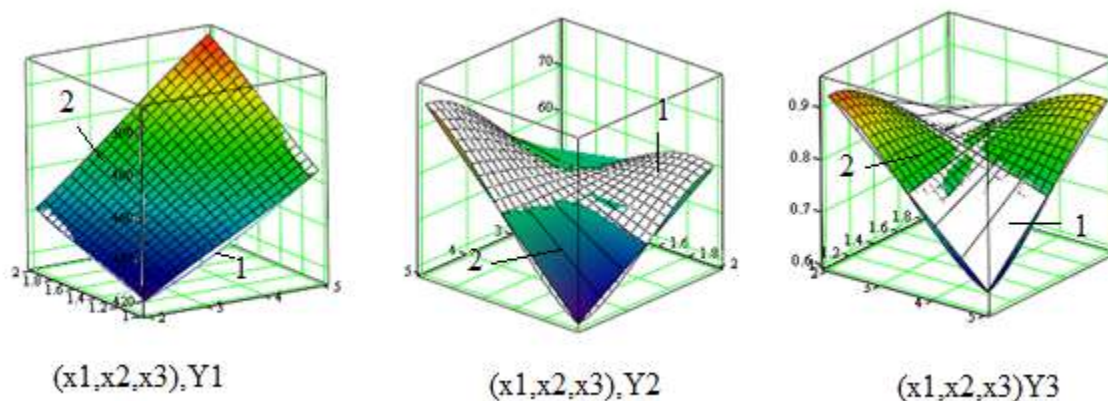


Рисунок 1. Сравнительная графическая интерпретация зависимостей: 1) – экспериментальная; 2) – теоретическая по уравнениям (1-3)

По имеющимся опытным данным согласно плану эксперимента, определены с помощью метода наименьших квадратов линейные уравнения

$$y_1(x_1, x_2) = 378,5 + 9x_1 + 8,833x_2 + 6,833x_1x_2 \quad (1)$$

$$y_2(x_1, x_2) = -3,708 + 23,042x_1 + 38,958x_2 - 15,042x_1x_2 \quad (2)$$

$$y_3(x_1, x_2) = 1,516 - 0,227x_1 - 0,399x_2 + 0,13x_1x_2 \quad (3)$$

Максимальная погрешность вычислений с использованием этих уравнений в базовых точках не превышает 0,32%. Графическая интерпретация зависимостей показывает полное совпадение экспериментальных и теоретических поверхностей отклика и подтверждает адекватность математического описания влияния количества вспомогательных веществ в составе таблеток на технологические характеристики данной лекарственной формы: распадаемости, устойчивости к раздавливанию и истираемости.

Для сравнения предлагаемого способа установления уравнений регрессии и традиционного подхода предлагается осуществить следующий алгоритм действий.

Рассмотреть обобщенное раздельное влияние факторов на целевые функции, принимая во внимание, что вероятность получить эмпирическое уравнение, базирующееся на физической сущности протекающего процесса и отражающее реальный механизм действия факторов, может быть недостаточна высока. В этом случае приходится использовать чисто статистическое описание данной ситуации. При

$$y_1(x_1, x_2) = -2,426 + 0,00219(391,75 + 19,25x_1)(410 + 32,75x_2) \quad (4)$$

$$y_2(x_1, x_2) = -0,584 + 0,018(54,729 + 0,479x_1)(76,937 - 13,687x_2) \quad (5)$$

$$y_3(x_1, x_2) = -95,412 + 237,497\sqrt{(0,917 - 0,032x_1)(0,72 + 0,056x_2)} - 146,374(0,917 - 0,032x_1)(0,72 + 0,056x_2) \quad (6)$$

регрессии с взаимодействием факторов следующего вида:

этом выбираются именно те типовые функции, которые наиболее близки к математическому описанию экспериментальной ситуации.

1. Определить эмпирические уравнения для зависимостей $y_1=f(x_1)$ и $y_1=f(x_2)$.

2. Получить итоговое уравнение в виде среднегеометрического выражения:

$$y_i(x_1, x_2) = \sqrt{f(x_1)f(x_2)} \text{ с соответствующими коэффициентами корреляции.}$$

В данном случае полученное перекрестное влияние компонентов в общем случае не отражает реального характера их взаимодействия, а только устанавливает факт его присутствия.

3. Оценить адекватность теоретических поверхностей отклика, используя графическую интерпретацию, и величину погрешности вычислений с использованием полученных уравнений.

