Сальников Михаил Михайлович. Уголовно-правовые и криминологические меры противодействия нарушениям прав владельцев ценных бумаг: диссертация ... кандидата юридических наук: 12.00.08 / Сальников Михаил Михайлович;[Место защиты: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов"].- Москва, 2014.- 165 с.

**Содержание к диссертации**

Введение

**ГЛАВА 1 Обзор литературы 9**

1.1 Полимерные сорбенты и носители для выделения биологически активных веществ 9

1.2. Полимерные сетчатые сорбенты, применяемые для сорбции макромолекул 10

1.3. Макропористые сорбенты 13

1.4. Гетеросетчатые сорбенты 14

1.5. Макросетчатые сорбенты 16

1.6. Новые подходы к синтезу сорбентов 17

1.7. Особенности при использовании сорбционных методов при выделении и очистке белков 24

1.8. Виды хроматографических процессов. Ионообменная и гидрофобная хроматография 25

1.9. Термодинамический и кинетико-динамический анализ сорбционных процессов. 30

1.10. Модификация биологически активных веществ 38

**ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования 46**

2.1. Структура и свойства панкреатической дезоксирибонуклеазы 46

2.2. Структура и свойства цитохрома С 47

2.3. Физико-химические характеристики сорбентов 49

2.4. Физико-химические характеристики применяемых ПАВ. 50

2.5. Носители для иммобилизации 51

2.6. Свойства хлоргексидина биглюконата 52

2.7. Определения концентрации белка по методу Лоури 53

2.8. Определение концентрации белка по методу с биуретовым реактивом (связыванием с Кумасси синим) 54

2.9. Определение ферментативной активности ДНК-азы в растворе 55

2.10. Количественное определение цитохрома С 57

2.11. Гельхроматографический анализ 57

2.12. Метод определения концентрации хлоргексидинабиглюконата 58

2.13. Метод кислотно-щелочной обработки сорбентов 58

2.14. Модификация сорбентов 59

2.15. Методика по изучению комплексов с липосомами и гликосферами 59

2.16. Исследование сорбции белков в статических условиях (рН-зависимость и изотермические процессы сорбции) 60

2.17. Исследование кинетики сорбции белков 61

2.18. Проведение процесса сорбции и десорбции в динамических условиях 62

2.19. Статистическая обработка результатов 62

**ГЛАВА 3 Изучение равновесных и кинетических параметров сорбции ферментов на различных хроматографических носителях 63**

3.1. Сорбция ферментов на ионогенных и молекулярном сорбентах с модифицированной и немодифицированной поверхностью 64

3.2. Термодинамический анализ сорбции 70

3.3. Кинетический анализ сорбции 75

**ГЛАВА 4 Исследование динамических процессов сорбции и десорбции 80**

4.1. Теоретический анализ условий оптимизации. Изучение влияния скорости подвижной фазы на процесс сорбции ферментов из многокомпонентной смеси 80

4.2. Изучение динамического процесса выделения цитохрома С на сульфокатионитах КУ-23 и С-160 90

4.3. Изучение динамического процесса выделения ДНК-азы на сульфокатионитах КУ-23 и С-160 92

4.4. Разработка гибкой технологической схемы выделения и очистки цитохрома С и ДНК-азы на сульфокатионите КУ-23 95

**ГЛАВА 5 Модификация панкреатической днк-азы с целью создания новых готовых лекарственных форм 97**

5.1. Изучение влияния антисептика, липосом и глигосфер на активность ДНК-азы 97

5.2. Изучение процесса связывания ДНК-азы с наноматериалами и хлоргексидином по кинетике диффузии через пористые мембраны 100

5.3. Изучение процесса связывания фермента с антисептиком 103

5.4. Изучение процесса связывания фермента с липосомами и гликосферами 104

5.5. Влияние гликосфер на стабильность активности ДНК-азы в растворе 107

5.6. Салфетки медицинские для обработки воспаленных участков кожи, слизистой, а также профилактики герпетических высыпаний «Герпестоп»108

Заключение 113

Список литературы 115

**Введение к работе**

**Актуальность** **темы** **исследования** определяется общественной

опасностью незаконного оборота ценных бумаг для мировой экономики в целом (что наглядно показал недавний планетарный кризис) и экономики любого государства в частности. Экономика и право — взаимосвязанные явления общественной жизни. При интенсивном развитии экономических отношений важным является их адекватная охрана, в том числе уголовно-правовыми мерами. Негативные тенденции в экономике предопределили наращивание в обществе криминального потенциала, обусловившего широкое распространение новых форм преступного поведения субъектов экономических отношений, в том числе совершаемых на фондовом рынке. Не в последнюю очередь этому способствовала официальная позиция государства, которая долгое время оставалась нейтральной по отношению к преступлениям на рынке ценных бумаг. В начальной редакции Уголовного кодекса РФ отсутствовали нормы, позволяющие эффективно защитить интересы инвесторов, что породило новый криминальный феномен — рейдерство, основным способом выполнения которого стали нарушения системы учета прав инвесторов на принадлежащие им активы, удостоверяемые отдельными видами ценных бумаг.

