








С.И. Кулешова ✉ 
Г.Ю. Романюк 
Д.А. Шахова 
С.А. Лисунова 
С.А. Процак 

Определение активности ванкомицина микробиологическими методами

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ванкомицин – трициклический гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*. Для определения активности антибиотиков, получаемых путем биосинтеза, в частности ванкомицина, для которых не предусмотрены химические или физико-химические методы определения активного соединения, применяют два фармакопейных метода: метод диффузии в агар (МДА) и турбидиметрический метод (ТМ). Оба метода основаны на угнетении роста тест-микроорганизма в соответствующих условиях эксперимента. Для оценки активности парентеральных препаратов, применяемых в виде растворов, турбидиметрический метод имеет ряд преимуществ по сравнению с методом диффузии в агар как более чувствительный к низким концентрациям, более экономичный и не требующий длительного периода времени для получения результатов. Государственной фармакопеей Российской Федерации предусмотрен один метод определения активности антибиотиков – метод диффузии в агар. Ранее была разработана методика определения активности ванкомицина турбидиметрическим методом.

ЦЕЛЬ. Оценка результатов определения активности ванкомицина, полученных турбидиметрическим методом, с целью использования его в качестве альтернативного методу диффузии в агар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Условия проведения испытания методики с использованием МДА соответствовали условиям, приведенным в Государственной фармакопее Российской Федерации: тест-микроорганизм, посевная доза: *Bacillus subtilis* NCTC 10400/ATCC 6633 – Becton Dickinson France S.A.S., 20 млн спор на 1 мл среды, для приготовления основных растворов – стерильная вода очищенная, растворитель для рабочих растворов – стерильный буфер № 4. Методика ТМ теста – микроорганизм *Staphylococcus aureus* NCTC 7447/ATCC 6538P – Becton Dickinson France S.A.S., растворитель для приготовления – стерильная вода очищенная, растворитель для приготовления рабочих растворов – стерильный буферный раствор с pH 8,0 (заимствовано из Европейской фармакопеи). Использовали питательную среду, разработанную в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России для определения активности аминогликозидов. Определение активности проводили сравнением со стандартным образцом ванкомицина гидрохлорида EP CRS banth 4 для микробиологических анализов. Для испытания по каждому методу (МДА и ТМ) отбирали по 5 навесок с точностью до 0,0001 г испытуемого образца, каждую навеску анализировали в трех повторностях.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Расчет основных параметров дисперсионного анализа «непараллельность» и «регрессия» результатов испытуемых и стандартных растворов подтвердил равноценность данных, полученных обоими методами. Сравнение выборочных дисперсий анализа двух методик (ТМ и МДА) по критерию Фишера и по критерию Бартлетта, значению χ^2 при уровне вероятности $P=95\%$ и $f=1$ и сравнение средних результатов по t-критерию Стьюдента подтвердили принадлежность обеих выборок к одной генеральной совокупности. Систематическая ошибка (ϵ) и неопределенность (δ) методики ТМ существенно выше, чем при применении методики МДА: $\epsilon=1,5$ и $0,77\%$; $\delta=4,7$ и $0,97\%$ соответственно.



ВЫВОДЫ. Турбидиметрический метод может рассматриваться в качестве альтернативного метода определения активности ванкомицина. Однако для минимизации влияния человеческого фактора и внешних условий испытания необходимо предварительно разработать стандартные операционные процедуры выполнения работ по методике ТМ и контролировать их соблюдение.

Ключевые слова: ванкомицин; метод диффузии в агар; турбидиметрический метод; активность антибиотиков

Для цитирования: Кулешова С.И., Романюк Г.Ю., Шахова Д.А., Лисунова С.А., Процак С.А. Определение активности ванкомицина микробиологическими методами. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2026;16(2):190–197. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-190-197>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Svetlana I. Kuleshova ✉ 
Galina Yu. Romanyuk 
Daria A. Shakhova 
Svetlana A. Lisunova 
Svetlana A. Protsak 

