

№4 (94)  
**2021**

# ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал**

# **ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ**

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет»

## ***Редакционная коллегия:***

Бузук Г.Н., Генералов И.И., Голяк Н.С. (Минск), Дорофеева Т.А.,  
Егорова С.Н. (Казань), Ёршик О.А., Жебентяев А.И. (зам. главного  
редактора), Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатьева Е.В.  
(секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного редактора),  
Кугач В.В. (***главный редактор***), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С.,  
Куркин В.А. (Самара), Лапова Н.В., Моисеев Д.В. (Минск), Мушкина О.В.  
(Минск), Пивовар М.Л., Пиманов С.И. Покачайло Л.И. (Минск),  
Ржеусский С.Э., Сливкин А.И. (Воронеж), Сушков С.А. (зам. главного  
редактора), Тарасова Е.Н., Хишова О.М., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А.,  
Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Шульмин А.В.,  
Щастный А.Т., Яковлева О.А., Яранцева Н.Д. (Минск).

## ***Редакционный совет:***

Алексеев Н.А. (Минск), Боковинова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,  
Гапанович В.Н. (Минск), Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С.,  
Годовальников Г.В. (Минск), Гореньков В.Ф. (Минск), Гурина Н.С.  
(Минск), Дубовик Б.В. (Минск), Жарков Л.В. (Вильнюс), Иванаускас Л.П.  
(Каунас), Игнатенко В.С. (Минск), Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю.,  
Косинец А.Н. (Минск), Краснюк И.И. (Москва), Кугач А.А. (Минск),  
Лавник Е.Б. (Минск), Ламан Н.А. (Минск), Литош С.В. (Гродно),  
Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск), Матлавска И. (Познань),  
Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Орлова Е.А., Романенко Е.А.  
(Могилев), Сапего Л.А. (Гомель), Сосонкина В.Ф. (Минск), Суюнов Н.Д.  
(Ташкент), Шеряков А.А. (Минск), Щупакова А.Н., Яремчук А.А.  
(Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,  
свидетельство №112 от 12.03.2009 г.

ISSN 2074-9457

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАЦИЯ. ВЫЗОВЫ ВРЕМЕНИ»**

**К. С. Воронин, А. А. Фенин, И. А. Селиванова**  
**ФЛАВОНОИДЫ СУЧКОВОЙ ЗОНЫ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ ..... 5**

**Д. В. Левушкин, И. В. Гравель**  
**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СБОРЫ КАК ИСТОЧНИК**  
**МАКРОЭЛЕМЕНТОВ ..... 9**

**А. А. Осипова, А. А. Погоцкая**  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ НАБУХАНИЯ**  
**РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ (ALCEA ROSEA) ..... 14**

**Е. А. Шкапенко, А. В. Шульмин, О. С. Рубанова, А. А. Карусевич**  
**«ЗОЛОТАЯ СЕРЕДИНА» МЕЖДУ ОГРАНИЧЕНИЯМИ И СВОБОДОЙ**  
**ВЫБОРА ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 16**

**В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ**  
**КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ..... 22**

**А. В. Шульмин, Н. Ю. Лескова, А. В. Акулёнок,**  
**А. А. Солкин, М. Р. Конорев, В. В. Шевцова**  
**АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ**  
**НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНОГО VEN-АНАЛИЗА ..... 25**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**А. А. Рыхлова, М. Л. Пивовар**  
**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОМИГРАЦИЮ ПРОКАИНА**  
**ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ..... 32**

**О. И. Лазовская, В. В. Сенчук, В. Н. Леонтьев**  
**О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ**  
**ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИЛИРУБИНА**  
**В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА ..... 38**

**ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА**

**Г. Н. Бузук**  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.**  
**СООБЩЕНИЕ 2. КОНСТРУКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ И СПОСОБ РАСЧЕТА**  
**ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА ..... 46**

**А. А. Осипова, А. А. Погоцкая**  
**МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ**  
**(ALCEA ROSEA) В СРАВНЕНИИ С ЛИСТЬЯМИ АЛТЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО**  
**(ALTHAEA OFFICINALIS) ..... 52**

**О. В. Мушкина**  
**РЕСУРСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ**  
**И ОЛЬХИ СЕРОЙ ..... 58**

**Н. А. Кузьмичева**  
**СЕЗОННАЯ И РАЗНОГОДИЧНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ**  
**ФЕНОЛОГЛИКОЗИДОВ В ЛИСТЬЯХ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ**  
**(ORTHILIA SECUNDA L.)..... 65**

**Г. Н. Бузук**  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.**  
**СООБЩЕНИЕ 3. КОРРЕКТИРОВКА ВЛИЯНИЯ ВЛАЖНОСТИ ..... 74**

#### **ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ**

**И. А. Савков, О. М. Хишова**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ**  
**ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ**  
**СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ ..... 85**

#### **ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский**  
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ**  
**МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО**  
**ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ГЕЛЕЙ НА ИХ ОСНОВЕ ..... 93**

# МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАЦИЯ. ВЫЗОВЫ ВРЕМЕНИ»

30 ноября 2021 года состоялась онлайн-конференция молодых учёных «Фармация. Вызовы времени», организованная Первым Московским государственным медицинским университетом им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) и Витебским государственным ордена Дружбы народов медицинским университетом. Ряд материалов конференции публикуются в данном номере журнала.

УДК 582.475.2:547.97

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.5>**К. С. Воронин<sup>1</sup>, А. А. Фенин<sup>2</sup>, И. А. Селиванова<sup>1</sup>**

## ФЛАВОНОИДЫ СУЧКОВОЙ ЗОНЫ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева», г. Москва, Россия

*Исследован компонентный состав флавоноидной фракции сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. методом хромато-масс-спектрометрии. В качестве ее компонентов выявлены дигидрокверцетин, арамадендрин, дигидроизорамнетин, эриодиктиол и кверцетин.*

**Ключевые слова:** дигидрокверцетин, сучковая зона древесины лиственницы, *Larix dahurica*, хромато-масс-спектрометрия.

### ВВЕДЕНИЕ

Древесина лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. является богатым источником биологически активных полифенольных соединений, в том числе флавоноидов. Ранее был изучен компонентный состав экстрактивных веществ комлевой зоны древесины лиственницы, на базе которых разработан фитопрепарат Диквертин. Его основным компонентом является флавоноид (2*R*,3*R*)-дигидрокверцетин (ДКВ), который обладает широким спектром фармакологического действия, основанном на его выраженной антиоксидантной активности [1]. Необходимость рационального использования древесины лиственницы предопределяет актуальность комплексного изучения других ее частей.

В настоящее время все большее приращение для исследования многокомпонентных растительных экстрактов находят инструментальные методы анализа, в том числе хромато-масс-спектрометрия, вве-

денная в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания.

Цель исследования – установить компонентный состав флавоноидной фракции экстрактивных веществ сучковой зоны древесины лиственницы *Larix dahurica* Turcz. методом хромато-масс-спектрометрии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил полифенольный экстракт сучковой зоны древесины лиственницы («Аметис», г. Благовещенск). Компонентный состав экстракта определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. В работе использовали хроматограф ACQUITY UPLC (Waters) с диодно-матричным детектором и тандемным квадрупольным масс-спектрометром Xevo TQD (Waters). Условия хроматографирования (условия): колонка ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1,7 мкм (2,1 × 100 мм) (Waters); подвижные фазы: А – 0,5% водный раствор муравьиной кислоты, В – 0,5% рас-

твор муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиентный режим элюирования: 0 мин – 100% А, 5 мин – 85% А, 7,5 мин – 75% А, 10 мин – 62,5% А, 15 мин – 100% В; скорость потока 0,2 мл/мин. Рабочие параметры масс-спектрометра: режим ионизации – положительный и отрицательный электроспрей; напряжение на капилляре – 3 кВ, напряжение на конусе – 30 В, напряжение в столкновительной ячейке – 20 В, температура газа-осушителя – 320 °С, скорость потока газа-осушителя – 700 л/ч, поток на конусе – 50 л/ч, температура источника – 150 °С. Идентификацию пиков на хроматограмме проводили путем сопоставления хроматографических и спектральных характеристик компонентов экстракта с аутентичными образцами и литературными данными.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

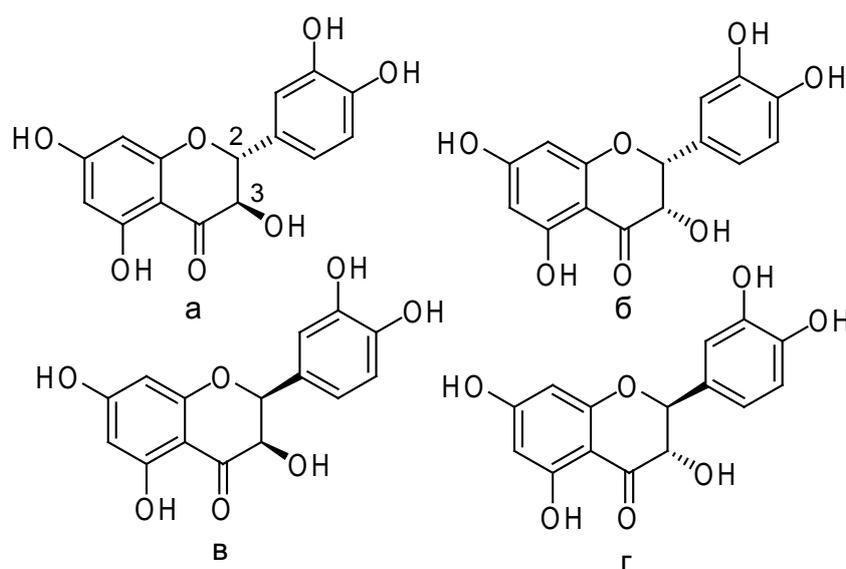
Для оптимизации условий хроматографического разделения компонентов исследуемого экстракта в качестве подвижной фазы использовали смеси воды с ацетонитрилом или метанолом с добавлением кислотных модификаторов: муравьиной и уксусной кислот. Испытаны изократический, градиентный и смешанный режимы элюирования. В качестве неподвижной фазы были опробованы фенильный и октадецилсилильный сорбенты. Исследованы режимы ионизации (положительный и отрицательный электроспрей), разные значения

параметров работы масс-спектрометра: напряжение на капилляре, напряжение на конусе, напряжение в столкновительной ячейке. Время удерживания (ВУ) и спектральные характеристики компонентов экстракта, полученные при оптимальных условиях (см. условия, «Материалы и методы»), представлены в таблице.

Таблица. – Данные хромато-масс-спектрометрии компонентов экстракта сучковой зоны древесины лиственницы

ВУ, мин	[M-H] <sup>-</sup>	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм
6,80	303	289
7,08	303	289
7,80	287	287
8,05	317	287
9,04	287	286
9,20	301	230; 368

Пик с ВУ 6,80, при сравнении со стандартным образцом, был идентифицирован как (2*R*,3*R*)-ДКВ (рисунок 1), абсолютная конфигурация которого ранее определена методом рентгеноструктурного анализа [2]. Для (2*R*,3*R*)-ДКВ характерно диэкваториальное положение объемных заместителей: дигидроксифенильного кольца у атома С-2 и гидроксильной группы у атома С-3. По результатам молекулярного моделирования было установлено, что устойчивость стереоизомеров ДКВ уменьшается в ряду: (2*R*,3*R*)-ДКВ, (2*R*,3*S*)-ДКВ, (2*S*,3*R*)- и (2*S*,3*S*)-ДКВ [3, 4]. В случае (2*R*,3*S*)-изомера



а – (2*R*,3*R*)-ДКВ, б – (2*R*,3*S*)-ДКВ, в – (2*S*,3*R*)-ДКВ, г – (2*S*,3*S*)-ДКВ  
Рисунок 1. – Стереизомеры ДКВ

гидроксильная группа у атома С-3 занимает аксиальное положение, что приводит к увеличению потенциальной энергии молекулы по сравнению с (2*R*,3*R*)-изомером. Таким образом, пик с ВУ 7,08 соответствует стереоизомеру ДКВ, которому может быть приписана (2*R*,3*S*)-конфигурация центров хиральности.

В УФ-спектре компонента, которому соответствует пик на хроматограмме с ВУ 9,20, наблюдается характерное для флавонолов поглощение в области 370 нм. Масс- и УФ-спектры, а также ВУ этого соединения

совпадают с таковыми аутентичного образца кверцетина (3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4; КВ). Компоненты с ВУ 7,80 и 9,04 имеют аналогичные спектральные характеристики и одинаковую молекулярную массу (288), отличающуюся от массы ДКВ на 16 единиц, что означает потерю одной гидроксильной группы. Таким образом, эти пики могут соответствовать биогенетически родственным ДКВ соединениям: флаванону – эриодиктиолу или флаванолу – дигидрокемпферолу (аромадендрину) (рисунок 2).

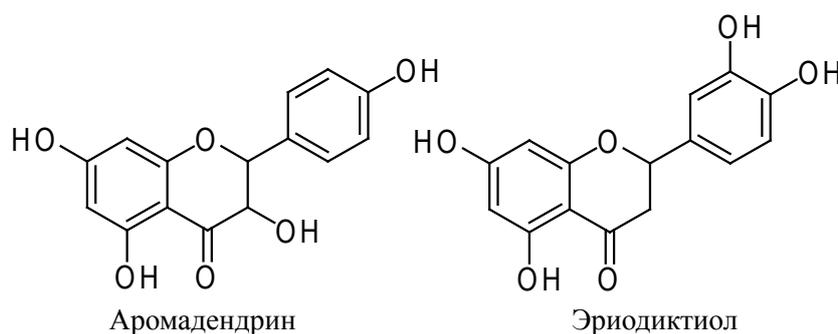


Рисунок 2. – Биогенетические родственники ДКВ

В спектре фрагментации пика молекулярного иона компонента с ВУ 7,80 наблюдаются пики: в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов –  $m/z$  269 [M-H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>,  $m/z$  259 [M-H-CO]<sup>-</sup>; в режиме регистрации положительно заряженных ионов –  $m/z$  271 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>,  $m/z$  243 [M+H-H<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup>, что соответствует профилю фрагментации аромадендрина [5]. В свою очередь, в спектре компонента с ВУ 9,04 наблюдаются пики, характерные для фрагментации эриодиктиола в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов:  $m/z$  151 и  $m/z$  135, которые соответствуют частицам, образующимся при разрыве связей гетероциклического кольца [6]. Хроматографические исследования на модельных смесях флавоноидов и растительных экстрактах показали, что флаванол аромадендрин в условиях обращенно-фазовой хроматографии элюируется после флаванола ДКВ (в связи с меньшей полярностью, из-за отсутствия одной гидроксильной группы по сравнению с ДКВ), но перед флавонолом КВ, в то время как флаванон эриодиктиол характеризуется большим ВУ, чем аромадендрин, но меньшим, чем КВ [7, 8]. Таким образом,

по сумме спектральных и хроматографических данных, компонент с ВУ 7,80 был идентифицирован как аромадендрин, а компонент с ВУ 9,04 – как эриодиктиол.