Однако и внесенные в последние годы в уголовный закон коррективы не  
смогли действенно противостоять преступлениям на рынке ценных бумаг,  
поскольку представляли собой точечные бессистемные вкрапления в уголовный  
закон, не основанные на научных разработках экономики и права. Правовой  
пробел в сфере регулирования экономических процессов влечет существенные  
неблагоприятные последствия, нарушающие интересы государства,

предпринимателей, граждан, сбои в нормальной деятельности отдельных сегментов экономики, а зачастую и усиление социальной напряженности в обществе.

Как показывают результаты статистических исследований, в настоящее время в Российской Федерации отмечается стабилизация числа наиболее опасных

и часто встречающихся посягательств на права инвесторов и акционеров — фальсификации единого государственного реестра юридических лиц, реестра владельцев ценных бумаг или системы депозитарного учета (ст. 170.1 УК РФ). По данным ГИАЦ МВД России, в 2010 году было зарегистрировано 12 таких преступлений, но никто за это осужден не был1. Хотя в 2011 году число выявленных общественно опасных деяний, предусмотренных ст. 170.1 УК РФ, значительно возросло и составило 116 случаев2, к ответственности было привлечено и осуждено 5 человек, в 2012 году осуждено 16 человек, в первой половине 2013 года — 16. Важно, что за нарушение порядка учета прав на ценные бумаги (ст. 185.1 УК РФ) в 2011–2013 годы никто осужден не был. Хотя за столь незначительный период достаточно сложно спрогнозировать возможные варианты применения норм «антирейдерского пакета», однако памятуя о крайне редком использовании ранее принятых норм, предусматривающих ответственность за преступления на фондовом рынке (ст.ст. 185, 185.1 УК РФ), можно сделать вывод, что в судебно-следственной практике эти нормы будут встречаться не часто.

Очевидно, что правоприменители испытывают значительные трудности при выявлении и правовой оценке указанных преступлений. В поле зрения правоохранительных органов попадают единичные нарушения, в то время как противоправная деятельность организованных групп остается без внимания.

Многие положения, определяющие ответственность за совершение преступлений в сфере рынка ценных бумаг, не могут быть адекватно поняты и приняты практикой без глубокого научного осмысления межотраслевых связей норм, исследования исторических и социальных предпосылок изменения уголовного закона. Такому пониманию в значительной мере способствует и изучение опыта законотворческой деятельности в странах с развитой экономикой. Научное исследование с использованием различных методов познания способно дать ответ на многие сложные вопросы, связанные с верным уяснением признаков составов экономических преступлений, совершаемых на фондовом рынке,

1 См: Сводный отчет по России за январь–декабрь 2010 года // Статистический сборник ГИАЦ МВД России.  
Форма 491. Раздел 8. М.: ГИАЦ МВД России, 2011.

2 См.: Сводный отчет по России за январь–декабрь 2011 года // Статистический сборник ГИАЦ МВД России.  
Форма 491. Раздел 8. М.: ГИАЦ МВД России, 2012.

относящихся к гл. 22 УК РФ, и отдельных норм, лежащих за ее пределами, а также позволяет определить основные тенденции развития законодательства в рассматриваемой сфере.

Указанные обстоятельства актуализируют анализ проблем законодательной регламентации и практического осуществления государственной политики противодействия преступлениям, совершаемым на фондовом рынке и посягающим на права инвесторов.

**Степень научной разработанности темы.** Диссертационное исследование носит межотраслевой характер, поскольку рассматриваемые деяния посягают на различные группы общественных отношений, регулируемых многими отраслями права.

Работа выполнена на основе анализа трудов видных ученых-правоведов, в разное время обращавшихся к теоретико-правовым, уголовно-правовым и криминологическим аспектам проблемы защиты фондового рынка от преступных посягательств, таких как А. Г. Безверхов, А. И. Бойцов, Б. В. Волженкин, А. В. Галахова, Л. Д. Гаухман, Г. Н. Горшенков, А. И. Долгова, В. В. Есипов, А. Э. Жалинский, С. В. Изосимов, И. А. Клепицкий, В. С. Комиссаров, Л. Л. Кругликов, А. П. Кузнецов, Н. А. Лопашенко, С. В. Максимов, А. В. Наумов, Д. Л. Никишин, С. И. Никулин, А. И. Рарог, В. И. Тюнин, Е. В. Чупрова, И. В. Шишко, П. С. Яни, Б. В. Яцеленко и др.

Исследованию отдельных сфер деятельности фондового рынка были посвящены диссертационные работы Е. И. Кадовик (1999), С. В. Русеевой (2001), С. П. Ставило (2000), Г. Г. Дашковой (2005), С. В. Красюкова (2008), В. И. Галкина (2009), Н. А. Вербицкой (2007), А. А. Гурова (2009), А. С. Горлова (2013), А. Ю. Рябовой (2013).

Многие из рекомендаций, высказанных вышеназванными учеными, внесли вклад в разработку проблем противодействия посягательствам на права инвесторов и нашли свое научное и практическое применение. Однако в силу сложности рассматриваемой проблемы, динамизма развития рынка ценных бумаг осталось достаточное количество вопросов как теоретического, так и прикладного

характера, до настоящего времени не разрешенных и требующих

фундаментальной проработки. Анализ юридической литературы по исследуемой тематике позволил сделать вывод, что авторами в большей степени раскрываются уголовно-правовые аспекты преступлений, посягающих на интересы инвесторов. Комплексное исследование уголовно-правовых и криминологических мер противодействия вышеуказанным преступлениям на фондовом рынке в объеме, заявленном автором, проводится впервые.