Vancomycin Activity Assay Using Microbiological Methods

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Svetlana I. Kuleshova; Kuleshova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vancomycin is a tricyclic glycopeptide antibiotic produced by *Amycolatopsis orientalis*. To determine the activity of antibiotics obtained by biosynthesis, in particular vancomycin, chemical or physicochemical identification of the active compound is not available; instead, two pharmacopoeial methods are used: the agar diffusion and the turbidimetric method. Both methods are based on inhibiting the growth of the test microorganism under the appropriate experimental conditions. Turbidimetric method has several advantages over the agar diffusion method for parenteral preparations used in the form of solutions, as it is more sensitive to low concentrations, more cost-effective and takes less time to obtain the results. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF) provides one method for determining the activity of antibiotics – the agar diffusion method. Previously, turbidimetric method was developed to determine vancomycin activity. **AIM.** This study aimed to evaluate the determination results of vancomycin activity obtained using turbidimetric method in order to use it as an alternative to the agar diffusion method.

MATERIALS AND METHODS. The test conditions for the method using agar diffusion corresponded to SP RF: test-microorganism, seed dose: *Bacillus subtilis* NCTC 10400/ ATCC 6633 (Becton Dickinson France S.A.S.), 20×10^7 spores per ml medium; purified sterile water for the preparation of basic solutions, sterile buffer No. 4 for process solutions. The turbidimetric method included *Staphylococcus aureus* NCTC 7447/ ATCC 6538P (Becton Dickinson France S.A.S), purified sterile water, and solvent for process solutions – sterile buffer solution, pH 8.0 (adapted from the European Pharmacopoeia). A culture medium developed at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products was used to determine the activity of aminoglycosides. The activity was determined by comparing with a reference standard of vancomycin hydrochloride EP CRS bath 4 for microbiological analyses. For each test (agar diffusion and turbidimetry), five accurately weighed samples were taken with an accuracy of 0.0001 g of the test sample; each sample was analyzed in three replicates.

RESULTS. The calculated main parameters of the analysis of variance, Non-parametrisms and Regression of the results of the test and reference solutions, confirmed the adequacy of the data obtained using both methods. Comparison of the sample variances of the two methods (turbidimetry and agar diffusion) according to Fisher's test and Bartlett's test, the calculated value χ^2 ($P=95\%$, $f=1$), and comparison of the mean values according to the Student's t-test confirmed that both samples belonged to the same general sample. The systematic error and uncertainty for

the turbidimetric method was significantly higher than the agar diffusion: ϵ 1.5% and ϵ 0.77%, δ =4.7% and δ =0.97%, respectively.

CONCLUSIONS. The turbidimetric method can be deemed as an alternative for determining vancomycin activity. However, in order to minimize the influence of the human factor and the external study conditions, a preliminary standardization of conditions, with a subsequent implementation control is warranted for the turbidimetric method.

Keywords: vancomycin; agar diffusion method; turbidimetric method; antibiotic activity

For citation: Kuleshova S.I., Romanyuk G.Yu., Shakhova D.A., Lisunova S.A., Protsak S.A. Vancomycin activity assay using microbiological methods. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(2):190–197. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-190-197>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ванкомицин – трициклический гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*, выделен в 1953 г. Э. Корнфельдом, является первым антибиотиком класса гликопептидов [1]. Ванкомицин активен в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая метицил-резистентный золотистый стафилококк и метицил-резистентный эпидермальный стафилококк, механизм его действия основан на нарушении синтеза клеточной стенки бактерий¹.

В Российской Федерации зарегистрировано 10 препаратов ванкомицина различных производителей². Ванкомицин применяется в форме порошка или лиофилизата для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь. Пероральные препараты ванкомицина назначают для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*³. Эффективность препаратов антибиотиков определяется антимикробной активностью действующего вещества.

Ванкомицин относится к антибиотикам, получаемым путем биосинтеза, которые не стандартизируются по активности химическими или физико-химическими методами. Для таких соединений предусмотрено два фармакопейных биологических испытания: метод диффузии в агар (МДА) и турбидиметрический метод (ТМ)⁴. МДА основан на диффузии антибиотика в чашке Петри через слой агаризованной питательной среды, которая предварительно засеяна тест-культурой микроорганизма, чувствительной к исследуемому антибиотику; ТМ – на угнетении роста

тест-микроорганизма в растворе антибиотика, помещенного в жидкую питательную среду. Основой обоих методов является линейная зависимость степени угнетения роста тест-микроорганизма от логарифма концентрации антибиотика в установленном экспериментально диапазоне концентраций растворов антибиотиков. При определении активности антибиотика микробиологическими методами используется принцип сравнения со стандартным образцом (международные стандартные образцы (МСО) либо аттестованные по отношению к МСО), т.е. предполагается, что исследуемое количество испытуемого антибиотика вызывает такой же биологический эффект, как и определенное количество стандартного образца [2].