В результате математической обработки данных по предлагаемому способу получены среднегеометрические функции следующего вида:

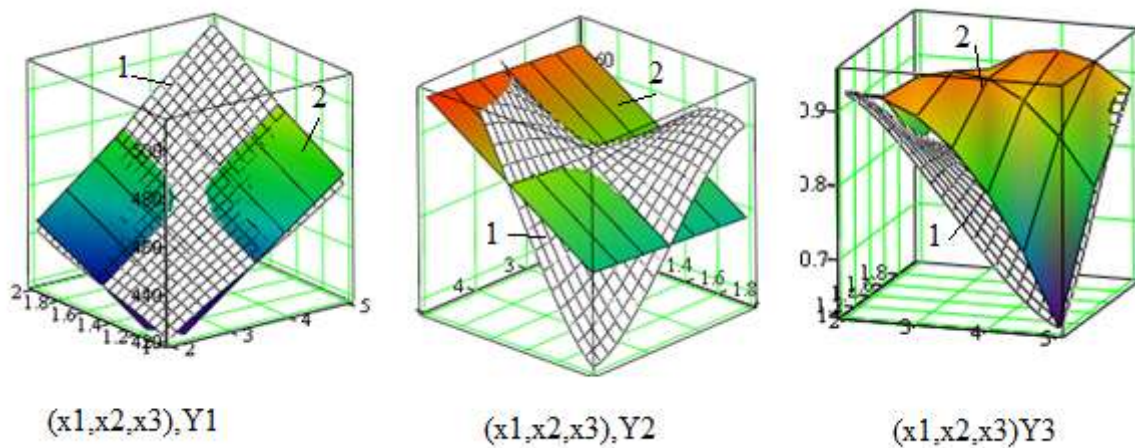


Рисунок 2. Сравнительная графическая интерпретация зависимостей:
1) – экспериментальная; 2) – теоретическая по уравнениям (5-6)

Как видно из уравнений (5, 6) итоговая средне-геометрическая функция меняет представление о механизме влияния факторов на целевые показатели y_2 и y_3 в сравнении с зависимостями (2,3). Общий характер действия фактора x_2 на устойчивость таблетки к раздавливанию в уравнении (5) меняется на негативный, как и характер действия фактора x_1 на истираемость таблетки в уравнении (6). Графическая интерпретация уравнений доказывает несостоятельность полученных ранее моделей (2,3), несмотря на отличную сходимость экспериментальных и теоретических результатов. В данном случае появляется необходимость провести дополнительные исследования внутри факторного пространства для уточнения характера влияния вспомогательных веществ на устойчивость к раздавливанию (y_2) и истираемость таблетки (y_3), вследствие возможной нелинейности действия факторов.

На рисунке приведены графические интерпретации экспериментальных поверхностей отклика, полученных по плану 2^3 . Наглядно видно, что характер зависимостей $y_2=f(x_1,x_2)$ и $y_3=f(x_1,x_2)$ изменился и имеет экстремальный характер. Следовательно, необходимо определить другой вид математического описания для данных целевых функций, несмотря на удовлетворительные выводы, полученные в результате математической обработки экспериментальных данных по плану 2^2 . Поведение функции $y_1=f(x_1,x_2)$ кардинально не изменилось, можно по желанию провести лишь небольшую корректировку коэффициентов для модели, полученной ранее по плану 2^2 . Математическая обработка опытных данных по плану 2^3 позволяет установить адекватное математическое описание для y_1 и y_2 в виде квадратичных уравнений (7-9), графическая интерпретация которых представлена на рисунке 3.