**Целью диссертационного исследования** является разработка предложений  
и научно обоснованных рекомендаций законотворческого и

правоприменительного характера по повышению эффективности нормативно-правовой базы противодействия криминальным нарушениям прав инвесторов на рынке ценных бумаг, запрещенным ст.ст.170.1 и 185.2 УК РФ.

Поставленная цель конкретизируются в следующих исследовательских **задачах**:

изучить эволюцию российского уголовного законодательства, предусматривающего ответственность за преступления, нарушающие права инвесторов на принадлежащие им активы;

осуществить сравнительно-правовое исследование зарубежного и российского законодательства об ответственности за посягательства на права инвесторов;

выявить социальную обусловленность уголовно-правового запрета криминальных нарушений прав инвесторов на рынке ценных бумаг, запрещенных ст.ст.170.1 и 185.2 УК РФ;

выработать рекомендации по квалификации исследуемых деяний и определить критерии их отграничения от смежных деяний и иных правонарушений;

- рассмотреть проблемы применения уголовного законодательства об  
ответственности за криминальные нарушения прав инвесторов на основе  
глубокого межотраслевого анализа;

- провести анализ судебно-следственной практики по делам о фальсификациях в учетной системе на рынке ценных бумаг.

**Объектом исследования** выступает комплекс общественных отношений,  
существующих в рамках уголовно-правового и криминологического

противодействия криминальным явлениям, связанным с нарушением прав инвесторов на рынке ценных бумаг.

**Предмет исследования** составляют нормы действующего российского уголовного, гражданского, корпоративного, административного законодательства, регулирующие отношения на рынке ценных бумаг; нормы дореволюционного законодательства и нормативных правовых актов советского периода, предусматривающие ответственность за посягательства на собственность; научные публикации (монографии, статьи, диссертационные работы, учебная литература); нормы зарубежного законодательства, защищающие права инвесторов и предусматривающие ответственность за преступления, нарушающие их; детерминанты и направления предупреждения криминальных нарушений прав инвесторов на принадлежащие им активы.

**Методология и методы исследования.** В ходе решения поставленных задач автор опирался на различные принципы, подходы и методы. Исследование базируется на материалистической диалектике как общенаучном методе познания и совокупности частных методов: формально-логическом, системно-структурном, сравнительно-правовом, конкретно-социологическом и методе правового моделирования. В работе также использованы методы контент-анализа, статистического анализа, наблюдения, социально-правового анализа, процедуры обобщения и интерпретации эмпирических данных и др.

**Нормативно-правовая база исследования** включает: Конституцию  
Российской Федерации, отдельные памятники русского права

(дореволюционного и послереволюционного периодов), действующее

российское уголовное, гражданское, корпоративное, административное  
законодательство, законы и подзаконные акты, другие нормативные источники,  
регулирующие отношения собственности, различные законопроектные

разработки. В целях решения исследовательских задач изучалось уголовное законодательство стран СНГ, стран романо-германской семьи и стран общего права.

**Эмпирическую базу исследования** составляют статистические и иные официальные данные о преступности на рынке ценных бумаг Судебного департамента при Верховном Суде РФ, Главного информационно-аналитического центра МВД России, Генеральной прокуратуры РФ, ГУ МВД по Приволжскому федеральному округу, Следственного комитета РФ, судебно-следственная практика по делам о преступлениях, предусмотренных ст.ст. 170.1 и 185.2 УК РФ (изучено 74 уголовных дела и отказных материала); материалы периодической печати и из сети Интернет.

**Научная новизна диссертационного исследования.** Настоящая работа  
представляет собой первое комплексное исследование преступлений, посягающих  
на права инвесторов путем нарушений системы учета на рынке ценных бумаг. В  
работе проанализировано российское и зарубежное уголовное законодательство,  
предусматривающее ответственность за криминальные посягательства права  
инвесторов, рассмотрены существующие проблемы квалификации исследуемых  
деяний, изучены причины их распространенности и направления

предупреждения. На базе теоретического и практического материала сформулированы предложения законопроектного и правоприменительного характера, направленные на совершенствование действующего уголовного законодательства и практики его применения.

Непосредственное отражение научная новизна исследования нашла в

**основных положениях, выносимых на защиту:**

**1.** Установлено, что в дореволюционном российском законодательстве деяния, нарушающие порядок обращения ценных бумаг, рассматривались как обладающие высокой общественной опасностью, присущей исключительно преступлениям, потому и результативное, эквивалентное противодействие названным деяниям признавалось возможным лишь через меры уголовно-правового характера. В связи с чем автор полагает целесообразным использовать

в целях предупреждения совершения преступлений на рынке ценных бумаг ряд законодательных решений, в частности, отдельных элементов системы наказаний, закрепленных в Уложении о наказаниях уголовных и исправительных 1845 года.

**2**. Выявлено, что исследуемые посягательства на интересы инвесторов, не  
имеют аналогов в таких развитых государствах, как США, Великобритания, где  
фальсификация документов относится к числу подлогов либо мошенничеству, что  
представляется более эффективным для защиты прав акционеров.