При анализе парентеральных препаратов, применяемых в виде растворов, ТМ имеет ряд преимуществ по сравнению с МДА как более чувствительный к низким концентрациям, более экономичный и не требующий длительного времени для получения результатов (результаты эксперимента по методу МДА могут быть получены не ранее 18 ч после постановки опыта). Методики с использованием ТМ как более эффективные и экономичные активно разрабатываются и внедряются в фармацевтическую практику не только для анализа природных антимикробных соединений, но и для полусинтетических и синтетических антибиотиков различной химической природы [3–9].

В Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV изд. для оценки антимикробной активности антибиотиков рекомендован

¹ Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлова СН. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск; 2000–2007.

² <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Ванкомицин. Справочник лекарственных препаратов Видаль. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1108>

⁴ 2.7.2 Microbiological assay of antibiotics. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025. <81> Antibiotics – Microbial assays. United States Pharmacopeia. USP-NF/PF. Rockville; 2024.

один метод — МДА⁵. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России были отработаны условия определения (методика) активности ванкомицина с использованием ТМ, для подтверждения достоверности полученных результатов необходимо провести сравнительный анализ с результатами метода МДА.

Цель работы — оценка результатов определения активности ванкомицина, полученных турбидиметрическим методом, с целью использования его в качестве альтернативного методу диффузии в агар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве **объекта исследований** был выбран образец лекарственного препарата ванкомицина: порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь, дозировка 1000 мг. Данная лекарственная форма представляет собой распылку стерильной субстанции ванкомицина гидрохлорида. В качестве стандартного образца (СО) использовали СО ванкомицина гидрохлорида EP CRS banth 4 для микробиологических анализов с активностью 109620 ЕД на виалу.

Условия проведения испытания с использованием **метода диффузии в агар** соответствовали ГФ РФ⁶: тест-микроорганизм, посевная доза: *Bacillus subtilis* NCTC 10400/ATCC 6633 — Becton Dickinson France S.A.S., 20 млн спор на 1 мл среды; питательная среда для нижнего слоя в чашке Петри — 15 мл, питательная среда для верхнего слоя — 7 мл, тест-культура вносится только в верхний слой, растворитель для приготовления основных растворов — вода очищенная стерильная, полученная на установке Milli-Q (Merk, Германия), растворитель для рабочих растворов — стерильный буфер № 4. Основные растворы СО и испытуемого готовили с концентрацией 1000 ЕД/мл, рабочие растворы: S_1, U_1 — 50, S_2, U_2 — 100 и S_3, U_3 — 200 ЕД/мл. Рабочие растворы СО обозначены как S_1, S_2 и S_3 , рабочие растворы испытуемого — U_1, U_2, U_3 . На одну повторность использовали 6 чашек Петри с питательной средой, инкубированной тест-микроорганизмом. В сформированные с помощью стерильного стального сверла в толще агара 6 лунок дозатором Biohit вносили по 100 мкл рабочих растворов таким образом, чтобы растворы с максимальными

концентрациями не соприкасались между собой: $S_1, U_3, S_2, U_1, S_3, U_2$. Подготовленные чашки Петри с антибиотиком помещали в термостат Инкубатор BD-400 (Binder GmbH, Германия) на 18 ч и инкубировали при температуре 36 ± 1 °С. Через 18 ч измеряли диаметры зон угнетения на специальном приборе Readbiotic (PBI International S.p.A., Италия) с точностью до 0,1 мм. Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ РФ⁷.