Компонент, которому соответствует пик на хроматограмме с ВУ 8,05, по масс- и УФ-спектрам может быть отнесен к одному из монометилловых эфиров ДКВ. Для уточнения положения метокси-группы был проведен сопоставительный анализ фрагментации пика молекулярного иона неизвестного компонента в режиме регистрации положительно заряженных ионов с профилем фрагментации ДКВ, для которого характерно образование двух интенсивных пиков:  $m/z$  153 (относительная интенсивность 100%), обусловленного потерей кольца В в виде нейтральной частицы, и  $m/z$  123 (относительная интенсивность 90,35%), принадлежащего 3,4-дигидроксибензильному катиону [9]. В спектре исследуемого соединения обнаруживаются пики  $m/z$  153 (относительная интенсивность 100%),  $m/z$  137 (относительная интенсивность 93,45%), но отсутствует пик  $m/z$  123, что может быть связано с замещением одной из гидроксильных групп на метокси-группу в коль-

це В. Ранее сообщалось об обнаружении в различных частях лиственницы 3'-метилового эфира КВ – изорамнетина, следовательно, можно предположить, что компоненту с ВУ 8,05 соответствует его биоге-

нетический предшественник флаванол дигидроизорамнетин (2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(4-гидрокси-3-метокси)-4H-1-бензопиранон-4) [10], фрагментация которого изображена на рисунке 3.

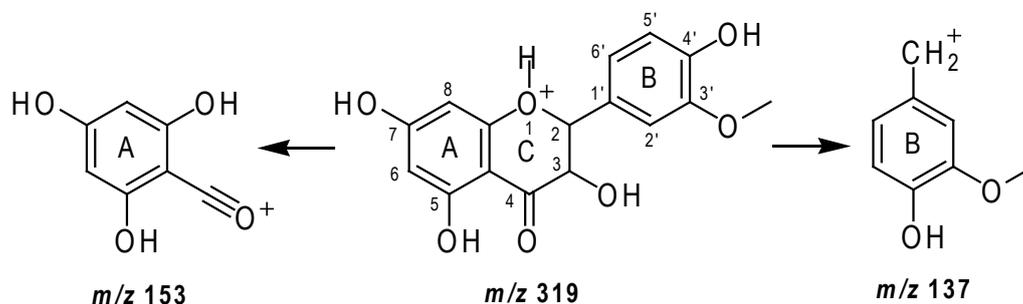


Рисунок 3. – Основные пути фрагментации дигидроизорамнетина

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам хромато-масс-спектрометрии в качестве компонентов флавоноидной фракции сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. выявлены дигидрокверцетин, аромандрин, дигидроизорамнетин, эриодиктиол и кверцетин.

### SUMMARY

K. S. Voronin, A. A. Fenin, I. A. Selivanova  
 FLAVONOIDS OF LARCH KNOTWOOD  
 Flavonoid fraction composition of *Larix dahurica* Turcz. knotwood was studied with HPLC-DAD/ESI-MS/MS. Dihydroquercetin, aromadendrin, dihydroisorhamnetin, eriodictyol and quercetin were revealed as its components.

Keywords: dihydroquercetin, larch knotwood, *Larix dahurica*, HPLC-DAD/ESI-MS/MS.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Плотников, М. Б. Лекарственные препараты на основе диквертина / М. Б. Плотников, Н. А. Тюкавкина, Т. М. Плотникова. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2005. – 228 с.
2. Исследование кристаллической структуры дигидрокверцетина / И. А. Селиванова [и др.] // Химико-фармацевт. журн. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 51–53.
3. Стереоизомерия дигидрокверцетина в формате молекулярного дизайна / И. А. Селиванова [и др.] // Сб. материалов IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновации в здоровье нации». – Санкт-Петербург: С.-Петерб. гос. химико-фармацевт.

акад, 2016. – С. 567–571.

4. Терехов, Р. П. Компьютерное моделирование как путь разработки фитопрепаратов на базе флавоноидов / Р. П. Терехов, И. А. Селиванова // Фармация. Спец. вып. – 2016. – С. 112–116.

5. Phenolic compounds from *Populus alba* L. and *Salix subserrata* Willd. (Salicaceae) counteract oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* / N. Tawfeek [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, N 10. – P. 1999.

6. Counter-current chromatography with off-line detection by ultra high performance liquid chromatography/high resolution mass spectrometry in the study of the phenolic profile of *Lippia origanoides* / S. G. Leitão [et al.] // J. of Chromatography. A. – 2017. – Vol. 1520. – P. 83–90.

7. Polyphenolic profile as a useful tool to identify the wood used in wine aging / M. Sanz [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2012. – Vol. 732. – P. 33–45.

8. Determination of flavonoids and phenolics and their distribution in almonds / P. E. Milbury [et al.] // J. of Agr. and Food Chemistry. – 2006. – Vol. 54, N 14. – P. 5027–5033.

9. A fragmentation study of dihydroquercetin using triple quadrupole mass spectrometry and its application for identification of dihydroflavonols in Citrus juices / B. Abad García [et al.] // Rapid Communications in Mass Spectrometry. – 2009. – Vol. 23, N 17. – P. 2785–2792.

10. Флавоноидные соединения коры лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина / С. З. Иванова [и др.] // Химия растит. сырья. – 2002. – № 4. – С. 5–13.

### REFERENCES

1. Plotnikov MB, Tiukavkina NA, Plotnikova TM. Medicines based on divertin. Tomsk, RF: Izd-vo Tomskogo un-ta; 2005. 228 s. (In Russ.)
2. Selivanova IA, Tiukavkina NA, Kolesnik

IuA, Nesterov VN, Kuleshova LN, Khutori-  
anskii VA i dr. Study of the crystal structure of  
dihydroquercetin. *Khimiko-farmatsevt. zhurn.*  
1999;33(4):51–3. (In Russ.)

3. Selivanova IA, Tiukavkina NA, Terekhov  
RP, Fenin AA. Stereoisomerism of dihydroquer-  
cetin in molecular design format. V: *Sb materi-  
alov IV Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar  
uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii»*. Sankt-  
Peterburg, RF: S-Peterb gos khimiko-farmatsevt  
akad; 2016. s. 567–71. (In Russ.)

4. Terekhov RP, Selivanova IA. Computer  
modeling as a way to develop phytoprepara-  
tions based on flavonoids. *Farmatsiia. Spets vyp.*  
2016;112–6. (In Russ.)

5. Tawfeek N, Sobeh M, Hamdan DI, Far-  
rag N, Roxo M, El-Shazly AM et al. Pheno-  
lic compounds from *Populus alba* L. and *Salix*  
*subserrata* Willd. (Salicaceae) counteract oxi-  
dative stress in *Caenorhabditis elegans*. *Mol-  
ecules.* 2019;24(10):1999. doi: 10.3390/mole-  
cules24101999

6. Leitão SG, Leitão GG, Vicco DKT, Pereira  
JPB, de Moraes Simão G, Oliveira DR et al.  
Counter-current chromatography with off-line  
detection by ultra high performance liquid chro-  
matography/high resolution mass spectrometry in  
the study of the phenolic profile of *Lippia orig-  
anoides*. *J Chromatography A.* 2017;1520:83-90.  
doi: 10.1016/j.chroma.2017.09.004

7. Sanz M, de Simón BF, Cadahía E, Es-  
teruelas E, Muñoz AM, Hernández MT et al.

Polyphenolic profile as a useful tool to identify  
the wood used in wine aging. *Anal Chim Acta.*  
2012;732:33–45. doi: 10.1016/j.aca.2011.12.012

8. Milbury PE, Chen CY, Dolnikowski GG,  
Blumberg JB. Determination of flavonoids and  
phenolics and their distribution in almonds.  
*J Agric Food Chem.* 2006;54(14):5027-33. doi:  
10.1021/jf0603937

9. Abad García B, Garmon-Lobato S, Berru-  
eta LA, Gallo B, Vicente F. A fragmentation study  
of dihydroquercetin using triple quadrupole mass  
spectrometry and its application for identification  
of dihydroflavonols in Citrus juices. *Rapid Com-  
mun Mass Spectrom.* 2009;23(17):2785–92. doi:  
10.1002/rcm.4182

10. Ivanova SZ, Fedorova TE, Ivanova NV,  
Fedorov SV, Ostroukhova LA, Malkov IuA i dr.  
Flavonoid compounds of the bark of Siberian  
larch and Gmelin larch. *Khimii rastit syr'ia.*  
2002;(4):5-13. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

119991, Россия,  
г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2,  
ИФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
кафедра химии,  
тел.: 8 916 528 41 52,  
e-mail: voronin\_k\_s@staff.sechenov.ru  
(crowk92@yahoo.com),  
Воронин К. С.

Поступила 30.11.2021 г.

УДК 615.322:577.16

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.9>

**Д. В. Левушкин, И. В. Гравель**

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СБОРЫ КАК ИСТОЧНИК  
МАКРОЭЛЕМЕНТОВ**

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России,  
г. Москва, Россия**

*Лекарственное растительное сырье содержит не только биологически активные вещества, но и минеральные элементы. В настоящее время лекарственные растительные препараты как источники макроэлементов практически не изучены. Цель работы – изучить содержание макроэлементов, которые могут способствовать проявлению терапевтических эффектов на примере грудного сбора № 4. Проведен анализ содержания макроэлементов (K, Na, Mg, Ca, P, S, Fe) в грудном сборе № 4 и его компонентах методом атомно-эмиссионной спектроскопии. Определен диапазон концентраций макроэлементов (62,71–21705,63 мг/кг). Их средние значения убывали в ряду: K > Ca > Mg > P > S > Na > Fe. В настое из грудного сбора № 4 макроэлементы переходят от 10 до 80%. Обнаружено, что содержание калия, натрия, магния, кальция, фосфора, серы и железа в грудном сборе № 4 составило 25–1100% от суточной потребности, что позволяет*

рассматривать этот сбор как дополнительный источник поступления этих макроэлементов в организм человека.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырьё, сборы, макроэлементы, атомно-эмиссионная спектрометрия.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что около 30% лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке являются препаратами, полученными на основе лекарственного растительного сырья [1]. Анализ рынка фитопрепаратов показал, что большую долю (около 25%) занимают многокомпонентные сборы. По данным DSM-групп наибольшим спросом среди потребителей пользуется грудной сбор № 4 [2]. В его состав входят шесть компонентов: ромашки аптечной цветки, багульника болотного

побеги, календулы лекарственной цветки, фиалки травы – по 20%, солодки корни – 15%, мяты перечной листья – 5%.

В Российской Федерации накоплен большой опыт клинического применения сборов для лечения и профилактики респираторных заболеваний [3]. Многие из официальных сборов разработаны на кафедре фармакогнозии (ныне – фармацевтического естествознания) Сеченовского Университета (таблица). Терапевтический эффект грудного сбора обеспечивает комбинация биологически активных веществ и минеральных веществ, которые содер-

Таблица. – Компонентный состав некоторых лекарственных растительных сборов

Наименование сбора	Компоненты	Содержание, в %
Грудной сбор № 4	Ромашки цветки	20
	Солодки корни	15
	Мяты перечной листья	5
	Багульника болотного побеги	20
	Ноготков цветки	20
	Фиалки трава	20
Грудной сбор № 2 (Фитопектол № 2)	Мать-и-мачехи листья	40
	Солодки корни	30
	Подорожника большого листья	30
Грудной сбор № 1 (Фитопектол № 1)	Алтея корни	40
	Мать-и-мачехи листья	40
	Душицы трава	20
Грудной сбор № 3	Алтея корни	28,8
	Солодки корни	28,0
	Шалфея листья	14,4
	Аниса обыкновенного плоды	14,4
	Сосны почки	14,4
Желудочно-кишечный сбор (Фитогастрол)	Ромашки цветки	20
	Солодки корни	20
	Мяты перечной листья	20
	Укропа пахучего плоды	20
	Аира корневища	20
Мочегонный сбор	Толокнянки листья	40
	Ноготков цветки	20
	Укропа огородного плоды	20
	Элеутерококка корневища и корни	10
	Мяты перечной листья	10
Желчегонный сбор № 2	Бессмертника песчаного цветки	40
	Тысячелистника трава	20
	Мяты перечной листья	20
	Кориандра плоды	20
Желчегонный сбор № 3	Ромашки цветки	23
	Мяты перечной листья	23
	Ноготков цветки	23
	Тысячелистника трава	23
	Пижмы цветки	8

жаты в лекарственном растительном сырье – компонентах сбора. При совместном присутствии они активно участвуют в проявлении фармакологических эффектов.

Макро- и микроэлементы находятся в биологически доступной, легкоусвояемой для организма человека форме. В ряде исследований было показано, что макроэлементы в составе пищевых добавок улучшают состояние пациентов с бронхиальной астмой, острой респираторной инфекцией и другими заболеваниями дыхательной системы [4, 5]. Степень перехода отдельных элементов в лекарственные формы различается. Это зависит от многих факторов (элемента, вида ЛРС, лекарственной формы и др.) [6]. Однако в настоящее время лекарственные растительные препараты как источники макроэлементов практически не изучались. Поэтому исследование применения в этом аспекте лекарственных растительных препаратов является актуальным. Оценить эффективность использования лекарственных сборов как источника макроэлементов возможно только на основании количественного определения их содержания в цепи: лекарственное растительное сырьё (отдельные компоненты) – растительный сбор – лекарственная форма. Что и было целью настоящей работы. В задачи исследования входило определить содержание макроэлементов в отдельных видах сырья (компонентах сбора), грудном сборе № 4, настоях и водорастворимом экстракте из него, после чего провести сравнительный анализ полученных результатов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектами исследования служили грудной сбор № 4 и отдельные компоненты сбора (ромашки аптечной цветки, багульника болотного побеги, календулы лекарственной цветки, фиалки трава, солодки корни, мяты перечной листья) – виды сырья, реализуемого через аптечную сеть. Помимо этого, из грудного сбора был получен настой и водорастворимый сухой экстракт. Всего было изучено 39 образцов лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов.