**3**. Аргументировано, что представление в орган, осуществляющий  
государственную регистрацию юридических лиц и индивидуальных  
предпринимателей, заведомо ложных данных, содержащихся в заявлении и  
учредительных документах, ставит под угрозу причинения вреда общественные  
отношения, регулирующие соответствующий закону порядок регистрации  
юридического лица в процессе создания, реорганизации хозяйствующего  
субъекта или внесения изменений в его учредительные документы (ч. 1 ст. 170.1  
УК РФ).

1. Обосновано, что преступления, предусмотренные частями 1, 2 ст. 185.1 и частями 1, 2 ст. 170.1 УК РФ, имеют одинаковый основной объект — общественные отношения, охраняющие деятельность учетной системы на рынке ценных бумаг и обеспечивающие право инвесторов на отражение на его лицевых счетах или счетах депо достоверной информации о количестве, категории и номинальной стоимости принадлежащих ему ценных бумаг.
2. Установлено, что к предмету преступления, предусмотренного ст. 170.1 УК РФ, относятся: анкета зарегистрированного лица, передаточное распоряжение, залоговое распоряжение, документы, которые зарегистрированные лица обязаны передать регистратору (в организации, осуществляющей деятельность регистратора), а также поручение клиента, составленное в письменной или электронной форме (в системе депозитарного учета).

**6.** Преступление, предусмотренное ч. 2 ст. 170.1 УК РФ, охватывается  
признаками состава преступления, предусмотренного ст. 159 УК РФ, поскольку с  
момента внесения изменений в реестр владельцев ценных бумаг или систему

депозитарного учета собственник лишается принадлежащих ему активов. Наличие в уголовном законе дублирующих норм создает сложности для правоприменения, поэтому обосновывается целесообразность исключения состава преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 170.1, из Уголовного кодекса РФ.

1. Доказано, что нормы уголовного, административного и гражданского права, регулирующие отношения на рынке ценных бумаг, нуждаются в согласовании, поскольку, вводя уголовно-правовой запрет на нарушение нормативных актов, действующих на рынке ценных бумаг, законодатель допустил значимые отступления от позитивного права, используя формулировки, которые отсутствуют в законодательстве и нормативных актах, являющихся регуляторами рынка ценных бумаг.
2. В целях оптимизации уголовно-правового ресурса, направленного на противодействие нарушению прав инвесторов или акционеров предлагается изменить название и редакцию ст. 170.1 УК РФ, исключив из нее ч. 3:

«Статья 170.1. Нарушение порядка регистрации юридических лиц или организации учетной системы на рынке ценных бумаг

1. Представление в орган, осуществляющий государственную регистрацию  
юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, или в организацию  
учетной системы на рынке ценных бумаг документов, содержащих заведомо  
ложные данные в целях приобретения права на чужое имущество или  
установление контроля над чужими экономическими активами, –

наказывается …

2. Деяние, предусмотренное частью первой настоящей статьи, если оно  
было совершено группой лиц по предварительному сговору, либо с  
использованием лицом своего служебного положения, либо с применением или  
угрозой применения насилия, –

наказывается…».

**9.** Обосновано, что основным объектом преступления, предусмотренного  
ст. 285.3 УК РФ, выступают общественные отношения, охраняющие законный  
официальный документооборот. Поэтому целесообразно изменить место

размещения данной нормы в структуре гл. 30 УК РФ, обозначив ее как ст. 292.2 и изложив в следующей редакции:

«Ст. 292.2. Внесение в единые государственные реестры заведомо недостоверных сведений

1. Умышленное внесение должностным лицом, а также государственным  
служащим или служащим органа местного самоуправления, не являющимся  
должностным лицом, в один из единых государственных реестров,  
предусмотренных законодательством Российской Федерации, заведомо  
недостоверных сведений, а равно умышленное уничтожение или подлог  
документов, на основании которых была внесена запись или изменение в  
указанные единые государственные реестры, если обязательное хранение этих  
документов предусмотрено законодательством Российской Федерации, –

наказывается …

2. Те же деяния, совершенные группой лиц по предварительному сговору,  
либо повлекшие существенное нарушение прав и законных интересов граждан  
или организаций либо охраняемых законом интересов общества или государства,  
либо совершенные из корыстных побуждений или иных личных интересов, –

наказываются …

3. Деяния, предусмотренные частями первой или второй настоящей статьи,  
совершенные организованной группой или повлекшие тяжкие последствия, –

наказываются …».

**10.** Аргументировано, что уголовно-правовое воздействие на лиц, совершивших преступления на фондовом рынке, посягающие на права акционеров и инвесторов, целесообразно ограничить наказанием экономического характера — штрафом, который не должен быть меньше, нежели извлеченный субъектом криминальный доход или причиненный ущерб.

**Теоретическая значимость исследования** определяется тем, что в его рамках подвергнут анализу российский и зарубежный опыт регулирования отношений, возникающих при совершении отдельных посягательств на рынке ценных бумаг; изложена уголовно-правовая характеристика норм действующего

уголовного законодательства об ответственности за преступления, посягающие на права владельцев ценных бумаг; осуществлена разработка понятийного инструментария и методических рекомендаций по противодействию указанным деяниям. Изложенные в работе научные положения и обобщения уточняют и дополняют положения курсов «Уголовное право» и «Криминология», развивают и углубляют взгляды о природе преступлений в сфере фондового рынка и их соотношении с иными криминальными нарушениями.