Для испытания по методике с использованием **турбидиметрического метода** перечень растворителей и тест-микроорганизм использовали в соответствии с рекомендациями Европейской фармакопеи⁸: тест-микроорганизм — *Staphylococcus aureus* NCTC 7447/ATCC 6538P (Becton Dickinson France S.A.S.), растворитель для приготовления — стерильная вода очищенная, растворитель для приготовления рабочих растворов — стерильный буферный раствор с pH 8,0. Основные растворы стандартного и испытуемого образцов готовили так же, как и при испытании методом диффузии в агар. Эмпирически были подобраны рабочие концентрации растворов антибиотика 4, 6, 9 ЕД/мл (условия подбора — минимизация времени инкубирования и линейная зависимость «доза–эффект»). Для анализа использовали жидкую питательную среду для турбидиметрии следующего состава: панкреатический гидролизат казеина 6,0 г; гидролизат мяса ферментативный 1,5 г; дрожжевой экстракт 1,5 г; хлорид натрия 3,5 г; натрий фосфорнокислый двузамещенный 3,68 г; калий фосфорнокислый однозамещенный 1,32 г; вода очищенная до 1 л, pH после стерилизации 7,2. Дополнительно в состав питательной среды для турбидиметрии введена глюкоза (стерильный 40% раствор) в соотношении 1:400 [10].

В пробирки объемом 20 мл помещали 9 мл питательной среды, инокулированной тест-микроорганизмом, мутность микробной суспензии которого первоначально устанавливали по шкале МакФарланда (2,7) с помощью денситометра DEN-1 McFarland Densitometer (BioSan SIA, Латвия), затем разводили до концентрации микроорганизмов $\sim 10^6$ КОЕ/мл стерильным буферным раствором с pH 8,0. В пробирки вносили по 1 мл растворов исследуемого образца и растворов СО каждой концентрации в трех

⁵ ОФС.1.2.4.0010.15 Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶ Там же.

⁷ ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов определения фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами, вып. 1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁸ 2.7.2 Microbiological assay of antibiotics. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

повторностях (одна пробирка, одна концентрация). В качестве контрольных использовали растворы с питательной средой и буфером (рН 8,0). Образцы инкубировали при температуре 36 ± 1 °С в течение 5 ч в условиях постоянной аэрации при перемешивании в термошейкере Excella E-24/24R (NEW Brunswick Scientific Co., США). Для прекращения роста микроорганизмов после завершения инкубации в каждую пробирку с исследуемым образцом вводили раствор формальдегида 12% (PanReas AppliChem, Испания) по 0,5 мл. Через 30 мин измеряли оптическую плотность всех исследуемых растворов на спектрофотометре Agilent 8453 при длине волны 530 нм.

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ РФ⁹. Способ статистической обработки данных, полученных по методикам МДА и ТМ, основан на модели параллельных линий, требующей соблюдения ряда условий¹⁰: постоянное отношение двух последовательных доз, линейная зависимость отклика (диаметр зоны угнетения в случае МДА и оптическая плотность в случае ТМ) и логарифма концентрации антибиотика (доза). При этом линии откликов для испытуемых растворов и растворов СО должны быть параллельны. В обоих экспериментах анализы растворов СО и рабочих растворов ванкомицина выполняли одновременно и при идентичных условиях. Для испытания (МДА и ТМ) отбирали по 5 навесок с точностью до 0,0001 г испытуемого образца, каждую навеску анализировали в трех повторностях. Каждый полученный результат проверяли на пригодность методом дисперсионного анализа на платформе программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методами ДМА и ТМ получено по пять результатов активности ванкомицина. Подтверждение модели параллельных линий проведено путем оценки показателей «непараллельность» и «регрессия». На основании полученных данных рассчитаны дисперсии с использованием суммы квадратов источников вариации (постановка опыта, непараллельность, дозозависимость). Значимость различий дисперсии оценивалась по критерию Фишера. Для оценки

непараллельности должна быть подтверждена незначимость (значение критерия Фишера должно быть меньше критического) при уровне значимости $p=0,05$, для оценки регрессии подтверждается значимость (значение критерия Фишера должно быть больше критического) при $p=0,01$. Результаты дисперсионного анализа для параметров «непараллельность» и «регрессия» приведены в *таблице 1*.