Настой из грудного сбора получали по методике, описанной на упаковке. 10 г измельченного сырья помещали в стеклянный стакан вместимостью 250 мл и заливали 200 мл горячей деионизированной воды. Стакан накрывали часовым стеклом и ставили на кипящую водяную баню на

15 минут. Затем настой охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через фильтр «Красная лента» (диаметр 180 мм). Фильтр помещали в марлю и вместе с фильтром отжимали сырьё. Объем полученного настоя доводили водой до 200 мл.

Минерализацию образцов сырья проводили смесью концентрированной азотной кислоты и деионизированной воды в соотношении 1:10. Водные извлечения предварительно упаривали до сухого остатка. Разложение осуществляли в микроволновой системе Milestone Ethos Up (Milestone, Италия) с частотой 2450 Гц и выходной мощностью 900 Вт. Определение содержания макроэлементов в пробах осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent AA240Z (Agilent Technologies, США) [7].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенный анализ отдельных компонентов сбора показал, что максимальные концентрации Na и Fe были обнаружены в сырье календулы лекарственной цветках; K – в фиалки траве; Ca, S – в листьях мяты перечной; Mg – в корнях солодки; P – в цветках ромашки аптечной. Отмечено, что минимальные концентрации большинства изученных элементов (за исключением P) содержались в побегах багульника болотного. В отдельных компонентах сбора концентрации макроэлементов варьировали в диапазоне от 62 до 21705 мг/кг. Средние значения содержания макроэлементов убывали в ряду: K > Ca > Mg > P > S > Na > Fe.

Как правило, содержание элемента в сборе было выше, чем в большинстве отдельных компонентов. На примере кальция видно, что концентрации макроэлемента в грудном сборе представляют собой среднее значение (рисунок 1). В связи с тем, что сухой экстракт получается путем выпаривания водного извлечения, концентрации макроэлементов в нём как правило меньше, чем в сборе, но выше по сравнению с настоем.

Сравнительный анализ содержания макроэлементов в грудном сборе № 4 и сухом экстракте показал, что содержание Na, Mg, P и S в сухом экстракте в 2–4 раза выше, чем в грудном сборе. Интересно, что калий в сухом экстракте не найден, а в грудном сборе его содержание значительно (14203 мг/кг).

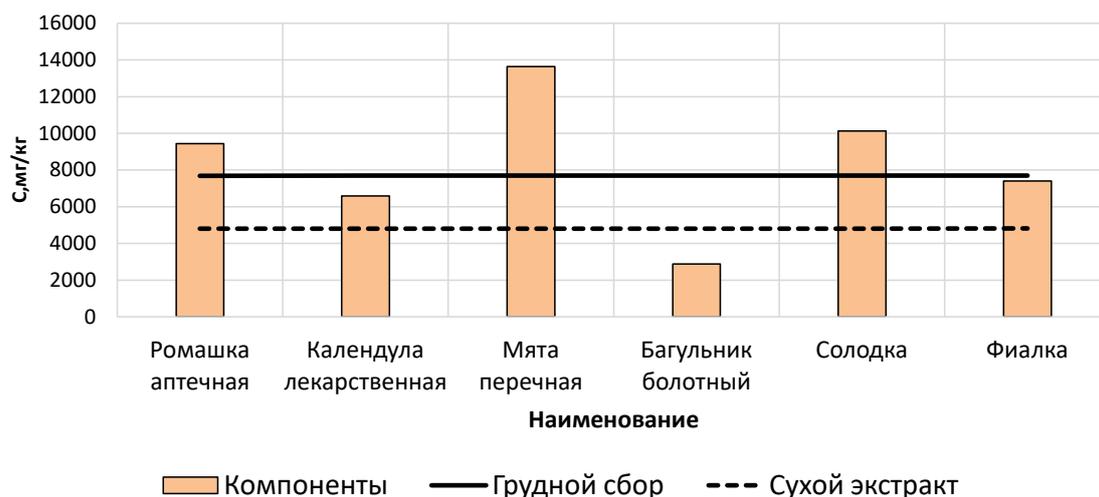


Рисунок 1. – Содержание магния в компонентах, грудном сборе № 4 и сухом экстракте, мг/кг

Проведена оценка перехода отдельных макроэлементов в настой грудного сбора. Установлено, что чем меньше абсолютное содержание элемента в грудном сборе, тем выше его переход в настой (рисунок 2). В настоях из грудного сбора содержание макроэлементов было в 2–10 раз меньше, чем в самом грудном сборе. Выявленные тенденции хорошо согласуются с литературными данными [6].

Для оценки восполнения суточной потребности рассчитали возможное поступление макроэлементов в организм человека за счет использования грудного сбора № 4. Полученные значения сравнили с данными методических рекомендаций. Процент от суточной потребности варьировал от 25% (для Na) и до 1132% (для Fe) в зависимости от макроэлемента [8].

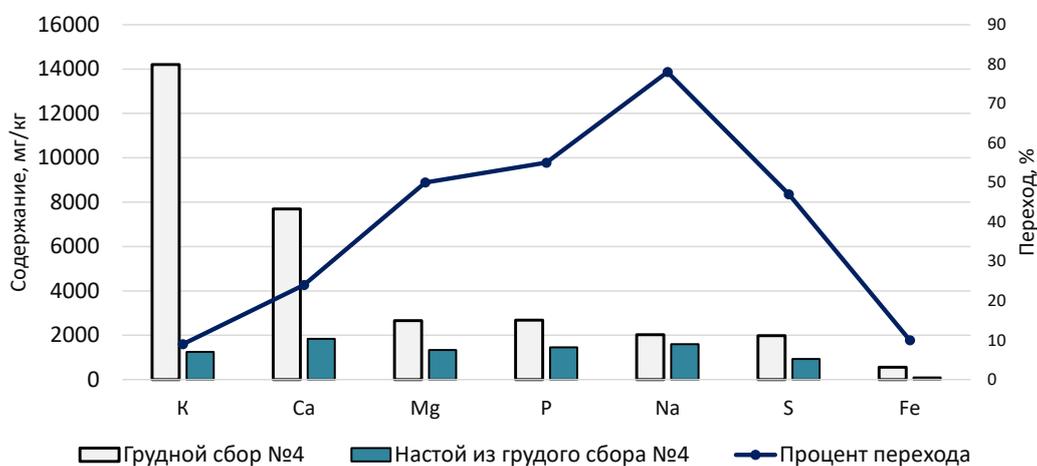


Рисунок 2. – Содержание и переход макроэлемента из грудного сбора № 4 в настой, мг/кг, %

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружены концентрации макроэлементов (Na, Fe, K, Mg, Ca, P и S) в диапазонах: в грудном сборе № 4 – от 91 до 14203 мг/кг; в отдельных компонентах сбора – от 583 до 13406 мг/кг; в препаратах на основе грудного сбора № 4 – от 54 до 1853 мг/кг.

Для перехода макроэлементов в настой наблюдаются схожие тенденции, что и для микроэлементов. Установлено, что грудной сбор № 4 содержит от 25% и до 1123% суточной потребности в макроэлементах, поэтому он может быть использован для восполнения их недостатка в организме человека.

**SUMMARY**

D. V. Levushkin, I. V. Gravel  
 MULTICOMPONENT MEDICINAL  
 SPECIES AS A SOURCE OF  
 MACRONUTRIENTS

Medicinal plant raw material contains not only biologically active substances but also mineral elements. Currently, medicinal herbal preparations as sources of macronutrients are practically not studied. The aim of the research is to study the amount of macronutrients that can promote to manifestation of therapeutic effects on the example of a pectoral species № 4. An analysis of macronutrients content (potassium, sodium, magnesium, calcium, phosphorus, sulfur and iron) and its components in a pectoral species №4 was carried out using the atomic emission spectrometry. It was found out that the content of macronutrients is in the range of 62,1–21705,63 mg/kg. Their average values decreased in the series:  $K > Ca > Mg > P > S > Na > Fe$ . Macronutrients appear in the amount of 10 to 80% in the infusion from the pectoral species № 4. The amount of potassium, sodium, magnesium, calcium, phosphorus, sulfur and iron in the pectoral species № 4 made 25–1100% of the daily requirement which allows to consider this species as an additional source of those macronutrients presence in the human body.

Keywords: medicinal plant raw material, species, macronutrients, atomic emission spectrometry.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья, используемого в отечественной и мировой фармакопейной практике / Л. Н. Фролова [и др.] // Вестн. Науч. центра экспертизы средств мед. применения. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 29–40.

2. Филиппова, И. Рынок растительных средств: проблемы, перспективы, приоритеты / И. Филиппова // Ремедиум. – 2016. – № 7/8. – С. 15–16.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] : введ. в действие с 1 дек. 2018 г. приказом М-ва здравоохранения РФ от 31 окт. 2018 г. № 749 / М-во здравоохранения РФ. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. – Дата доступа: 10.08.2021.

4. Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma:

a randomized placebo controlled trial / A. G. Kazaks [et al.] // J. of Asthma. – 2010. – Vol. 47, N 1. – P. 83–92.

5. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19 / C. F. Tang [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 886. – P. 64–69.

6. Фармакогнозия. Экоотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учеб. пособие / И. В. Гравель [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2012. – 304 с.

7. МУК 4.1.1482–03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: методические указания. – Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.

8. МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.

**REFERENCES**

1. Frolova LN, Kovaleva EL, Sakanian EI, Kuteinikov VIu, Shelestova VV, Cheremisina MA. Comparative analysis of the nomenclature of medicinal plant raw materials used in domestic and world pharmacopoeial practice. Ved Nauch tsentra ekspertizy sredstv med primeneniia. 2020;10(1):29–40. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-29-40. (In Russ.)

2. Filippova I. Herbal remedies market: problems, prospects, priorities. Remedium. 2016;(7-8):15–6. (In Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14-e izd. Moskva, RF; 2018. Rezhim dostupa: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Data dostupa: 10.08.2021. (In Russ.)

4. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, Shenoy SF, Stern JS. Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo controlled trial. J Asthma. 2010;47(1):83–92. doi: 10.3109/02770900903331127

5. Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020;886:64–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173546

6. Gravel' IV, Shoikhet IaN, Iakovlev GP, Samylin IA. Pharmacognosy. Ecotoxicants in medicinal plant raw materials and phytopreparations: ucheb posobie. Moskva, RF:

GEOTAR- media; 2012. 304 s. (In Russ.)

7. MUK 4.1.1482–03. Determination of chemical elements in biological media and preparations by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy and inductively coupled plasma mass spectrometry: metodicheskie ukazaniia. Moskva, RF: Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2003. 56 s. (In Russ.)

8. MR 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation: metodicheskie rekomendatsii. Moskva, RF:

Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. 36 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

119991, Россия, г. Москва,  
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106,  
Институт фармации им. А. П. Нелюбина  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова  
Минздрава России,  
кафедра фармацевтического естествознания,  
e-mail: gravel\_i\_v@staff.sechenov.ru,  
Гравель И.В.

Поступила 06.12.2021 г.

УДК: 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.14>

**А. А. Осипова, А. А. Погоцкая**

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ НАБУХАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ (*ALCEA ROSEA*)**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Проведено определение коэффициентов набухания корней, травы, листьев, стеблей и черешков шток-розы розовой. Наибольшее значение коэффициента набухания имеет трава шток-розы, что может быть обусловлено совместным вкладом стеблей, листьев и черешков, имеющих меньшие индивидуальные коэффициенты набухания. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем при установлении критериев стандартизации и создании нормативной документации.*

**Ключевые слова:** шток-роза розовая, коэффициент набухания, измельченные части растения.

### **ВВЕДЕНИЕ**

На сегодняшний день одним из актуальных вопросов, решаемых фармакогнозией, является расширение сырьевой базы лекарственного растительного сырья, в том числе за счет выявления дополнительных сырьевых источников. Одним из путей реализации данного направления является проведение скрининговых фармакогностических исследований среди растений, являющихся близкородственными, если хотя бы одно является изученным и находит применение в официальной медицине.

Так, алтей лекарственный и алтей армянский являются лекарственными растениями и применяются в современной научной и практической медицине как противокашлевые лекарственные препараты периферического действия. Фарма-

кологический эффект данных растений обусловлен содержащимися в их составе полисахаридами [1].

Вследствие ограниченной сырьевой базы алтея в Республике Беларусь существует необходимость поиска дополнительных альтернативных источников полисахаридов растительного происхождения среди близкородственных алтею видов из отечественной флоры.

Шток-роза розовая (*Alcea rosea*) – распространённая садово-парковая культура, также относящаяся к семейству Мальвовые (*Malvaceae*). Данное растение является многолетним, достигает высоты до 2 метров и способно к наращиванию значительной биомассы, что обуславливает в том числе экономическую целесообразность культивирования [2].

В литературе имеются данные о химическом составе шток-розы розовой. Расте-

ние содержит главным образом высокомолекулярные кислые полисахариды [3].

Входящие в состав растения полисахариды обуславливают вязущий и мягчительный эффект; отвары цветков могут использоваться при лечении заболеваний дыхательных путей и органов желудочно-кишечного тракта [2].

Таким образом, изучение шток-розы розовой методами фармакогностического анализа с целью определения возможности применения данного растения как альтернативного дополнительного источника биологически активных веществ является актуальным.

Одним из числовых показателей для растений, содержащих слизи, является коэффициент набухания. Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ, II изд.), коэффициент набухания – это объем в миллилитрах, занимаемый 1 г лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья), включая налипшую слизь, после набухания в водном растворе в течение 4 ч. [4].

Государственной фармакопеей Республики Беларусь значения коэффициента набухания регламентированы для ряда растительных объектов (алтея корни, исландского мха слоевища, льна семена и др.).

Таким образом, целесообразным является установление коэффициента набухания для шток-розы розовой.