**Практическая значимость работы** состоит в том, что полученные результаты диссертационного исследования могут быть востребованы в законотворческой и правоприменительной деятельности, использованы при формировании государственной политики по противодействию посягательствам на права инвесторов, в преподавании курса Особенной части уголовного права России и спецкурсов, посвященных проблемам ответственности за преступления, связанные с криминальными захватами хозяйствующих субъектов.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность подтверждается результатами анализа нормативно-правовой базы, обобщения широкого круга литературных источников, информационно-аналитических материалов министерств и ведомств России, данными судебно-следственной практики. Обоснованность и достоверность исследования обеспечивается также комплексным характером работы, раскрывающим междисциплинарные проблемы, находящиеся на стыке уголовного, гражданского и административного права.

Основные положения и выводы диссертационного исследования

обсуждались на кафедре уголовного права и процесса Российского университета дружбы народов, нашли свое отражение в пяти опубликованных работах диссертанта общим объемом 2,1 п. л., две из которых (0,9 п. л.) опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, указанных в перечне ВАК РФ.

Основные идеи исследования были представлены в виде докладов на Международной научно-практической конференции «Техника современного правотворчества: состояние, проблемы, модернизация» (29–30 сентября 2011

года, г. Н. Новгород), Международной научно-практической конференции «Уголовное законодательство в XXI веке: современное состояние, проблемы трактовки и применения его положений с учетом задач дальнейшего укрепления экономического правопорядка» (НИУ ВШЭ) (1 марта 2012 года, г. Н. Новгород) и других всероссийских и межвузовских научных конференциях.

**Структура работы** обусловлена целями и задачами исследования и включает введение, три главы, объединяющие восемь параграфов, заключение, библиографический список.

## Гетеросетчатые сорбенты

Структуры сетчатых сополимеров возникают при полимеризации с использованием взаиморастворимых мономеров, каждый из которых является хорошим растворителем для образующегося сополимера. При дегидратации сетчатые сорбенты образуют непроницаемые блочные структуры [44, 72]. Разработка наиболее регулярных сетчатых полимерных структур развивалась на основе реакций в цепях полимеров, когда уже образованные линейные полимерные макромолекулы, содержащие реакционноспособные мономеры, вступают во взаимодействие между собой, образуя наиболее регулярные структуры изопористых сорбентов [11].

Среди сетчатых полиэлектролитов наибольшее значение для выделения и очистки БАВ имеют карбоксильные сорбенты. В отличие от поликислот, содержащих сульфогруппы, они не проявляют существенной каталитической активности даже при значительном повышении кислотности раствора [43, 89]. Вместе с тем, возможность плавного изменения степени ионизации в карбоксильных ионитах позволяет регулировать энергию их межмолекулярного взаимодействия с органическими противоионами. При этом образуются обратимо диссоциирующие полимерные комплексы, в которых можно осуществлять полную десорбцию БАВ. Кроме того, низкие величины значений рК фиксированных групп сульфо- и фосфорнокислых ионитов требуют применения сильнокислых и сильнощелочных растворов при сорбции и десорбции органических веществ. На карбоксильных катионитах эти же процессы протекают в относительно «мягких» физико-химических условиях, при которых в большинстве случаев не происходит структурных изменений нативной формы БАВ [66].

Полимерные сетчатые сорбенты могут быть синтезированы на основе процессов полимеризации или поликонденсации. В сравнении с поликонденсационными полимеризационные сорбенты обладают большей механической прочность [66].

Среди катионитов поликонденсационного типа главное место занимают сорбенты фенолформальдегидной природы. Поликонденсационные иониты обычно получают на основе формальдегида и простых эфиров фенола, содержащих карбоксильные группы, - феноксиуксусной, оксифеноксиуксусной. Поликонденсационные карбоксильные иониты мало набухают в водородной форме, что обусловлено гидрофобной природой сетчатой матрицы [66].

Сорбционная емкость полимерных сорбентов по отношению к ионам органических веществ составляет лишь часть от емкости тех же сорбентов по отношению к ионам металлов. Одной из причин снижения сорбционной емкости органических веществ является незначительная степень пористости зерен ионитов, ограничивающая доступность функциональных групп для ионов большого размера. У поликонденсационных гелевых ионитов происходит увеличение размеров пор по сравнению с полимеризационными. Это, по-видимому, обусловлено образованием большого числа физических узлов в сетчатых структурах, возникающих при полимеризации [66]. Показано, что термодинамические константы ионного обмена, характеризующие избирательность сорбции ионов органических веществ при их конкуренции с ионами натрия или водорода, возрастают при усложнении как структуры сорбируемого иона, так и структуры полиэлектролита. Это обусловлено полифункциональными взаимодействиями различного типа [4, 30, 31].

В частности, наблюдалось увеличение избирательности сорбции ионов органических веществ при переходе от полимеризационных ионитов к поликонденсационным, включающим, например, значительное количество щестичленных циклических структур. Так, иониты КФУ и КФУХ по отношению к антибиотикам эритромицину, неомицину, стрептомицину и др. имеют константы избирательности более высокие, чем иониты КБ-4П-2 и КБ-4 [4, 31]. Этот эффект был объяснен как неоднородностью химической и физической структур поликонденсационных ионитов, так и наличием ароматических ядер и фенольного гидроксила, что ведет к проявлению дополнительного взаимодействия ионитов с сорбируемыми ионами.