Расчет основных показателей дисперсионного анализа «непараллельность» и «регрессия» результатов, полученных для испытуемых и стандартных растворов, подтвердил равноценность полученных данных («логарифм дозы» – «эффект» – линейная зависимость, линии регрессии, полученной для испытуемых рабочих растворов и стандартных рабочих растворов, параллельны). Незначимость различий средних значений оценивали по критерию Стьюдента в соответствии с ГФ РФ¹¹. Предварительно проверяли наличие статистически значимого различия между дисперсиями обеих выборок (*табл. 2*).

Расхождение между средними значениями статистически незначимо, полученные результаты можно рассматривать как принадлежащие к одной генеральной совокупности. Дополнительно по критерию Бартлетта было подтверждено, что дисперсии двух выборок принадлежат к одной генеральной совокупности (рассчитанное значение $\chi^2 1,17 < 3,84$ (табличное значение) при $P=95\%$, степень свободы $f=1$). Следовательно, результаты испытаний могут использоваться равнозначно. Относительная неопределенность средних результатов $\varepsilon_{(ТМ)}$ в случае результатов, полученных по методу ТМ, составляет 1,5%, что больше, чем $\varepsilon_{(МДА)}$ 0,77%. Систематическая погрешность методик, рассчитанная на основе опорного значения 1000 ЕД/мг, в случае ТМ $\delta=4,7\%$, в случае МДА $\delta=0,97\%$. Результаты статистической оценки двух методик представлены в *таблице 3*.

Согласно статистическим расчетам прецизионность методики МДА значительно выше, чем методики ТМ. Такие результаты свидетельствуют о более высокой вариабельности методики ТМ, что может быть связано с недостаточной обработкой стандартных операций выполнения испытания, например разброс количества пробы

⁹ ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов определения фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами, вып. 1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹⁰ ОФС.1.2.4.0010.15 Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

2.7.2 Microbiological assay of antibiotics. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025. <81> Antibiotics – Microbial assays. United States Pharmacopoeia. USP-NF/PF. Rockville; 2024.

¹¹ ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний, вып. 1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Результаты дисперсионного анализа данных по оценке активности ванкомицина, полученных методами турбидиметрии и диффузии в агар

Table 1. Analysis of variance for vancomycin activity evaluation obtained by turbidimetry and agar diffusion methods

Повторности <i>Replicates</i>	Турбидиметрический метод <i>Turbidimetric method</i>				Метод диффузии в агар <i>Agar diffusion method</i>			
	Значение критерия Фишера <i>Fisher's t-test</i>							
	Непараллельность <i>Non-parallelism</i> ($p=0,05$)		Регрессия <i>Regression</i> ($p=0,01$)		Непараллельность <i>Non-parallelism</i> ($p=0,05$)		Регрессия <i>Regression</i> ($p=0,01$)	
	Расчетное, $F_{\text{выч}}$ <i>Estimated,</i> F_{est}	Табличное, $F_{\text{табл}}$ <i>Reference,</i> F_{ref}	Расчетное, $F_{\text{выч}}$ <i>Estimated,</i> F_{est}	Табличное, $F_{\text{табл}}$ <i>Reference,</i> F_{ref}	Расчетное, $F_{\text{выч}}$ <i>Estimated,</i> F_{est}	Табличное, $F_{\text{табл}}$ <i>Reference,</i> F_{ref}	Расчетное, $F_{\text{выч}}$ <i>Estimated,</i> F_{est}	Табличное, $F_{\text{табл}}$ <i>Reference,</i> F_{ref}
1	0,32	4,35	446,4	8,1	10,47	4,35	554,1	8,1
2	0,09	4,35	93,7	8,1	0	4,35	582,3	8,1
3	0,62	4,35	241,2	8,1	0,05	4,35	324,8	8,1
4	1,71	4,35	1081,7	8,1	0,05	4,35	344,4	8,1
5	1,08	4,35	584,4	8,1	0,49	4,35	3235,9	8,1

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. p – уровень значимости.
Note. p , significance value.