Также вопрос рационального использования сырьевых ресурсов растения за счет использования максимально возможного количества его частей, например, не только корней, но и надземных частей, является весьма актуальным. Поэтому для растения шток-розы мы проводили определение коэффициентов набухания как для надземной, так и для подземной частей.

Целью данного исследования явилось установление коэффициента набухания различных частей шток-розы розовой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились измельченные части шток-розы розовой – корни, трава, листья, а также стебли и черешки, заготовленные на территории Витебской области в г. п. Богушевске.

Определение коэффициента набухания осуществляли согласно методике, описанной в общей фармакопейной статье ГФ РБ «Коэффициент набухания» [5]. За конечный результат принимали среднее арифметическое трёх параллельных испытаний для каждой сырьевой части растения. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы Excel с соблюдением общих рекомендаций для такого рода исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения коэффициентов набухания для различных частей шток-розы розовой представлены в таблице.

Таблица. – Коэффициенты набухания для шток-розы розовой

Сырьевая часть шток-розы розовой	Значение коэффициента набухания, n = 3
Корни	6,6 ± 0,02
Трава	10,0 ± 0,02
Листья	5,3 ± 0,01
Стебли	6,5 ± 0,03
Черешки	7,5 ± 0,01

Наибольшее значение коэффициента набухания характерно для травы шток-розы, что, вероятно, обусловлено совместным вкладом стеблей, листьев и черешков, имеющих меньшие коэффициенты набухания в отдельности.

Полученное значение коэффициента набухания для черешков является наибольшим среди других частей растения, входящих в состав травы шток-розы, что позволит не регламентировать длину черешка листьев в дальнейшем при разработке нормативной документации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальным путём определены значения коэффициентов набухания для различных частей шток-розы розовой. Наибольшее значение коэффициента набухания характерно для травы шток-розы. Полученные данные могут быть использованы при установлении критериев стандартизации как надземной, так и подземной частей сырья шток-розы розовой, а также при создании нормативной документации в перспективе.

**SUMMARY**

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya  
**DETERMINATION OF THE SWELLING  
 INDEXES OF VARIOUS PARTS OF THE  
 HOLLYHOCK (*ALCEA ROSEA*)**

Determination of swelling indexes was made for the roots, herb, leaves, stems and petioles of the hollyhock. Hollyhock herb has the greatest value of swelling index which may be due to the joint contribution of stems, leaves and petioles having smaller individual swelling index. The results obtained can be used in future for establishing standardization criteria and formation of regulatory documentation.

Keywords: hollyhock, swelling index, crushed plant parts.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия: справочник / В. П. Вдовиченко. – Минск: БОФФ, 2016. – 896 с.

2. Кароматов, И. Д. Шток-роза перспективное лекарственное растение / И. Д. Кароматов, Н. А. Ашурова, З. И. Туксанова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 2. – С. 111–116.

3. Al-Snafi, A. E. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: a review / Ali Esmail Al-Snafi // International J. of Pharmtech Research. – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 1378–1385.

4. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

**REFERENCES**

1. Vdovichenko VP. Pharmacology and pharmacotherapy: spravochnik. Minsk, RB: BOFF; 2016. 896 s. (In Russ.)

2. Karomatov ID, Ashurova NA, Tuxanova ZI. Stock-rose promising medicinal plant. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2018;(2):111–6. (In Russ.)

3. Al-Snafi AE. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: a review. *Int J Pharmtech Res*. 2013;5(3):1378–85

4. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

5. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,

тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,

Осипова А. А.

Поступила 01.12.2021 г.

УДК: 615.12:614.27

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.16>

**Е. А. Шкапенко, А. В. Шульмин, О. С. Рубанова, А. А. Карусевич**

**«ЗОЛОТАЯ СЕРЕДИНА» МЕЖДУ ОГРАНИЧЕНИЯМИ И СВОБОДОЙ  
 ВЫБОРА ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
 г. Витебск, Республика Беларусь**

*Статья посвящена изучению проблемы свободы самостоятельного выбора лекарственных препаратов покупателями в аптечных организациях с целью поиска решений для*

обеспечения наиболее полезного для качества и продолжительности жизни баланса рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов (далее по тексту ЛП). Проведенный обзор отечественных и зарубежных научных и правовых источников с использованием основных методов обработки текста позволил определить общие и специфические для фармацевтического рынка свободы и ограничения потребителей ЛП, а также наиболее важные и управляемые факторы рационального доступа к выбору и приобретению ЛП в аптечных организациях без рецепта, в том числе в период пандемии COVID-19. На основе полученных данных, следуя концепции ответственного самолечения, предложено расширение образовательных программ для населения, адаптированных к разным социальным и возрастным группам, увеличение нозологических направлений и общего числа «Школ здоровья» с разработкой и внедрением экзаменационных программ для потребителей ЛП, желающих расширить набор компетенций и прав в приобретении рецептурных ЛП.

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок, ответственное самолечение, школы здоровья, санитарно-гигиеническое образование, рецептурные лекарственные препараты, безрецептурные лекарственные препараты.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Специфичность фармацевтического рынка проявляется в наличии большого спектра товаров с низкой эластичностью спроса, когда нет близких заменителей в доступном диапазоне цен, прогрессирование болезни ограничивает сроки поиска таких заменителей, в некоторых случаях ограничения связаны с отсутствием регистрации на данной территории альтернативных вариантов ЛП и медицинских изделий (далее по тексту МИ).

Очевидно, что потребители различаются своими финансовыми возможностями, а стоимость продуктов, которые они могут или хотят приобрести, значительно варьирует в зависимости от производителя и многих других факторов. Поэтому одним из факторов, ограничивающих свободу выбора, является материальное положение потребителя ЛП.

Отдельно можно выделить проблему принятия эффективных самостоятельных решений со стороны потребителя в диапазоне «наибольшая польза – наименьший вред» при покупке и потреблении лекарственных средств. В связи с чем на государственном уровне приняты организационные решения о создании перечня «Основные лекарственные средства, применяемые для оказания медицинской помощи всем категориям пациентов, имеющих право на льготное, в том числе бесплатное обеспечение лекарственными средствами», списков ЛП, отпускаемых без рецепта и по рецепту врача. Формируется глобальная для страны ассортиментная политика на основе VEN-анализа и планов по импортозамещению.

Все это создает перечень ограничений и свобод для потребителя ЛП, которые могут быть позитивными по отношению к качеству и продолжительности его жизни, нейтральными и негативными.

Целью нашей работы был поиск наиболее рациональных решений, «золотой середины» в отношении баланса ограничений и свобод для потребителей ЛП.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Материалы и методы, использованные в исследовании: методы обработки содержания текста (деконструкции, аксиоматический метод, метод апперцепирования, дескриптивный метод, диахронический метод, аспектный анализ, голографический метод). Также использованы проблемный, системный и сравнительный анализ источников отечественной и зарубежной литературы [1].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенный анализ позволил определить специфические для фармацевтического рынка факторы свободы и ограничения потребителей ЛП: объем и структура государственных закупок ЛП, МИ и других товаров аптечного ассортимента; ценовая политика в отношении лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники; соотношение ЛП рецептурного / безрецептурного отпуска; уровень автоматизации, возможность внедрения интернет-технологий и дистанционных продаж; объемы льготного лекарственного обеспечения; наличие, качественное и количественное

содержание Республиканского формуляра, перечня основных лекарственных средств и других перечней ЛС.

Наиболее показательным примером, отражающим проблему, связанную с ограничением свобод через введение рецептурного отпуска, является пример безрецептурного отпуска и ненадлежащего использования антибиотиков. В последние годы некоторым странам с высоким уровнем доходов удалось снизить потребление антибиотиков, что свидетельствует о том, что образовательные / нормативные стратегии, разработанные за последние несколько лет, оказывают определенное влияние на снижение потребления антибиотиков. При условии отсутствия изменений в политике, касающейся безрецептурного отпуска, к 2030 году прогнозируется снижение глобального потребления антибиотиков до 200%. Также стоит отметить, что в странах с высоким уровнем доходов на поведение потребителей ЛП могут влиять следующие факторы: социокультурный контекст, финансовые стимулы, личные убеждения, отношение пациентов к собственному здоровью и большая осведомленность о проблеме устойчивости к антибиотикам благодаря более доступной информации по сравнению со странами с низким и средним уровнем дохода [2, 3].

Однако ряд современных исследований подтверждают существование проблемы нерационального и нерегулируемого доступа к антибиотикам потребителей ЛП. В результате обзора литературы мы отметили существенную неоднородность доли безрецептурных антибиотиков в разных странах: от абсолютного перехода к рецептурному отпуску антибиотиков (в 25 странах Европы из 44, по данным совместного отчета ВОЗ и фармацевтической группы Европейского Союза) до 94% безрецептурного отпуска данной группы ЛП в Уганде [4, 5].

Особой проблемой в странах с низким и средним уровнем дохода является ненадлежащая продажа антибиотиков без рецепта для лечения заболеваний, не требующих их применения, таких как диарея и инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусами.

С другой стороны, значительную долю смертей, вызванных инфекциями, во многих развивающихся странах может предотвратить ранняя диагностика и лечение.

Однако доступ к здравоохранению и, соответственно, к врачам, выписывающим рецепты, в таких странах ограничен. Это приводит к тому, что аптеки становятся первым, а в некоторых случаях и единственным пунктом, в который население таких стран обращается за медицинской помощью [2].

Еще одной из нерешенных проблем свобод и ограничений доступа к ЛП для безрецептурного доступа и самолечения является возникновение абузусных головных болей при безрецептурной реализации анальгетиков, триптанов, препаратов, содержащих эрготамин, и чрезмерном их применении.

Нерациональное употребление ЛП для лечения первичной головной боли – явление, распространенное по всему миру, которое играет определенную роль в хронизации головных болей. При этом многие из ЛП, избыточное применение которых может вызвать хронические головные боли, отпускаются потребителям без рецепта [6].

Показатели распространенности головной боли, вызванной чрезмерным употреблением ЛП среди населения, находятся в широком диапазоне: в Африке (Замбия 7,1%; Эфиопия 0,7%), Латинской Америке (Бразилия 1,4%, Колумбия 4,3%) и Азии (Корея 0,5%; Китай 0,6%). Самая высокая распространенность наблюдается в России (7,2%). В целом болями, возникающими в результате частого использования анальгетиков, страдают около 63 миллионов человек во всем мире. В исследованиях, проведенных центрами, специализирующимися на головной боли, были получены данные о том, что от 30% до 50% пациентов, страдающих головной болью, подвержены избыточному употреблению ЛП. Эти данные подтверждают необходимость проведения мероприятий, направленных на повышение осведомленности потребителей о возможных последствиях приема безрецептурных ЛП, а также формирование в сознании потребителей идеи ответственного самолечения [7].

Таким образом, содействие рациональному использованию ЛП, бесконтрольное применение которых может вызвать серьезные нежелательные реакции, а не просто тотальное ограничение отпуска данных групп ЛП без рецепта врача может оказаться более подходящим направлением

для проведения политики, направленной на снижение бесконтрольного приема ЛП, вызывающих серьезные нежелательные реакции. Данная практика на сегодняшний день существует как в развитых, так и развивающихся странах мира. Например, в Новой Зеландии фармацевты могут отпускать триметоприм для краткосрочного лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей. В Великобритании фармацевты на законных основаниях могут осуществлять отпуск азитромицина пациентам при предоставлении положительного результата теста на хламидиоз [8].

В условиях повышенной нагрузки на медицинский персонал, сложившихся в результате пандемии COVID-19, становится актуальным вопрос снижения трудозатрат, связанных с выпиской рецептов врача на некоторые группы ЛП, для которых нехарактерно появление серьезных последствий в случае неконтролируемого медицинским персоналом приема. С целью освобождения и сосредоточения внимания врачей на лечении неотложных состояний, связанных с заражением вирусом COVID-19, многие страны прибегли к расширению номенклатуры ЛП, отпускаемых без рецепта врача, таким образом расширив свободы потребителей этих ЛП. Республика Беларусь не стала исключением: в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 ноября 2021 г. № 120 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 апреля 2019 г. № 27» приводится новый расширенный перечень ЛП, реализуемых без рецепта врача [9].

Эта мера позволила облегчить доступ к ЛП для хронических пациентов, длительно принимающих включенные в новый перечень лекарственные средства, и снизить риск заражения заболеваниями, передающимися воздушно-капельным (или воздушно-пылевым) путем при посещении организации здравоохранения в условиях повышенного скопления людей, имеющих симптомы, побуждающие обратиться к врачу.

Учитывая вышеперечисленное, очевидно необходимость получения знаний, специализированной информации и мониторинга приема определенных групп ЛП. Расширить свободы потребителей, сохранив при этом возможность получения необходимой специализированной меди-

цинской информации по вопросам самодиагностики, самостоятельного подбора поддерживающей дозы и необходимой консультации частично можно путем комбинации применения следующих мер.

1. Расширение образовательных программ для населения, адаптированных к разным социальным, нозологическим и возрастным группам.

После скрининга тысяч исследований, проведенного Крисом Бонеллом (профессор социологии общественного здравоохранения Великобритании), для оценки релевантности его командой было отобрано 67 высококачественных исследований, посвященных деятельности школ по укреплению здоровья. Все эти работы в основном были проведены в странах Северной Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии, и несколько – в странах с низким и средним уровнем экономического развития. При статистическом метаанализе были выявлены убедительные доказательства эффективности мер, проводимых в рамках программы «Школ, содействующих укреплению здоровья (ШСУЗ)» в отношении индекса массы тела, физической активности и уровня физической подготовки, употребления фруктов и овощей, курения и виктимизации жертв издевательств.

Школы здоровья – это площадки, как правило, организованные на базе организаций здравоохранения, в которых ведется деятельность по обучению пациентов практическим навыкам восстановления и поддержания своего здоровья. Особую актуальность такие организации приобретают для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями и (или) состояниями, требующими постоянного приема ЛП. Кроме прочего, целью создания «Школ здоровья» является обучение пациентов практическим навыкам измерения показателей, отражающих их текущее состояние здоровья, самостоятельного подбора необходимой поддерживающей дозы, оказания самопомощи [10].

Проведенный анализ показал, что внедрение образовательных программ для формирования ответственного отношения населения к своему здоровью является эффективной здравоохранительной мерой. В том числе об этом свидетельствует и опыт их включения в школьные образовательные программы Республики Беларусь [11, 12].