Полимеризационные сетчатые карбоксильные катиониты обычно получают на основе метакриловой и акриловой кислот или их эфиров, так как эти соединения наиболее доступны и относительно легко сополимеризуются с другими мономерами. В качестве сшивающих агентов применяют дивинилбензол, диметакрилаты этилен- и диэтиленгликоля, алилметакрилат [89].

Карбоксильные катиониты, полученные сополимеризацией указанных мономеров характеризуются невысоким набуханием, как и поликонденсационные иониты, особенно в неионизированной водородной форме, несмотря на использование гидрофильных алифатических кислот и их производных. Дополнительной причиной формирования мало набухающих сеток является проведение сополимеризации в отсутствии разбавителя мономерной смеси, приводящее к образованию большого количества физических узлов и к увеличению плотности сетки, вследствие значительного переплетения цепей в процессе сополимеризации. При этом использование поливинильных соединений гидрофобной природы еще в большей степени снижает способность матрицы к набуханию [89].

## Носители для иммобилизации

Процесс формирования липосом включает последовательное проведение следующих обязательных этапов: получение липидной плёнки из высокоочищенных и минимально окисленных липидов; эмульгирование липида в буферном растворе или растворителе, содержащем вещество, предназначенное для включения в липосомы; формирование липосом с использованием известных методов. Технологически липосомы могут быть получены и другими методами, в которых не требуется получения липидной плёнки, например, введением фосфолипидов, растворённых в органическом растворителе, в буферный раствор подлежащего капсулированию вещества, а также методом сушки при распылении раствора липидов в подходящем органическом растворителе.

Для формирования липосом используются различные способы: а) озвучивание – способ получения липосом при воздействии ультразвука на водно–липидную смесь. б) метод спонтанной везикуляции липидов основан на образовании липосом при быстром подщелачивании водно–фосфолипидных дисперсий. в) инжекция – получение липосом посредством впрыскивания раствора фосфолипидов в органическом растворителе в водную среду. г) экструзия – формирование липосом посредством продавливания под высоким давлением водной дисперсии фосфолипидов через узкое отверстие в мембране [37].

В настоящее время липосомы широко используются в косметических препаратах. В первую очередь, они входят в состав тех изделий, биологически активным компонентом которых необходимо придать особую эффективность или же доставить их в глубокие слои кожи. Для улучшения состояния кожи липосомы можно использовать и без допольнительных ингредиентов.

Липосомы могут быть классифицированы по размерам, морфологии и методу изготовления. Размер: - малые однослойные везикулы (SUV). Этот термин относится к липосомам самого наименьшего размера, который только позволяется формой двойного слоя мембраны с пространственной точки зрения. Ультразвуковая обработка в сочетании с методом экструзии высокого давления – такова технология, позволяющая получать липосомы столь малого (50 – 100 нм) размера. - большие однослойные везикулы (LUV). Введение эфирного раствора фосфатидилхолина в горячий буферный водный раствор позволяет формировать крупные протяжённые слои двойного слоя мембран, завёртывающиеся вокруг себя. Полученные таким образом липосомы имеют размер около 500 нм. - однослойные везикулы промежуточного (среднего) размера (IUV). Этот термин не получил широкого распространения. Он относится к липосомам в 100 – 200 нм. Их можно изготавливать экструзией высокого давления либо диализом с детергентом.

Морфология: - однослойные везикулы (UL). Ими могут быть липосомы любых размеров, состоящие только из одного мембранного двойного слоя. - многослойные везикулы (MLV) – липосомы любых размеров с несколькими двойными слоями в мембране. Даже, если липосома имеет только два двойных слоя, она, по крайней мере, в два раза больше по размеру, чем SUV, а потому легко различить по величине MLV от SUV. Липосомы типаMLV формируются при легком ручном встряхивании сухих фосфолипидов в воде. Слоистость липосом MLV зависит от липидного состава в числе других факторов, но обычно колеблется от 5 до 20 двойных слоев. Липосомы с небольшим количеством называют ещё олиголамелярными.

Липосомы могут служить контейнерами для лекарственных веществ, причем полярные соединения располагаются во внутреннем водном пространстве, а гидрофобные – хорошо растворяются в мембране. Липосомальные формы лекарственных веществ обладают определёнными преимуществами. Во-первых, это сродство с природными мембранами клеток по химическому составу. Известно, что липиды, входящие в состав мембран, занимают от 20 до 80 % их массы. Поэтому при правильном подборе компонентов липосом их введение в организм не вызывает негативных реакций. Второе важное свойство липосом – это универсальность. Благодаря полусинтетической природе можно широко варьировать их размеры, характеристики, состав поверхности. Это позволяет поручать липосомам переносить широкий круг фармакологически активных веществ: противоопухолевые и противомикробные препараты, гормоны, ферменты, вакцины, а также дополнительные источники энергии для клетки, генетический материал. В-третьих, липосомы сравнительно легко разрушаются в организме, высвобождая доставленные вещества, но в пути следования липосомы, сами лишенные свойств антигена, надежно укрывают и свой груз от контакта с иммунной системой и, стало быть, не вызывают защитных и аллергических реакций организма.