Таблица 2. Результаты определения активности ванкомицина, полученные методами турбидиметрии и диффузии в агар

Table 2. Results of vancomycin activity determination obtained by turbidimetry and agar diffusion methods

Повторности <i>Replicates</i>	Турбидиметрический метод <i>Turbidimetric method</i>			Метод диффузии в агар <i>Agar diffusion method</i>		
	Активность ванкомицина, ЕД/мг <i>Activity of vancomycin, IU/mg</i>	Среднее значение активности, X , ЕД/мг <i>Mean activity value, IU/mg (mean RSD, %)</i>	Дисперсия <i>Variance</i> S^2	Активность ванкомицина, ЕД/мг <i>Activity of vancomycin, IU/mg</i>	Среднее значение активности, X_1 , ЕД/мг <i>Average activity value, IU/mg (mean RSD, %)</i>	Дисперсия <i>Variance,</i> S^2
1	1043,2	1047,4 (1,26%)	173,4	1020,1	1009,7 (0,63%)	39,8
2	1029,6			1006,8		
3	1046,6			1003,2		
4	1051,5			1009,0		
5	1065,0			1009,5		

Проверка однородности дисперсий по критерию Фишера / *Homogeneity of variance test using Fisher's test* (F), $P=0,95$
 $S^2=173,4$; $f=4$ $S_1^2=39,8$; $f=4$ $F-S^2/S_1^2=4,34 < F_{\text{табл/ref}}$ (9,12)
 Дисперсии статистически однородны / *The variances are statistically homogenous*

Проверка достоверности средних значений по t-критерию Стьюдента / *Significance test of mean values using Student's t-test*, $P=0,95$
 $0,55 < t_{\text{табл/ref}}$ (2,31)

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. RSD – относительное стандартное отклонение, P – уровень достоверности, X – среднее значение, n – объем выборки, s – стандартное отклонение. Отсутствие индекса – данные, полученные по методу турбидиметрии, индекс 1 – данные, полученные методом диффузии в агар.

Note. RSD, relative standard deviation; P , significance value; X , mean value; n , sample size; s , standard deviation. Index not available, data obtained using turbidimetric method; index 1, data obtained using agar diffusion method.

при внесении инокулята в питательную среду. Незначительные отклонения могут существенным образом повлиять на конечные результаты экспе-

римента. Минимизация отклонений может быть достигнута путем разработки стандартных операционных процедур и контроля их выполнения.

Таблица 3. Статистический анализ данных, полученных при анализе активности ванкомицина методами турбидиметрии и диффузии в агар

Table 3. Statistical analysis of data obtained during the analysis of vancomycin activity by agar diffusion and turbidimetric methods

Методика Method	μ	f	$X_{cp/mean}$	s	P, %	$t_{табл/ref}$	$\Delta X_{cp/mean}$	$\epsilon_{cp/mean}$	$t_{выч/est}$	$F_{табл/ref}$	$F_{выч/est}$	δ
Турбидиметрия Turbidimetry	10^3	4	1047,36	13,17	95	2,78	13,17	1,5	8,99	9,12	4,34	4,7
Метод диффузии в агар Agar diffusion	10^3	4	1009,72	6,31	95	2,78	7,85	0,77	3,47	9,12	4,34	0,97

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. μ – истинное значение измеряемой величины, f – число степеней свободы, X_{cp} – среднее значение выборки, s – стандартное отклонение, P – вероятность, $t_{табл}$ – табличное значение критерия Стьюдента, ΔX_{cp} – полуширина доверительного интервала среднего значения, ϵ_{cp} – относительная неопределенность среднего результата, $t_{выч}$ – вычисленное значение критерия Стьюдента, $F_{табл}$ – табличное значение критерия Фишера, $F_{выч}$ – расчетное значение критерия Фишера, δ – относительная величина систематической погрешности.

Note. μ , actual measured value; f, number of degrees of freedom; X_{mean} , sample mean; s, standard deviation; P, probability; t_{ref} , reference value of the Student's t-test; ΔX_{mean} , half-width of the confidence interval of the mean value; ϵ_{mean} , relative uncertainty of the mean value; t_{est} , estimated value of the Student's t-test; F_{ref} , reference value of the Fisher's test; F_{est} , estimated value of the Fisher's test; δ , relative error.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Турбидиметрический метод может рассматриваться в качестве альтернативного метода определения активности ванкомицина. Однако для минимизации влияния человеческого