Беларусь присоединилась к европейскому проекту в 2014 году. По данным на 2019 год, в стране уже 842 школы входят в эту сеть, задействовано около 40% всех учащихся учреждений общего среднего образования. Однако проанализировав образовательную программу для школьников, мы хотели бы предложить разработать и включить разделы, касающиеся формирования навыков оценки рисков самолечения. Это могло бы содействовать формированию ответственного отношения к собственному здоровью и подготовить школьников к дальнейшему обучению в рамках образовательных программ, направленных на расширение осведомленности и компетенций по рациональному использованию доступных групп ЛП [12, 13].

2. Увеличение общего количества и разнообразия по направлениям «Школ здоровья» с возможностью сдачи экзаменов по завершении курса обучения для потребителей, желающих расширить набор компетенций и свобод по приобретению ЛП из группы рецептурных для личного пользования.

Наше предложение заключается в том, чтобы в результате прохождения курса, предлагаемого Школами здоровья, с последующим экзаменом по предварительно разработанным валидным методикам, пациенту была предоставлена возможность приобретать определенные группы ЛП рецептурного отпуска без рецепта, таким образом расширив свободу выбора потребителя, который в результате прохождения курса увеличил набор компетенций.

3. Сохраняет свою актуальность и направление по улучшению взаимодействия между врачами, фармацевтическими работниками, пациентами и их родственниками, в том числе с использованием современных цифровых технологий.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные в результате исследования данные позволяют говорить о том, что яркими примерами последствий недостаточного ограничения в самостоятельном приобретении ЛП являются высокие темпы нарастания антибиотикорезистентности, абузусных головных болей. Существенно отличаются уровни доступа к приобретению ЛП в разных странах мира. Расширение свобод безрецептурного приобретения

имеет различные достоинства (снижение нагрузки на медицинский персонал, экономия времени пациентов) и недостатки (увеличение нежелательных реакций от ЛП, числа случаев запущенных заболеваний, лекарственных зависимостей, неоправданных расходов пациентов). Нередко выбор стратегии безрецептурного отпуска носит ситуационный характер и строится по принципу наименьшего из двух зол. Это касается развивающихся стран с низкой доступностью консультации врачей и (или) ситуаций, подобных пандемии COVID-19.

Основываясь на вышеперечисленном, мы предлагаем в качестве возможного решения, ориентированного на концепцию персонификации медицины, расширение и углубление образовательных программ, направленных на повышение фармацевтической грамотности со «школьной скамьи», с возможностью непрерывного образования для желающих повысить компетенции в области «здоровье для здоровых», школ пациентов с хронической патологией, геронтологических школ здоровья и др. Для категории лиц, имеющих право на принятие самостоятельного решения о согласии на медицинское вмешательство, обеспечить возможность сдать экзамен и получить свидетельство о праве самостоятельного приобретения определенных ЛП из числа рецептурных. Данные мероприятия могут позволить увеличить списки рецептурных препаратов, не повышая при этом существенно нагрузки на медицинский персонал и затраты времени пациентов на посещение врача только для получения повторного рецепта.

### **SUMMARY**

E. A. Shkapenko, A. V. Shulmin,  
O. S. Rubanova, A. A. Karusevich  
THE «GOLDEN MEAN» BETWEEN  
RESTRICTIONS AND FREEDOM  
OF CHOICE FOR CONSUMERS OF  
MEDICINES

The article is devoted to the study of the problem of freedom of independent choice of medicines by customers at pharmacy organizations in order to find solutions to provide the balance of prescription and non-prescription medicines that are most useful for the quality and life expectancy. A review of domestic and foreign scientific and legal sources using

methods of text processing allowed to determine general and specific for the pharmaceutical market freedom and restrictions of medicines consumers, as well as the most important and manageable factors of rational access to the selection and purchase of over-the-counter medicines at pharmacy organizations including the period of the COVID-19 pandemic. Based on the obtained data, following the concept of responsible self-medication, it is proposed to expand educational programs for the population adapted to different social and age groups, to increase nosological directions and a total number of «Health Schools» with the development and introduction of examination programs for medicines consumers wishing to expand a set of competencies and rights in regard to purchase prescription drugs.

Keywords: pharmaceutical market, responsible self-medication, health schools, hygiene education, prescription medicines, over-the-counter drugs.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации: постановление Высш. аттестац. комис. Респ. Беларусь, 28 февр. 2014 г., № 3. – Минск: ВАК Респ. Беларусь. – 12 с.

2. Antibiotic dispensation without a prescription worldwide: a systematic review / A. D. Batista [et al.] // *Antibiotics* (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 9, N 11. – P. 773–786.

3. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 / E. Y. Klein [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences of the USA*. – 2018. – Vol. 115, N 15. – P. 463–470.

4. Belachew, S. A. Non-prescription dispensing of antibiotic agents among community drug retail outlets in Sub-Saharan African countries: a systematic review and meta-analysis / S. A. Belachew, L. Hall, L. A. Selvey // *Antimicrobial resistance and infection control*. – 2021. – Vol. 10, N 1. – P. 5–13.

5. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis / A. Auta [et al.] // *The J. of infection*. – 2019. – Vol. 78, N 1. – P. 8–18.

6. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management / H. C. Diener [et al.] // *Nature reviews. Neurology*. – 2016. – Vol. 12, N 10. – P. 575–583.

7. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate /

N. Vandebussche [et al.] // *The J. of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 37–50.

8. Assessment of non-prescription antibiotic dispensing at community pharmacies in China with simulated clients: A mixed cross-sectional and longitudinal study / J. Chang [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 19, N 12. – P. 1345–1354.

9. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 апреля 2019 г. № 27 [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 нояб. 2021 г., № 120. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/постановление\\_M3\\_2021\\_120.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/постановление_M3_2021_120.pdf). – Дата доступа: 09.12.2021.

10. Евдаков, В. А. Обучение в школах здоровья, как элемент профилактической работы в центрах здоровья / В. А. Евдаков, О. В. Циприг, В. П. Кузнецова // *Соврем. проблемы здравоохранения и мед. статистики*. – 2017. – № 4. – С. 4–7.

11. Здоровье, благополучие и образование: создание устойчивого будущего. Московское заявление по школам, содействующим укреплению здоровья / K. Dadaczynski [et al.] // *Вопр. школьной и унив. медицины и здоровья*. – 2020. – № 1. – С. 56–61.

12. Health Promoting Schools – a complex approach and a major means to health improvement / H. Turunen [et al.] // *Health Promotion International*. – 2017. – Vol. 32, N 2. – P. 177–184.

13. Более 840 школ Беларуси присоединились к европейской сети школ, содействующих укреплению здоровья [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.belta.by/society/view/bolee-840-shkol-belarusi-prisoedinilis-k-evropejskoj-seti-shkol-sodejstvujuschih-ukrepleniju-zdorovja-366910-2019/>. – Дата доступа: 21.11.2021.

### REFERENCES

1. On the approval of the Instruction on the procedure for registration of a qualifying scientific work (dissertation) for the degree of candidate and doctor of sciences, an abstract and publications on the topic of the dissertation: postanovlenie Vyssh attestats komis Resp Belarus' 28 fevr 2014 g № 3. Minsk, RB: VAK Resp Belarus'. 12 s. (In Russ.)

2. Batista AD, Rodrigues DA, Figueiras A, Zapata-Cachafeiro M, Roque F, Herdeiro MT. Antibiotic dispensation without a prescription worldwide: a systematic review. *Antibiotics* (Basel). 2020;9(11):773–86. doi: 10.3390/antibiotics9110786

3. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc*

Natl Acad Sci U S A. 2018;115(15):463–70. doi: 10.1073/pnas.1717295115

4. Belachew SA, Hall L, Selvey LA. Non-prescription dispensing of antibiotic agents among community drug retail outlets in Sub-Saharan African countries: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):5–13. doi: 10.1186/s13756-020-00880-w

5. Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adeloye D et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78(1):8–18. doi: 10.1016/j.jinf.2018.07.001

6. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(10):575–83. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124

7. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19(1):37–50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x

8. Chang J, Xu S, Zhu S, Li Z, Yu J, Zhang Y et al. Assessment of non-prescription antibiotic dispensing at community pharmacies in China with simulated clients: A mixed cross-sectional and longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1345–54. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30324-X

9. On amending the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 10, 2019 No. 27 [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 8 noiab 2021 g № 120. Rezhim dostupa:

[http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/postanovlenie\\_M3\\_2021\\_120.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/postanovlenie_M3_2021_120.pdf). Data dostupa: 9.12.2021. (In Russ.)

10. Evdakov VA, Tsipirig OV, Kuznetsova VP. Education in health schools as an element of preventive work in health centers. *Sovrem problemy zdravookhraneniia i med statistiki*. 2017;(4):4–7. (In Russ.)

11. Dadaczynski K, Jensen BB, Viig NG, Sormunen M, Kuchma VR, Vilaga MT. Health, Wellness and Education: Building a Sustainable Future. *Moscow Statement on Health Promoting Schools*. *Vopr shkol'noi i univ meditsiny i zdorov'ia*. 2020;(1):56–61. (In Russ.)

12. Turunen H, Sormunen M, Jourdan D, Seelen J, Buijs G. Health Promoting Schools – a complex approach and a major means to health improvement. *Health Promot Int*. 2017;32(2):177–84. doi: 10.1093/heapro/dax001

13. More than 840 schools in Belarus have joined the European network of health promoting schools [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.belta.by/society/view/bolee-840-shkol-belarusi-prisoedinilis-k-evropejskoj-seti-shkol-sodejstvujuschih-ukrepleniju-zdorov'ja-366910-2019/>. Data dostupa: 21.11.2021. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

e-mail: [gudwin@bk.ru](mailto:gudwin@bk.ru),

Шульмин А. В.

Поступила 10.12.2021 г.

УДК 615.33:615.451.35]:661.862

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.22>

**В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь**

*Данная статья посвящена фармацевтической разработке пены медицинской кровоостанавливающего действия. Методом моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс была оценена гемостатическая активность различных концентраций алюминия хлорида и железа хлорида. Также проводилась оценка скорости оседания и плотности различных образцов пены медицинской при добавлении к ней полисорбата-20 и полисорбата-80 в диапазоне концентраций 0–0,75%. Было установлено, что наиболее приемлемой с точки зрения безопасности и эффективности является концентрация алюминия хлорида 10%, без добавления соли железа. В качестве вспомога-*

ного вещества после оценки плотности и скорости оседания был выбран полисорбат-20 в концентрациях 0,25–0,75%.

**Ключевые слова:** пена медицинская кровоостанавливающего действия, гемостатический лекарственный препарат, алюминия хлорид, железа хлорид, полисорбат-20, полисорбат-80.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная хирургия насчитывает множество как физических, так и фармакологических способов достижения гемостаза при кровотечениях паренхиматозных органов, однако на сегодняшний день оптимального эффективного метода борьбы с этой проблемой предложено так и не было. Тем не менее, на остановку кровотечений при хирургических манипуляциях затрачивается значительная часть времени операции. Уменьшение данного срока позволяет уменьшить и период нахождения пациента под действием наркоза, который также может привести к осложнениям состояния пациента. Для остановки паренхиматозного кровотечения в хирургии чаще всего используют электрокоагуляцию или гемостатические лекарственные препараты (ЛП) местного действия. Однако электрокоагуляция вызывает образование зоны некроза, являющейся подходящим субстратом для развития инфекций, а имеющиеся сегодня на рынке гемостатические ЛП не обладают универсальностью и зачастую неудобны в использовании [1, 2].

Цель работы – разработать состав нового гемостатического ЛП в форме пены медицинской для применения в хирургической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки специфической активности различных концентраций алюминия и железа хлоридов использовали метод моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс, представленный в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств доктора медицинских наук, профессора А. Н. Миронова [3]. Эксперимент выполняли в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [4]. Животных вводили в тиопенталовый наркоз.

Выполняли лапаротомию по белой линии живота, в рану выводили печень и лезвием делали резекцию печени, получая рану площадью примерно 1 см<sup>2</sup> с ровными краями. Далее наносили изучаемую пену медицинской и определяли с помощью секундомера время достижения гемостаза. Всего было изучено 9 концентраций пены медицинской с содержанием соли алюминия 0%; 5%; 10%; 15% и соли железа 0; 5; 10% в различных соотношениях по критериям среднего времени достижения гемостаза и общего показателя послеоперационных осложнений (вычисляли суммированием баллов по таким характеристикам, как наличие и количество спаек, степень воспаления, фибриновый налёт, послеоперационная активность, наличие кровяных сгустков, которые изучались на 3-и сутки после проведения операции).

Было предположено, что для эффективного гемостатического эффекта пена медицинская должна обладать низкой скоростью оседания и высокой плотностью для оказания барьерного эффекта и остановки крови за счет механического воздействия. Пена должна быть достаточно липкой, чтобы не смываться потоком крови и фиксироваться на негоризонтальной поверхности.

Для оценки влияния вспомогательных веществ на свойства пены медицинской были приготовлены 15 образцов разрабатываемого ЛП с различным содержанием полисорбата-80 (0%; 0,25%; 0,5%; 0,75%) и полисорбата-20 (0%; 0,25%; 0,5%; 0,75%). Оценивали влияние вспомогательных веществ на изменение двух параметров пены медицинской: плотность и скорость оседания.

Для оценки плотности пустой мерный цилиндр объемом 50 мл взвешивали, затем наполняли исследуемым образцом пены медицинской до отметки и взвешивали повторно. Плотность пены вычисляли по формуле:

$$\delta = \frac{m(\text{цилиндр с пеной}) - m(\text{пустой цилиндр})}{V(\text{цилиндра})}$$

Для оценки скорости оседания мерный цилиндр заполняли образцом пены медицинской и потом оценивали изменение объема по прошествии 5, 10, 15 и 30 мин.

Оценку каждого параметра проводили в трех повторениях. Для исключения влияния экспериментатора на результаты исследования проводили ослепление путем шифрования образцов.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате изучения специфической активности пены медицинской на основе хлоридов алюминия и железа было установлено, что при использовании образцов разрабатываемого ЛП среднее время остановки кровотечения составило от 22,5 до 90 с. В контрольной группе среднее время достижения гемостаза без оказания какого-либо воздействия на этот процесс составило 261,8 с. Наилучшую фармакологическую активность проявляли образцы с содержанием алюминия хлорида 5 и 10% (достижение гемостаза за 40 с и 22,5 с соответственно). Установлено, что добавление железа (III) хлорида увеличивает гемостатическое действие пены медицинской, но также и усиливает воспаление, процессы образования спаек и фибринозного налета.