Важную роль играет также характер взаимодействия липосом с клетками. Он может принимать разные формы: самая простая – липосомы адсорбируются (прикрепляются) на клеточной поверхности. Дело может на этом закончится, а может пойти дальше: липосому поглотит клетка (этот процесс “заглатывания” называется эндоцитоз), и вместе с ней внутрь клетки попадут те вещества, которые она оставила. Наконец, липосомы могут слиться с мембранами клеток и стать их частью. При этом могут изменяться свойства клеточных мембран: например, их вязкость и проницаемость, величина электрического заряда. Может также увеличиваться или уменьшаться количество каналов, проходящих через мембраны. Таким образом, благодаря липосомам появляется новый способ направленного воздействия на клетку, который можно назвать “мембранной инженерией

## Термодинамический анализ сорбции

Эффективность динамического процесса сорбции связана с подбором таких условий, которые обеспечивают максимальное разделение целевых и примесных компонентов. Одним из параметров, определяющих эффективность работы хроматографической колонки, является критерий регулярности , предложенный в теории неравновесной динамики сорбции [17], который объединяет равновесные, кинетические и гидродинамические параметры сорбции:

Для достижения максимального разделения веществ на колонке необходимо подобрать оптимальные условия проведения динамического процесса: скорость пропускания раствора через колонку, высоту насыпного слоя сорбента и диаметр колонки. Анализ величин, входящих в уравнение для показывает, что в заданных условиях (при постоянных габаритах колонки D, Н; параметрах сорбции Кd, и диаметре частиц сорбента dч) единственным параметром, сильно влияющим на величину , является скорость проведения процесса, которая в экспериментальных условиях может различаться на несколько порядков. Соответственно, возможно изменения режима от нерегулярного ( 0,35) до регулярного, близкого к равновесному ( 0,35), который считается наиболее благоприятным для хроматографического процесса. Однако, при сорбции медленно диффундирующих веществ, таких как белки и ферменты, трудно добиться регулярности режима, и желательно провести эффективное разделение в неравновесных условиях. В связи с этим, нами был проведен теоретический анализ, позволяющий прогнозировать оптимальную скорость сорбционного процесса в нерегулярном режиме, при которой возможно максимальное разделение компонентов или изменение порядка их выхода [12, 107]. Для расчетов использовались следующие соотношения:

Используя ранее полученную зависимость относительно удерживаемого объема У от для внутридиффузионной кинетики сорбции [32], а также зависимость для критериального параметра , формулу (4.6.) можно преобразовать следующим образом: постоянная величина для заданной колонки; KdhKd2 - коэффициенты распределения для 1-ого и 2-ого компонентов; Ж,Ж - коэффициенты диффузии для 1-ого и 2-ого компонентов, м2/с.

Из формулы (4.7.) видно, что для определенной сорбционной системы при заданных условиях (параметры колонки Vo, Но и диаметр частиц сорбента dч) эффективность распределения будет определяться соотношениями кинетических (DlfD2) и равновесных (KduKdi) параметров для пары разделяемых компонентов, то есть выражением (К - Dx — К\2 D2).

В этом случае знак и величина функции AV12=/(—) будет определяться только разницей в коэффициентах распределения. Из формулы (4.7.) видно, что степень распределения веществ будет возрастать с уменьшением скорости пропускания раствора при приближении к регулярному режиму (рисунок 4.1 кривая 1); экстремума и инверсии порядка не наблюдается, так как первым из колонки всегда будет выходить компонент, коэффициент распределения которого меньше.

В этом случае, при приближении к регулярному режиму, когда влияние кинетического фактора минимально, можно допустить, что разность удерживаемых объемов будет зависеть от разности в коэффициентах распределения, то есть от выражения {Kd\ — Kd\). Тогда, из формулы (4.7.) следует, что AV12 0, если {К&\ —К&\) 0. В случае нерегулярного режима влияние кинетического фактора преобладает. Тогда &УХЛ 0, если (р[ - D ) 0.

Таким образом, при изменении режима сорбции путем варьирования скорости пропускания раствора через хроматографическую колонку, функция AV± 2=/(—) меняет знак на противоположный. Это приводит к инверсии порядка выхода компонентов из хроматографической колонки. Компонент, идущий впереди другого при регулярном режиме, оказывается отстающим от него при переходе к нерегулярному режиму из-за различия в значениях коэффициентов диффузии, и наблюдается быстрый проскок первого компонента («силовой эффект»).

В области промежуточных скоростей (при 0 0,35) значения функции AVlj2 будут определяться произведениями Кд-D, так как в этой области скоростей оба параметра оказывают существенное влияние на поведение системы. Тогда абсолютное значение функции AVh2 будет зависеть от значений приведенных ниже разностей равновесных параметров (в области регулярного режима), кинетических параметров (в области нерегулярного режима), либо их произведений (в области переходного режима):

Таким образом, в рассмотренном варианте для пары компонентов, отличающимися равновесными и кинетическими параметрами сорбции в соответствии с формулой (4.9.), возможна как инверсия порядка выхода, так и оптимизация разделения компонентов в сорбционном процессе (рисунок 4.1, кривая 2).