фактора и внешних условий испытания необходимо предварительно разработать стандартные операционные процедуры выполнения работ по методике ТМ и контролировать их соблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Levin DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl. 1:S5–12. <https://doi.org/10.1086/491709>
- Diaz JA, Silva E, Arias MJ, Garzon M. Comparative *in vitro* study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products of vancomycin. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-11-9>
- Семенова ЕН, Кулешова СИ, Саканян ЕИ. Разработка турбидиметрической методики количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов в лекарственных препаратах для медицинского применения. *Антибиотики и химиотерапия.* 2020;65(7–8):37–41. Semenova EN, Kuleshova SI, Sakanyan EI. The development of a turbidimetric method for the quantitative determination of antibiotics of the aminoglycoside group in medications. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(7–8):37–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-37-41>
- Vieira DCM, Fiuza TFM, Nunes Salgado HR. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of cefuroxime sodium in powder for injection. *Pathogens.* 2014;3(3):656–66. <https://doi.org/10.3390/pathogens3030656>
- Tótolí EG, Nunes Salgado HR. Rapid turbidimetric assay to determine the potency of daptomycin in lyophilized powder. *Pharmaceutics.* 2015;7(3):106–21. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030106>
- Chiarentin L, Nunes Salgado HR. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of norfloxacin in tablets. *Braz J Pharm Sci.* 2015;51(3):629–35. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000300014>
- Motta Correa CB, Kogawa AC, Chorilli M, Nunes Salgado HR. Miniaturized microbiological method to determine the potency of rifaximin in tablets. *JAOAC Int.* 2021;104(4):1049–54. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsab017>
- Aleixa do Nascimento P, Kogawa AC, Nunes Salgado HR. Turbidimetric method: A new, ecological, and fast way to evaluate of vancomycin potency. *JAOAC Int.* 2020;103(6):1582–7. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa068>
- Шахова ДА, Каночкина МС. Перспективы и особенности применения метода турбидиметрического анализа для определения антимикробной активности пептидов и антибиотиков гликопептидного ряда (систематический обзор предметного поля). *Health, Food & Biotechnology.* 2024;6(4):73–94. Shakhova DA, Kanochkina MS. Prospects and features of the turbidimetric analysis method for determining the antimicrobial activity of peptides and antibiotics of the glycopeptide series (systematic scoping review). *Health, Food & Biotechnology.* 2024;6(4):73–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.36107/hfb.2024.i4.s242>
- Саканян ЕИ, Семенова ЕН, Кулешова СИ и др. Разработка и оценка качества новой питательной среды для количественного определения антибиотиков турбидиметрическим методом. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* 2018;(2):21–6. Sakanyan EI, Semenova EN, Kuleshova SI, et al. Development and quality evaluation of the new culture medium for assay of antibiotics by the turbidimetric method. *Journal of Pharmaceutical Quality Assurance.* 2018;(2):21–6 (In Russ.). EDN: XRODGX

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *С.И. Кулешова* – концепция, анализ данных, написание текста рукописи, подбор литературы; *Г.Ю. Романюк* – выполнение испытаний, анализ данных; *Д.А. Шахова* – выполнение испытаний, работа с питательной средой, анализ данных; *С.А. Лисунова* – работа с тест-микроорганизмами, выполнение испытаний; *С.А. Процак* – анализ данных, сбор литературы.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Svetlana I. Kuleshova* conceptualized the study, analyzed the data, drafted the manuscript and selected the references. *Galina Yu. Romanyuk* performed the tests and analyzed the data. *Daria A. Shakhova* performed the tests, processed culture medium and analyzed the data. *Svetlana A. Lisunova* worked with test microorganisms and performed the tests. *Svetlana A. Protsak* analyzed the data and collected the references.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук / **Svetlana I. Kuleshova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Романюк Галина Юрьевна / **Galina Yu. Romanyuk**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8336-6125>

Шахова Дарья Алексеевна / **Daria A. Shakhova**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4940-3760>

Лисунова Светлана Анатольевна / **Svetlana A. Lisunova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7164-7598>

Процак Светлана Александровна / **Svetlana A. Protsak**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-4223>

Поступила 24.10.2025

После доработки 13.02.2026

Принята к публикации 21.04.2026

Received October 24, 2025

Revised February 13, 2026

Accepted April 21, 2026