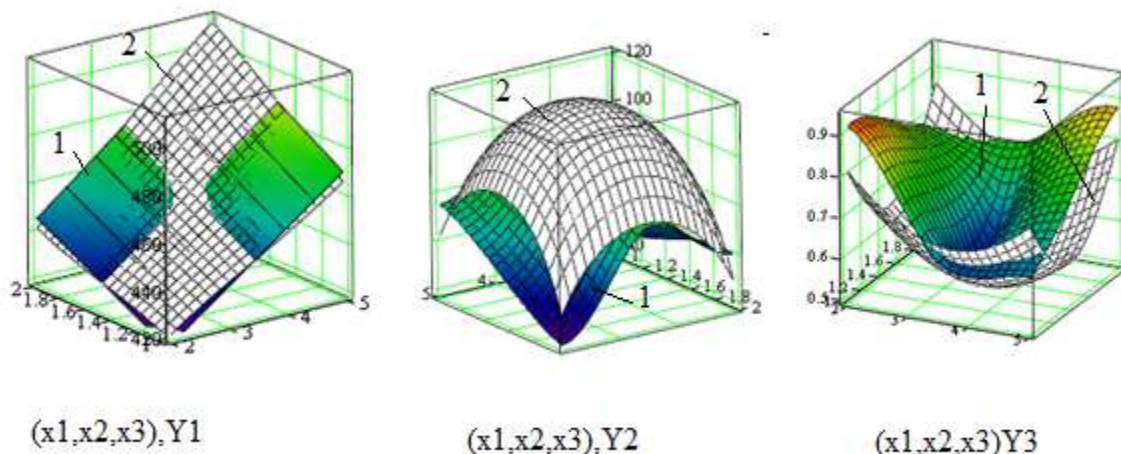


Рисунок 3. Сравнительная графическая интерпретация зависимостей:
1) – экспериментальная; 2) – теоретическая по уравнениям (7-8)

$$y_1(x_1, x_2) = 378,5 + 9x_1 + 8,833x_2 + 6,833x_1x_2 \quad (7)$$

$$y_2(x_1, x_2) = -395,941 + 115,889x_1 + 428,687x_2 - 15,04x_1x_2 - 13,264x_1^2 - 130x_2^2 \quad (8)$$

$$y_3(x_1, x_2) = 3,288 - 0,574x_1 - 2,347x_2 + 0,13x_1x_2 + 0,05x_1^2 + 0,658x_2^2 \quad (9)$$

Полученные уравнения регрессии в виде среднегеометрических зависимостей $y_i=f(X)$, учитывая возможности современных компьютерных программ, можно с большой эффективностью использовать в дальнейшей обработке для определения оптимального состава данной лекарственной формы [3].

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Предложен методологический подход к обработке экспериментальных данных для определения уравнений регрессии на основе обобщенного раздельного влияния количественных факторов на фармако-технологические характеристики разрабатываемых лекарственных форм в фармацевтических исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Журавский А.А., Зеленский А.И., Синяева О.В., Кутова О.В. Новый метод статистической

обработки результатов научных исследований / Науково-практичні засади загально-інженерної підготовки фахівців фармації: матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (25-26 жовтня 2018, Харків). – Х.: НФаУ, 2018. – С. 96-101.

2. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, O. Ruban, O. Kutova, N. Herbina Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale / Ukraïns'kij biofarmaceutičnij žurnal, No. 3 (60) 2019. P. 23-28.

3. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 82707. Методичні рекомендації «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» / Кутова О.В., Ковалевська І.В., Кутовий Д.С., Шаповалов О.В., Журавський А.О. – зареєстр. 6.11.2018; опубл. 25.01.2019, бюл. № 51, с. 337.

FLAVONOIDS COMPOSITION AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF IMMORTELE'S HERB AND FLOWERS EXTRACTS

Moskalenko A.,

PhD-student of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriciology. National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Popova N.

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriciology. National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

СКЛАД ФЛАВОНОЇДІВ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ТА КВІТКІВ БЕЗСМЕРТНИКА ПРИКВІТКОВОГО

Москаленко А.М.,

Аспірант, кафедри хімії природних сполук і нутриціології. Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Попова Н.В.

Доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії природних сполук і нутриціології. Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Abstract

As a result of the study of the composition and flavonoids of herbal drugs of immortelle by HPLC were identified: quercetin-3-β-glucoside, quercetin and luteolin. In addition, the antibacterial activity of extracts of immortelle obtained by vacuum filtration using various solvents against reference test cultures and clinical strains of microorganisms was investigated. In relation to the reference test cultures, antibacterial activity is manifested in all samples of extracts, in relation to clinical strains of microorganisms, the activity is more pronounced in samples of alcoholic extracts of herb and flowers against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*. Regarding clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*, only 70% of alcoholic extracts of flowers and herbs have antimicrobial activity. In general, the antimicrobial effect of 70% alcohol extract of flowers is more pronounced.

Анотація

В результаті проведеного дослідження складу і вмісту флавоноїдів сировини безсмертника приквіткового методом ВЕРХ були ідентифіковані: кверцетин-3-β-глюкозид, кверцетин та лютеолін. Крім цього досліджували антибактеріальну активність екстрактів безсмертника приквіткового отриманих вакуумно-фільтраційним методом з застосуванням різних екстрагентів відносно еталонних тест-культур і клінічних штамів мікроорганізмів. По відношенню до еталонних тест-культур антибактеріальна активність проявляється у всіх зразках екстрактів, по відношенню до клінічних штамів мікроорганізмів активність більш виражена у зразках спиртових екстрактів трави і квіток відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Відносно клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa* антимікробну активність мають тільки 70% спиртові екстракти квіток і трави. При цьому в цілому антимікробна дія 70% спиртового екстракту квіток більш виражена.