Таким образом, для дальнейшей работы выбран состав, включающий алюминия хлорид в концентрации 10%, без добавления железа хлорида. Среднее время гемостаза при его использовании равно 22,5 с, а общий балл послеоперационных осложнений был самый низкий среди всех изучаемых образцов (1,3 балла).

При изучении влияния различных концентраций полисорбатов на скорость оседания пены медицинской с 10-процентным содержанием алюминия хлорида установлено, что наибольшей устойчивостью обладали образцы с добавлением только полисорбата-20 в диапазоне концентраций 0,25–0,75%, а пена на основе полисорбата-80 проявляла стабильность лишь в максимальной концентрации – 0,75%.

Исследование влияния различных концентраций полисорбатов на плотность пены медицинской выявило, что при добавлении обоих вспомогательных веществ в соотношениях полисорбат-80 0,25–0,5% и полисорбат-20 0–0,75% пена медицинская являлась наименее плотной. Внешне данные изучаемые образцы характеризо-

вались наличием крупных пузырей, относительной прозрачностью, в отличие от более плотных экземпляров, представляющих собой белый густой слой без полостей.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлено, что хлорид алюминия в концентрации 10% в составе пены медицинской обладает наибольшим гемостатическим эффектом при остановке паренхиматозных кровотечений и оказывает наиболее щадящее действие по сравнению с другими образцами. Определено, что при добавлении полисорбата-20 в концентрациях 0,25–0,75% в качестве пенообразователя разрабатываемый лекарственный препарат обладает максимальной плотностью и наименьшей скоростью оседания. Тем не менее, необходимы дальнейшие эксперименты *in vivo* для определения конечной эффективной концентрации и состава вспомогательных веществ.

### **SUMMARY**

V. A. Malatok, S. E. Rzhеussky  
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT  
OF MEDICAL HEMOSTATIC FOAM

This article is devoted to the pharmaceutical development of medical hemostatic foam. The method of parenchymal bleeding modeling in the liver of rats was used to assess hemostatic activity of various concentrations of aluminum and iron chloride. Also assessment of sedimentation rate and density of various samples of medical foam was made when polysorbates-20 and -80 were added to it in concentration range of 0–0,75%. It was found that from the point of view of its safety and efficacy concentration of aluminum chloride 10%, without iron salt is most acceptable. After evaluating density and sedimentation rate polysorbate-20 in concentrations of 0,25–0,75% was chosen as an additive.

Keywords: medical hemostatic foam, hemostatic drug, aluminum chloride, iron chloride, polysorbate-20, polysorbate-80.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Остановка паренхиматозного кровотечения из печени с помощью гемостатического средства на основе неорганических солей / И. С. Жаворонок [и др.] // Новости хирургии. –

2016. – Т. 24, № 4. – С. 361–367.

2. Липатов, В. А. Опыт исследования различных свойств местных кровоостанавливающих свойств / В. А. Липатов, Д. А. Северинов, Е. Л. Пучков // *Innova*. – 2021. – № 1. – С. 20–24.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.

4. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. – Date of access: 20.12.2021.

### REFERENCES

1. Zhavoronok IS, Kondratenko GG, Gapanovich VN, Esepkin AV, Karman AD. Stopping parenchymal bleeding from the liver using a hemostatic agent based on inorganic salts. *Novosti khirurgii*. 2016;24(4):361–7. doi: 10.18484/2305-0047.2016.4.361. (In Russ.)

2. Lipatov VA, Severinov DA, Puchkov EL. Experience in the study of various properties of local hemostatic properties. *Innova*. 2021;(1):20–4. doi: 10.21626/innova/2021.1/03. (In Russ.)

3. Mironov AN, redaktor. Experience in the study of various properties of local hemostatic properties. Moskva, RF: Grif i K; 2012. Ch. 1. 944 s. (In Russ.)

4. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource]. Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Date of access: 20.12.2021

### Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. +375333104731,

e-mail: [veronikanovitskaya1998@gmail.com](mailto:veronikanovitskaya1998@gmail.com),

Молоток В.А.

Поступила 20.12.2021 г.

УДК 615.322:577.16

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.25>

**А. В. Шульмин, Н. Ю. Лескова, А. В. Акулёнок, А. А. Солкин,  
М. Р. Конорев, В. В. Шевцова**

## АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНОГО VEN-АНАЛИЗА

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Предложено усовершенствование VEN-анализа для стандартизации подхода к использованию лекарственных средств в учреждении здравоохранения. Для этого создан алгоритм, повышающий формализацию процесса распределения по категориям VEN, предложены подгруппы категорий для учреждения здравоохранения и каждого структурного подразделения с целью реализации управленческих подходов к решению задачи дифференциации выбора на уровне закупок и наиболее рационального использования лекарственных средств в учреждении здравоохранения. Разработанная модификация VEN-анализа реализует принципы доказательной медицины и унифицирует подход к VEN-анализу, в условиях ограниченного бюджета позволяет рационально использовать жизненно важные лекарственные средства как в учреждении здравоохранения, так и в структурном подразделении с учётом его профиля. Стандартизированный подход к проведению анализа позволяет в краткие сроки обосновывать включение жизненно важных (с точки зрения доказательной базы) лекарственных средств в Республиканский формуляр и Перечень основных лекарственных средств. Способствует качественному включению новых высокоэффективных лекарственных средств в систему лекарственного обеспечения страны. Предложенная модификация VEN-анализа универсальна, не требует использования сложного оборудования и специального обучения, может быть использо-*

вана на республиканском уровне и в региональных учреждениях здравоохранения.

**Ключевые слова:** VEN-анализ, эксперт, категории, GRADE, алгоритмы принятия решений.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из вариантов логистического анализа, призванного дать оценку рациональности фармакотерапии и лекарственного обеспечения учреждения здравоохранения, является ABC/VEN-анализ (утверждён Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1246 от 30.10.2017) [1]. Он проводится ретроспективно на основе фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических данных, не требует организации специального исследования и рекомендуется к применению Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) в рамках ключевых положений по рациональному использованию лекарственных средств [2]. Результаты анализа назначения лекарственных средств (далее – ЛС) дают возможность оптимизировать фармакотерапию и повысить фармакоэкономические аспекты планирования закупок ЛС в учреждении здравоохранения [2, 3].

VEN-анализ предусматривает разделение всех используемых в учреждении здравоохранения ЛС на следующие категории: V (англ. vital, жизненно важные), E (англ. essential, необходимые), N (англ. non-essential, неважные). Подобное разделение не бывает постоянным, категории лекарственных средств должны корректироваться и пересматриваться. Важным представляется VEN-категорирование новых ЛС, включаемых в Перечень основных лекарственных средств (далее – Перечень) или Республиканский формуляр (далее – Формуляр). Это экспертная работа, результат которой в значимой степени зависит от подготовленности и опыта проводящих его специалистов [2, 3]. Экспертный способ выделения категорий ЛС реализует принципы доказательной медицины: критерием, позволяющим отнести ЛС к категории «V», являются результаты высококачественных клинических исследований. ЛС с доказанной эффективностью относят к категории «E», если при определенной патологии показания к его назначению относительно, и к категории «N», если оно противопоказано или доказательства его эффективно-

сти отсутствуют [1, 4–6]. В учреждениях здравоохранения Республики Беларусь экспертами выступают члены фармакотерапевтической комиссии (клинический фармаколог, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующие отделениями, сотрудники профильных кафедр).

Поиск качественной информации о ЛС (рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы, систематические обзоры) проводится в электронных базах данных Cochrane Library, MEDLINE, Pub Med, Medscape и др., в библиографиях и резюме международных научных сообществ [2].

В настоящее время всё чаще используется шкала градаций «доказанности» использования ЛС в различных клинических случаях. Подход GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) – это метод оценки уровня достоверности доказательств и рекомендаций в сфере здравоохранения. Подход GRADE классифицирует качество доказательств на один из четырех уровней – высокий, средний, низкий и очень низкий [7]. На сегодняшний момент около 40% используемых ЛС изучены в исследованиях высокого уровня (подход GRADE). Поэтому отнесение ЛС к категории V обычно не вызывает сомнений. Спорными являются вопросы распределения лекарственных средств среди категорий E и N, в этих ситуациях наличие высококачественных исследований существенно облегчает работу экспертов.

Эксперты независимо друг от друга присваивают в предложенных им перечнях ЛС категории важности каждому препарату, а лицо, ответственное за проведение VEN-анализа в учреждении здравоохранения, объединяет полученную информацию и предлагает решение спорных вопросов при наличии не совпадающих друг с другом мнений экспертов [1, 5, 6]. Такая несогласованность может быть результатом существующего на сегодняшний день «размытого» понятия о категориях ЛС в рамках VEN-анализа. Решение этой проблемы требует стандартизации подхода к определению категорий VEN. В случае гетерогенности мнений экспертов

несовпадения анализируются, что требует дополнительных материальных и временных затрат.

Таким образом, необходимо признать, что критерии распределения ЛС по категориям VEN недостаточно объективны и стандартизированы, варианты их ранжирования – неоднозначны даже в пределах нескольких учреждений здравоохранения. Эксперты отмечают, что более 100 различных медицинских организаций пользуются различными вариантами интерпретации VEN, но каждая из них имеет большое количество недостатков [3].

Целью настоящей работы явилось усовершенствование алгоритма экспертного VEN-анализа для стандартизации подхода к использованию ЛС в учреждениях здравоохранения.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В основу предложенной нами методики усовершенствования экспертного VEN-анализа были положены действующие на сегодняшний день регламентирующие документы: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1246 от 30.10.2017 «Об организации работы врача – клинического фармаколога организации здравоохранения» [1] и Инструкция по применению фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения [2].

В работе использованы методы группировки и анализа полученных данных.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Для реализации цели настоящей работы предлагается использовать карту оценки ЛС с помощью экспертного VEN-анализа (далее – Карта). Все ЛС, применяемые в учреждении здравоохранения, после выполнения АВС-анализа ранжируются с помощью экспертного VEN-анализа. Важно уточнить, что оцениваемые ЛС должны быть:

- зарегистрированы в Республике Беларусь;
- включены в Республиканский формуляр (для стационара) или Перечень основных лекарственных средств (для амбулаторных учреждений здравоохранения);

– включены в Протоколы лечения и обследования пациентов с учётом профиля учреждения здравоохранения.

Для проведения VEN-анализа критериями отнесения ЛС к определённым группам является их использование в следующих случаях (с учётом профиля организации здравоохранения):

- для лечения неотложных (угрожающих жизни) состояний;
- для лечения тяжелых состояний;
- для лечения состояний и синдромов, приводящих к инвалидности;
- для излечения состояний и синдромов, приводящих к утрате трудоспособности;
- для излечения профильных заболеваний;
- для лечения легких и самостоятельно проходящих симптомов.

Эксперты разделяют каждое ЛС по категориям V, E или N, исходя из присвоенных баллов (от 1 до 10):

**1. Категория V (8–10 баллов) – ЛС купируют неотложные состояния и синдромы («препараты 1 линии»):**

- 8 баллов – доказательства эффективности в 1 правильно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании (далее – РКИ);
- 9 баллов – доказательства эффективности в более чем 1 РКИ;
- 10 баллов – доказательства эффективности получены в метаанализе.

**2. Категория E (4–7 баллов) – ЛС участвуют в купировании неотложных состояний и синдромов («препараты 2 и 3 линии»):**

- 4 балла – доказательства эффективности в хорошо спланированных нерандомизированных неконтролируемых исследованиях;
- 5 баллов – доказательства эффективности в 1 правильно проведенном РКИ;
- 6 баллов – доказательства эффективности в более чем 1 РКИ;
- 7 баллов – доказательства эффективности уровня метаанализа.

**3. Категория N (0–3 балла) – эффективность ЛС не доказана:**

- 0 баллов – не используется по данным показаниям (при неотложных состояниях, синдромах);
- 1 балл – нет исследований, доказывающих эффективность ЛС при неотложных состояниях и синдромах;

– 2 балла – исследования с низким уровнем доказательности (мнения экспертов);

– 3 балла – высококачественные исследования, не доказавшие эффективность ЛС при неотложных состояниях и синдромах.

**Категория ЛС назначается по количеству баллов, которое ему было присвоено с учетом самого высокого из существующих для этого ЛС уровня доказательности.**

Таким образом, для каждого оцениваемого критерия получится балл, соответствующий наивысшему уровню доказательности для этого ЛС. Данные бал-

лы вносятся экспертами в карту. Итогом оценки будет средний балл, определённый всеми экспертами фармакотерапевтической комиссии учреждения здравоохранения, который позволит отнести ЛС к категории V, E или N.

После присвоения соответствующих категорий все используемые в учреждении здравоохранения ЛС подразделяются на группы категорий VEN. С учетом количества баллов, присвоенных ЛС, и профиля учреждения ЛС включают в следующие группы (таблица 1).

На следующем этапе проводится VEN-анализ для ЛС с учётом профиля каждого структурного подразделения (таблица 2).

Таблица 1. – Классификация ЛС при проведении VEN-анализа (для учреждения здравоохранения)

Группы VEN	Баллы для присвоения категории
V1	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, основное заболевание – 2 балла
V2	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
V3	профиль учреждения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
E1	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, основное заболевание – 2 балла
E2	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
E3	профиль учреждения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
N1	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, основное заболевание – 2 балла
N2	профиль учреждения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
N3	профиль учреждения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл

Далее формируется база данных, включающая категории ЛС в соответствии с результатом VEN-анализа для каждого структурного подразделения учреждения здравоохранения. Эта база данных позволяет планировать закупки ЛС. Следует подчеркнуть необходимость ежегодного пересмотра базы данных с учётом появления новых ЛС и обновления результатов с учётом завершившихся к этому моменту исследований эффективности и безопасности ЛС. Алгоритм принятия управленческих решений на основе экспертного VEN-анализа можно представить в следующем виде (рисунок 1).