## Изучение процесса связывания фермента с липосомами и гликосферами

При изготовлении готовой лекарственной формы важна стабильность терапевтических свойств в течение установленного срока годности. Поэтому базируясь на данные, полученные в результате экспериментов по определению оптимальных соотношений фермент:компонент, был поставлен эксперимент на стабильность активности ДНК-азы в полученных комплексах в водном и физиологическом растворах при комнатной температуре. По результатам опыта, отраженного на рисунке 5.8., можно предположить, что данный комплекс способен продолжительное время циркулировать в крови с постепенным высвобождением фермента, то есть обладает пролонгированным действием. Опыт с применением модифицированной методики показал, что ферментативная активность ДНК-азы сохраняется на уровне 50% в течение 2 месяцев. Это объясняется тем, что высокая ионная сила - 5% раствор хлорида натрия-способствует разрушению гликосфер и высвобождению ранее связанного фермента, происходит реакция ферментативного гидролиза ДНК. Длительное сохранение 50% активности ДНК-азы в растворе дает возможность предположить, что и в ГЛФ стабильность будет аналогична.

Таким образом, было показано, что ДНК-аза в комплексе с гликосферами сохраняет свою стабильность в растворе в течение срока наблюдения, поэтому в дальнейшем мы продолжили эксперименты в практическом направлении и

Салфетки медицинские для обработки воспаленных участков кожи, слизистой, а также профилактики герпетических высыпаний «Герпестоп»

За основу создания новой готовой лекарственной формы была принята существующая схема производства салфетки из влагоустойчивой бумаги с хлоргексидиномбиглюконатом для обработки кожи и мелких травм кожи «Антисепт-б» производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика».

Изготовление готовой формы происходит поэтапно: салфетка размерами 140 150 мм подвергается стерилизации методом облучения, складывается и упаковывается в пакетик, куда впрыскивается раствор антисептика, упаковка запаивается.

В лабораторных условиях гигиеническую салфетку получали следующим образом: готовили раствор с концентрацией ДНК-азы 2 мг/мл, содержанием хлоргексидинабиглюконата 0,05% и оптимальным содержанием гликосфер - 30%; в полученный раствор помещали медицинскую салфетку «Антисепт-б» и выдерживали в течение 2-х часов; далее извлекали салфетку и герметично упаковывали; через определенные промежутки времени анализировали полученные образцы на содержание белка и определяли ферментативную активность.

Показатели качества, характеризующие разработанную форму, представлены в таблице 5.3. Таблица 5.3. Показатели качества изделия медицинского назначения «Салфетки медицинские для обработки воспаленных участков кожи, слизистой, а также для профилактики герпетических заболеваний «Гепсетоп»

Салфетку с препаратом помещают в коническую колбу объемом 100 мл с 30мл 5% раствора хлорида натрия и ставят на шутель для перемешивания в течении 1 часа. Затем, содержимое колбы количественно переносят на воронку Бюхнера и отделяют жидкость под вакуумом в приемную колбу Бунзена. После этого воронку промывают 20 мл очищенной воды и также проводят промывку под вакуумом. По окончании фильтрации содержимое колбы Бунзена количественно переносят в мерную колбу объемом 100 мл с притертой пробкой и доводят очищенной водой до метки. Содержимое колбы перемешивают.

К 1 мл испытуемого раствора приливают 2 мл 0,5 М раствора NaOH и 0,6 мл раствора Фолина-Чиокальтеу, разбавленного в 3 раза дистиллированной водой. Через 20 минут определяют экстинцию при =750 нм. Концентрацию белка определяют по калибровочному графику, построенному по модельному раствору ДНК-азы и хлоргексидина. В качестве исходного раствора для построения калибровочного графика используют раствор с концентрацией ДНК-азы 0,4 мг/мл и хлоргексидина биглюконата 0,1%. Рабочие растворы готовят из исходного таким образом, чтобы концентрация белка составляла 0,3; 0,2 и 0,1 мг/мл. Измеряют концентрацию белка по методу Лоури во всех трех рабочих растворах, затем строят калибровочный график Сб=f(ОП750)

Вес белка в салфетке рассчитывают по формуле: Рб=Сб10010-3(г/упаковка), где Сб - концентрация белка, найденная по калибровочному графику, 100- разведение препарата, 10-3 - перевод мг в г. 2. Определение ферментативной активности

Экстракт препарата при инкубации с ДНК вызывает деполимеризацию последней с образованием кислоторастворимых продуктов, что ведет к возрастанию оптической плотности при длине волны 260 нм.

Для определения подлинности делают разведение раствора, полученного для определения белка, в 10 раз. Для этого отбирают 10 мл полученного раствора, переносят в мерную колбу объемом 100 мл и доводят очищенной водой до метки. Раствор тщательно перемешивают. Далее проводили количественное определение ферментативной активности Х по ФС 000223-011111. Заключение о подлинности дается в том случае, когда А260 (разница величин оптических плотностей опытной и контрольной пробы) не менее 0,008.

Далее совместно с ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» была наработана опытная партия салфеток медицинских, образцы которой были заложены на стабильность. Данные по определению ферментативной активности, содержания белка и раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% в готовой форме за период наблюдения 2,5 года представлены в таблице 5.4. Результаты данных экспериментов показали, что при хранении в течение срока наблюдения фермент не изменяет своей активности.