Дальнейшее лекарственное обеспечение структурного подразделения будет зависеть от сформированных списков ЛС:

– **V1** – необходим ежемесячный контроль с учётом прогнозируемого числа пациентов (прогноз составляется с учётом пяти предыдущих лет);

– **V2** – контроль не требуется, ЛС получают в аптеке с учётом прогнозируемого числа пациентов, запас ЛС возобновляется после расхода, с учётом срока годности (структурное подразделение получает ЛС в аптеке в объеме месячной потребности);

– **V3** – ЛС поступает в подразделение на основании заявки в аптеку (по мере поступления пациентов);

Таблица 2. – Классификация ЛС при проведении VEN-анализа (для структурного подразделения)

Группы VEN	Баллы для присвоения категории
V1	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, основное заболевание – 2 балла
V2	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
V3	профиль структурного подразделения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
E1	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, основное заболевание – 2 балла
E2	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
E3	профиль структурного подразделения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 2 балла, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
N1	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, основное заболевание – 2 балла
N2	профиль структурного подразделения – 2 балла, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл
N3	профиль структурного подразделения – 0 баллов, доказательства у детей, взрослых – 0 баллов, сопутствующее заболевание или осложнение – 1 балл

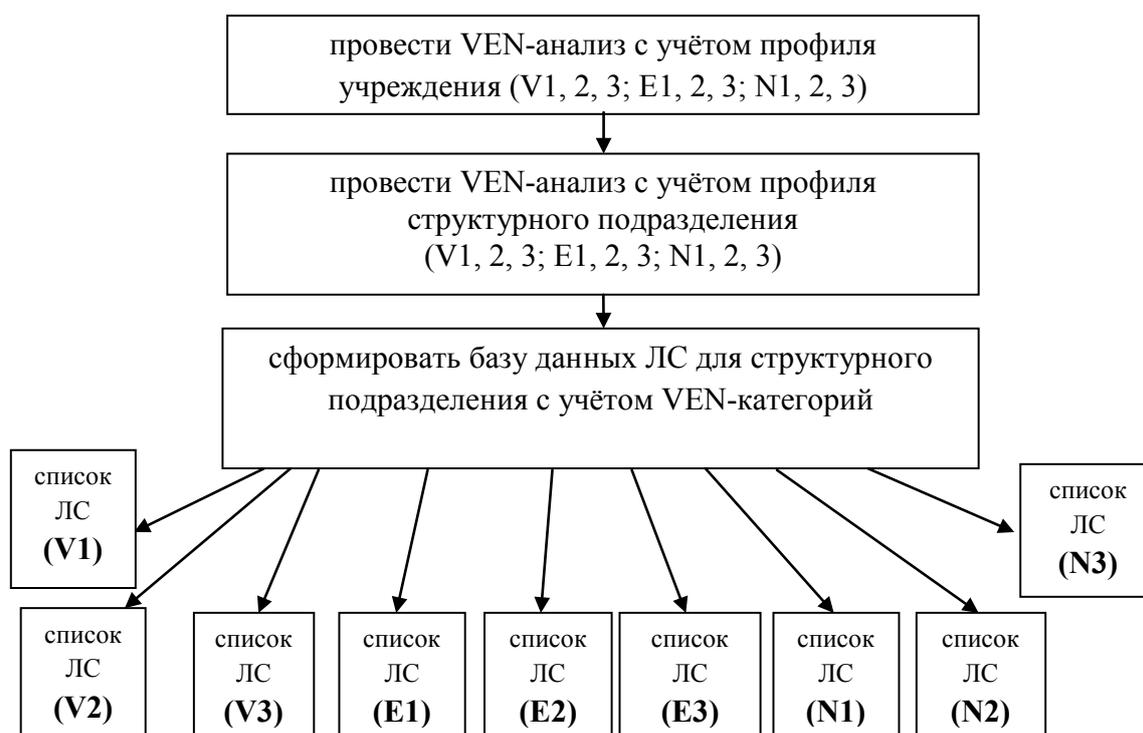


Рисунок 1. – Алгоритм принятия решений на основе экспертного VEN-анализа

– **E1** – необходим ежемесячный контроль с учётом прогнозируемого числа пациентов (прогноз составляется с учётом пяти предыдущих лет);

– **E2** – контроль не требуется, ЛС получают в аптеке с учётом прогнозируемого числа пациентов, запас ЛС возобновляется после расхода, с учётом срока годности (структурное подразделение по-

лучает ЛС в аптеке в объеме месячной потребности);

– **E3** – ЛС поступает в подразделение на основании заявки в аптеку (по мере поступления пациентов);

– **N1** – необходим ежемесячный контроль с учётом прогнозируемого числа пациентов (прогноз составляется с учётом пяти предыдущих лет);

– **N2** – контроль не требуется, ЛС получают в аптеке с учётом прогнозируемого числа пациентов, запас ЛС возобновляется после расхода, с учётом срока годности (структурное подразделение получает ЛС в аптеке в объеме месячной потребности);

– **N3** – ЛС поступает в подразделение на основании заявки в аптеку (по мере поступления пациентов).

Так, например, ЛС меропенем (антибиотик группы карбапенемов), при использовании его в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара, будет отнесен к категории **V** (доказательства эффективности в исследованиях метаанализа (10 баллов)), к группе **V1** – для многопрофильного стационара (является профильным (2 балла), показан к применению у взрослых (2 балла), используется для лечения основного заболевания (2 балла)), к группе **V2** – для пульмонологического отделения (является профильным (2 балла), используется у взрослых (2 балла), применяется для лечения осложнений (1 балл)). Для пульмонологического отделения многопрофильного стационара меропенем будет находиться в списке **V2** (**V2** – контроль не требуется, ЛС получают в аптеке с учётом прогнозируемого числа пациентов, запас ЛС возобновляется после расхода, с учётом срока годности (структурное подразделение получает ЛС в аптеке в объеме месячной потребности)).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результатом работы явилось усовершенствование критериев отнесения ЛС к группам V, E или N существующего VEN-анализа и разделение их на подгруппы для учреждения здравоохранения и структурных подразделений с учётом их профиля, с целью последующего рационального использования ЛС в условиях ограниченного бюджета. Предложенная модификация VEN-анализа даёт возможность включать наиболее обоснованные с точки зрения доказательств эффективности/безопасности/стоимости ЛС в Республиканский формуляр и Перечень основных ЛС и позволяет быстро и качественно ввести в систему лекарственного обеспечения страны необходимые новые ЛС.

### SUMMARY

A. V. Shulmin, N. Y. Leskova,  
A. V. Akulenok, A. A. Solkin,  
M. R. Konorev, V. V. Shevtsova  
MANAGEMENT DECISION-MAKING  
ALGORITHMS BASED ON EXPERT  
VEN-ANALYSIS

Improvement of VEN-analysis is proposed to standardize the approach to the use of medicines in a healthcare institution. For this purpose, an algorithm increasing formalization of the distribution process by VEN categories has been created, subgroups of categories for healthcare institutions and each structural unit have been proposed in order to implement management approaches to solve the problem of differentiating the choice at the procurement level and the most rational use of medicines in a healthcare institution. Developed modification of VEN-analysis implements the principles of evidence-based medicine and unifies the approach to VEN-analysis, in conditions of a limited budget it allows rational use of vital medicines both in a healthcare institution and in a structural unit taking into account its profile. Standardized approach to conducting analysis makes it possible to justify the inclusion of vital (from the point of view of the evidence base) medicines in the Republican Form and the List of Essential Medicines in a short time. It promotes qualitative inclusion of new highly effective medicines into the country's drug supply system. Proposed modification of VEN-analysis is universal, it does not require the use of sophisticated equipment and special training, it can be used at the republican level and in regional healthcare institutions.

Keywords: VEN-analysis, expert, categories, GRADE, decision-making algorithms.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Об организации работы врача – клинического фармаколога организации здравоохранения [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 окт. 2017 г., № 1246. – Режим доступа: <https://zakonrb.com/npa/ob-organizacii-raboty-vracha-klinicheskogo-farmakologa>. – Дата доступа: 22.11.2021.
2. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения: инструкция по применению : утв. М-вом

здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2010 / Л. А. Жилевич [и др.]. – Минск, 2010. – 18 с.

3. Анализ рациональности использования лекарственных средств в учреждениях здравоохранения с помощью матричных моделей / Н. Ю. Лескова [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2019. – № 1. – С. 90–98.

4. Бурькин, И. М. Возможность использования ABC/VEN-анализа в системе управления качеством фармакотерапии учреждения здравоохранения / И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева, Р. Х. Хафизьянова // Фундам. исследования. – 2014. – № 4. – С. 51–57.

5. Шаповалова, М. А. ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента / М. А. Шаповалова, Л. Р. Корецкая // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 18–20.

6. Значение профессионального стандарта в работе клинического фармаколога в медицинской организации / А. Т. Бурбелло [и др.] // Вестн. Северо-западного гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 5–18.

7. Elhelw, B. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations: The GRADE approach / B. Elhelw // Middle East Fertility Society j. – 2006. – Vol. 11, N 1. – P. 70–72.

## REFERENCES

1. On the organization of the work of a doctor - clinical pharmacologist of a healthcare organization [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdavookhraneniia Resp Belarus' 30 okt 2017 g № 1246. Rezhim dostupa: <https://zakonrb.com/npa/ob-organizacii-raboty-vracha-klinicheskogo-farmakologa>. Data dostupa: 22.11.2021. (In Russ.)

2. Zhilevich LA, Migal' TF, Adamenko EI, Gavrilenko LN, Kozhanova IN, Romanova

IS. The use of pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological methods in the development of a drug formulary of a public health organization: instrukttsiia po primeneniui : utv M-vom zdavookhraneniia Resp Belarus' 2010 Dek 29. Minsk, RB; 2010. 18 s. (In Russ.)

3. Leskova NIu, Konorev MR, Solkin AA, Pavliukov RA, Akulenok AV. Analysis of the rationality of the use of medicines in healthcare institutions using matrix models. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniia. 2019;(1):90–8. (In Russ.)

4. Burykin IM, Aleeva GN, Khafiz'ianova RKh. The possibility of using ABC / VEN-analysis in the quality management system of pharmacotherapy of a healthcare institution. Fundam issledovaniia. 2014;(4):51–7. (In Russ.)

5. Shapovalova MA, Koretskaia LR. ABC and VEN analyzes of drug costs and medical costs for patient treatment. Farmakoeconomika. Sovremennaia farmakoeconomika i farmako-epidemiologia. 2014;7(1):18–20. (In Russ.)

6. Burbello AT, Fedorenko AS, Sychev DA, Frolov MIu, Pokladova MV, Zagorodnikova KA i dr. The value of the professional standard in the work of a clinical pharmacologist in a medical organization. Vestn Severo-zapadnogo gos med un-ta im II Mechnikova. 2018;10(3):5–18. doi: 10.17816/mechnikov20181035-18. (In Russ.)

7. Elhelw B. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations: The GRADE approach. Middle East Fertil Soc J. 2006;11(1):70–2

## Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК,

тел.: +375 33 345 05 50,

e-mail: [Natascha.lesckova@yandex.ru](mailto:Natascha.lesckova@yandex.ru),

Лескова Н. Ю.

Поступила 30.11.2021 г.

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.2/9:543.545

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.32>

А. А. Рыхлова, М. Л. Пивовар

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОМИГРАЦИЮ ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье рассмотрено влияние различных факторов на электромиграцию прокаина гидрохлорида в условиях электрофоретического разделения методом капиллярного электрофореза. Изучена скорость нарастания напряжения в системе капиллярного электрофореза, и разработано устройство, позволяющее измерить потенциал в системе независимо от программного обеспечения. Исследовано влияние разности гидростатического давления на входе и выходе кварцевого капилляра и разница в подходе к выполнению анализа при смене фонового электролита. Изучено влияние длины вводимой зоны образца на воспроизводимость результатов количественного определения прокаина гидрохлорида. С целью повышения эффективности разделения и воспроизводимости результатов количественного анализа рекомендуется заменять фоновый электролит после каждого анализа, а также вводить образец, избегая малых значений времени ввода и высокого давления. Рассчитаны значения кажущейся подвижности исследуемого вещества, которые могут быть использованы при разработке методик количественного определения прокаина гидрохлорида методом капиллярного электрофореза. Полученные результаты исследований могут быть применимы в химических и фармацевтических лабораториях, а также в научных исследованиях.*

**Ключевые слова:** капиллярный электрофорез, воспроизводимость, эффективность, прокаина гидрохлорид.

### ВВЕДЕНИЕ

Метод капиллярного электрофореза (КЭ) – это физический метод, в основе которого лежат электрокинетические явления (электроосмос и электромиграция ионов или других заряженных частиц), позволяющие разделять сложные смеси на составляющие компоненты и анализировать их. При разработке новых методик на основе метода КЭ сравнительную характеристику обычно производят с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Это связано с тем, что в обоих методах разделение компонентов сложной смеси выполняется в ограниченном пространстве: в случае КЭ – в капилляре, а в случае ВЭЖХ – в колонке. Разделение происходит с участием движущейся жидкой фазы: буферного раствора в случае КЭ или подвижной фазы (элюента) в случае ВЭЖХ. Принципы детектирования в обоих методах также схожи. У метода КЭ имеется ряд преимуществ по сравнению

с ВЭЖХ: относительная простота пробоподготовки, малые объемы используемых буферных растворов и анализируемой пробы, высокая эффективность разделения, экспрессность анализа, низкая стоимость единичного анализа, относительно простое и, как следствие, не очень дорогое оборудование. При выполнении анализа методом КЭ практически не используются органические растворители [1–3].

К снижению эффективности и воспроизводимости результатов КЭ могут приводить такие факторы, как образование температурного градиента в объеме и на внутренней стенке кварцевого капилляра, увеличение зоны вводимой пробы, разность давлений в капилляре, адсорбция компонентов исследуемого образца и фонового электролита (ФЭ) на стенках капилляра [2, 4]. Устранение первого из перечисленных факторов осуществляется конструктивными особенностями используемых приборов (например, жидкостное охлаждение), остальные необходимо устранять методи-

чески при выполнении анализа. Вместе с тем методические подходы к устранению указанных факторов либо не описаны, либо используются *in-situ* без детального разъяснения их эффективности и применимости.

Целью данной работы являлось выявление факторов, влияющих на электромиграцию прокаина гидрохлорида в условиях капиллярного электрофореза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы:** фармацевтическая субстанция прокаина гидрохлорида (производитель Fluka Analytical), трис (гидроксиэтил)аминометан (производитель Glentam Life Sciences), триэтиламин (производитель Sigma Aldrich), кислота фосфорная концентрированная, кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид.

**Оборудование:** система капиллярного электрофореза «Капель-205», рН-метр HI 2211, аналитические весы Radwad 60/220/C/2.

**Испытуемый раствор:** водный раствор прокаина гидрохлорида, концентрация 10,00 мкг/мл.

**Буферные растворы:** водный раствор 20 mM трис(гидроксиэтил)аминометана, 0,4% триэтиламина, кислота фосфорная концентрированная, кислота соляная концентрированная, натрия гидроксид до необходимого pH (ионная сила 0,1 M) [5].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду относительно большого разброса времени миграции в ходе эксперимента (свыше 5%), наблюдавшегося при выполнении анализа растворов прокаина гидрохлорида, необходимо было проверить стабильность приложенного к кассете напряжения, а, следовательно, потенциала, обеспечивающего формирование электроосмотического потока.

Авторами статьи было разработано устройство для измерения напряжения в режиме on-line независимо от программного обеспечения (рисунок 1).



Рисунок 1. – Блок-схема устройства для измерения высокого напряжения в системе капиллярного электрофореза «Капель-205»

В результате выполненных измерений установлено, что подача на кассету высокого напряжения с фиксированной величиной потенциала происходит не мгновенно, а наблюдается плавное, практически линейное нарастание напряжения. Длительность развития потенциала на

кассете зависит от заданного напряжения. Так, для достижения 20 кВ системе КЭ необходимо затратить около 10 секунд из всего времени анализа (рисунок 2).

Исходя из полученных данных, был сделан вывод о том, что для системы капиллярного электрофореза «Капель-205» неже-

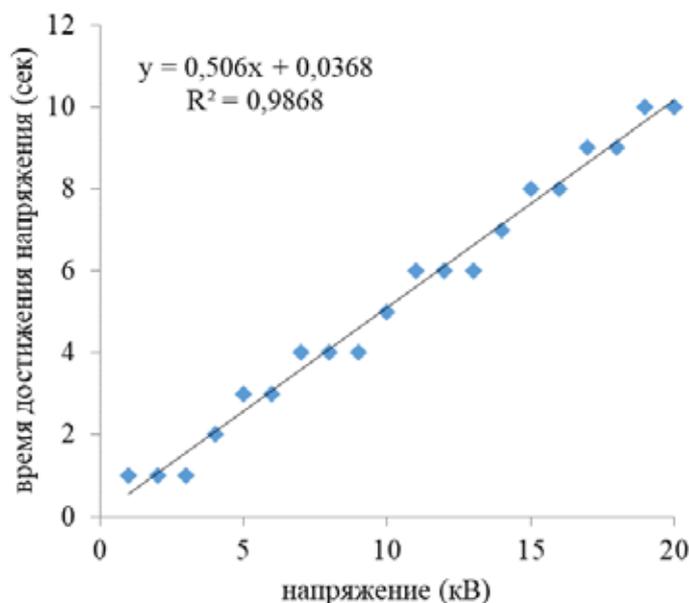


Рисунок 2. – Зависимость времени установления напряжения в системе капиллярного электрофореза «Капель-205» от заданного напряжения

лательно выполнение непродолжительных анализов с высоким потенциалом в системе, т.к. в данных условиях увеличивается доля времени развития потенциала по отношению к общему времени анализа. Указанный факт, наиболее вероятно, может приводить к значительному разбросу времени электромиграции вещества. Данное влияние можно нивелировать при использовании условий (низкое напряжение при анализе, состав фонового электролита, температурный режим), приводящих к более длительной электромиграции веществ. Стоит отметить, что данный подход, учитывая высокую эффективность метода капиллярного электрофореза, противоречит методологии, используемой в ВЭЖХ. Так, в методе КЭ, при наличии достаточной эффективности системы, не имеет смысла увеличивать время анализа, а зачастую его стремятся сократить.

Дополнительно, с целью оценки влияния на воспроизводимость времени электромиграции прокаина гидрохлорида, было изучено влияние разности гидростатического давления на свободных концах капилляра. Эффект разности гидростатического давления может быть вызван разным уровнем жидкости в сосудах с буферным раствором (БР). Теоретически сифонный эффект из выходного сосуда во входной (или наоборот) приводит к наложению гидравлически образуемого потока

жидкости на электроосмотический поток, создаваемый разностью потенциалов в капилляре. Это может приводить к ухудшению воспроизводимости результатов анализа и эффективности разделения [4].

Разные уровни БР (и разное гидростатическое давление на свободных концах капилляра соответственно) образуются при длительных серийных исследованиях за счет переноса жидкости электроосмотическим потоком и, как следствие, ухудшают результаты анализа. Для оценки влияния разных уровней БР на воспроизводимость результатов анализа нами изучены два варианта выполнения серийного анализа: с заменой фонового электролита (ФЭ) для каждого последующего анализа и с заменой ФЭ один раз после каждых 6 анализов (согласно рекомендациям производителя [6, 7]) (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, выборочные дисперсии результатов анализа, полученных при замене ФЭ после каждого 6-ого анализа, достоверно отличаются от выборочных дисперсий результатов анализа, полученных при замене ФЭ после каждого анализа (для диаметра капилляра свыше 25 мкм). Причем с увеличением диаметра увеличивается дисперсия. Таким образом, при работе с диаметрами капилляра свыше 25 мкм необходимо рекомендовать замену ФЭ после каждого анализа.

Таблица 1. – Влияние частоты замены ФЭ на время миграции прокаина гидрохлорида

Диаметр капилляра	50 мкм		75 мкм		100 мкм	
	замена ФЭ после каждого анализа	замена ФЭ после 6-ого анализа	замена ФЭ после каждого анализа	замена ФЭ после 6-ого анализа	замена ФЭ после каждого анализа	замена ФЭ после 6-ого анализа
t <sub>мигр.привед.</sub> мин	9,756	9,897	9,795	9,933	9,845	9,850
	9,768	9,862	9,861	9,861	9,796	9,731
	9,874	9,811	9,901	9,753	9,789	9,623
	9,785	9,756	9,773	9,703	9,863	9,607
	9,874	9,743	9,802	9,698	9,913	9,521
	9,846	9,601	9,799	9,632	9,798	9,442
S <sup>2</sup>	2,897·10 <sup>-3</sup>	1,107·10 <sup>-2</sup>	1,272·10 <sup>-2</sup>	1,730·10 <sup>-3</sup>	2,394·10 <sup>-3</sup>	2,128·10 <sup>-2</sup>
F <sub>эксп</sub>	3,82		5,38		8,89	
F <sub>кр</sub>	5,05		5,05		5,05	
Результаты	F <sub>эксп</sub> < F <sub>кр</sub> (статистически достоверных различий нет)		F <sub>эксп</sub> > F <sub>кр</sub> (статистически достоверные различия есть)		F <sub>эксп</sub> > F <sub>кр</sub> (статистически достоверные различия есть)	

Примечание: t<sub>мигр.привед.</sub> мин – время миграции, пересчитанное на эффективную длину капилляра, равную 53 см; S<sup>2</sup> – выборочная дисперсия; F<sub>эксп</sub> – экспериментальное значение критерия Фишера; F<sub>кр</sub> – критическое значение критерия Фишера.

Кроме перечисленных факторов, было изучено время ввода образца под давлением. Исходя из литературных данных [4], во время введения образца в капилляр рекомендуется следить за тем, чтобы длина вводимой зоны образца была минимальной. Если длина зоны будет больше того размытия, которое обуславливается диффузией, то уменьшается эффективность и разрешающая способность метода КЭ. Вклад воздействия длины вводимой зоны образца в общее размытие зоны определяется формулой [4]:

$$\sigma_{inj}^2 = (w_i^2) / 12, \quad (1)$$

где  $\sigma_{inj}^2$  – вклад воздействия вводимой зоны образца,  
w<sub>i</sub> – длина вводимой зоны.

Исследование влияния времени ввода пробы на результаты анализа проводили с использованием кассеты для капиллярного электрофореза с диаметром капилляра 75 мкм [8].

Исходя из полученных данных (таблица 2) можно сделать вывод о том, что слишком малое время ввода образца (1–3 секунды) приводит к получению маловоспроизводимых результатов количественного анализа. Данное явление, очевидно, связано с тем, что система ввода образца в системе капиллярного электрофореза «Капель-205» пневматическая, и давление при

вводе не создается мгновенно, а прогрессивно возрастает на первом участке временного промежутка, используемого для ввода пробы. Как следствие, при большом давлении и очень малом времени ввода образца может наблюдаться ситуация, когда давление в течение ввода пробы нельзя считать постоянным. В данной ситуации будет наблюдаться отчетливый градиент давления, который будет вносить значительные искажения в объем вводимого образца. При более длительном времени ввода пробы данный эффект нивелируется за счет изменения соотношения времени набора давления к общему времени ввода пробы.

В имеющихся руководствах по работе с системой КЭ (СКЭ) [4] имеются рекомендации по максимальной заполняемости капилляра исследуемым образцом. Практический предел длины вводимой зоны образца составляет до 3% от полной длины капилляра [4]. Однако, исходя из полученных данных (таблица 2), при использовании длительного времени ввода пробы не наблюдается ухудшения эффективности и разрешающей способности СКЭ. Таким образом, при работе с образцами с низким содержанием исследуемого вещества допустимо рассматривать увеличение времени ввода пробы сверх рекомендуемых значений с целью увеличения площади пика и повышения чувствительности.

Таблица 2. – Заполнение капилляра образцом в зависимости от времени введения и приложенного давления (длина капилляра (эффективная/общая) – 53/60 см, диаметр капилляра – 75 мкм)

Время введения образца, сек	Заполнение капилляра образцом, мм	Заполнение капилляра образцом, %	Отклонение площади пика от линии тренда, %
1	1,18	0,20	-17,56
2	2,36	0,39	-7,64
3	3,54	0,59	-3,85
4	4,72	0,79	-0,05
5	5,90	0,98	-1,78
6	7,08	1,18	-0,86
7	8,26	1,38	-2,73
8	9,44	1,57	0,54
9	10,62	1,77	-2,53
10	11,80	1,97	-2,78
11	12,98	2,16	-1,67
12	14,16	2,36	-0,44
13	15,34	2,56	2,42
14	16,52	2,45	1,16
15	17,70	2,95	1,83
16	18,88	3,15	2,58
17	20,06	3,34	2,97
18	21,24	3,54	1,71
19	22,42	3,74	1,23
20	23,60	3,93	1,23
21	24,78	4,13	4,35
22	25,96	4,33	4,15
23	27,14	4,52	-0,57
24	28,32	4,72	-2,37
25	29,50	4,92	-0,99
26	30,68	5,11	-1,17
27	31,86	5,31	-0,93
28	33,04	5,51	-2,95
29	34,22	5,70	1,49
30	35,40	5,90	-2,36

В результате выполненного исследования определена степень влияния различных факторов на воспроизводимость и эффективность анализа прокаина гидрохлорида и рассчитаны значения кажущейся подвижности ( $\mu_a$ ) прокаина гидрохлорида. Для расчета использовали формулу [4]:

$$\mu_a = l \cdot L / (t_a \cdot V), \quad (2)$$

где  $l$  – эффективная длина капилляра,  
 $L$  – полная длина капилляра,  
 $t_a$  – время миграции прокаина гидрохлорида,  
 $V$  – приложенное напряжение.

Полученные значения кажущейся подвижности прокаина гидрохлорида представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Кажущаяся подвижность прокаина гидрохлорида при различных значениях pH (длина капилляра (эффективная/общая) – 53/60 см, диаметр капилляра – 75 мкм, напряжение – 20 кВ)

Значения pH	$\mu_a$ , см <sup>2</sup> /(В·с)
2	$1,01 \cdot 10^{-4}$
3	$2,89 \cdot 10^{-4}$
4	$5,31 \cdot 10^{-4}$
5	$6,99 \cdot 10^{-4}$
6	$6,84 \cdot 10^{-4}$
7	$6,70 \cdot 10^{-4}$
8	$6,65 \cdot 10^{-4}$
9	$7,20 \cdot 10^{-4}$
10	$8,07 \cdot 10^{-4}$
11	$9,40 \cdot 10^{-4}$

Эти значения объясняют скорость электроосмотического потока при использовании разных значений рН фонового электролита. Значения кажущейся подвижности могут быть использованы для выбора оптимальных условий электрофоретического разделения (время электромиграции, оптимальный диапазон рН, напряжение во время анализа) при разработке методик количественного определения прокаина гидрохлорида методом капиллярного электрофореза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что на процесс электромиграции прокаина гидрохлорида влияют частота замены фонового электролита, рН фонового электролита, время ввода образца.

Выработаны рекомендации, связанные с повышением воспроизводимости результатов анализа и эффективности разделения. В частности, при работе в режиме ввода пробы под давлением необходимо производить замену фонового электролита после каждого анализа (в случае использования давления при вводе пробы свыше 25 мбар). Ввод образца следует осуществлять в течение более чем трех секунд.

Рекомендации выработаны с учётом результатов изучения влияния разности гидростатического давления на концах капилляров, нарастания напряжения в системе капиллярного электрофореза, времени ввода пробы и рН на миграционные характеристики прокаина гидрохлорида.

Разработано и использовано устройство для измерения высокого напряжения в режиме on-line в системе капиллярного электрофореза «Капель-205».

### SUMMARY

A. A. Rykhlova, M. L. Pivovar  
FACTORS EFFECTING  
PROCAINE HYDROCHLORIDE  
ELECTROMIGRATION UNDER  
CONDITIONS OF CAPILLARY  
ELECTROPHORESIS

The article discusses the influence of various factors on procaine hydrochloride electromigration under conditions of electrophoretic separation by capillary electrophoresis. The rate of voltage rise in the capillary electrophoresis system has been studied and a device making it possible to measure the potential in the system independent of the program

software has been developed. The influence of the difference in hydrostatic pressure at the inlet and outlet of the quartz capillary and the difference in the approach to the analysis when changing the base electrolyte are investigated. The influence of the sample injected zone length on reproducibility of assay results of procaine hydrochloride has been studied. In order to improve separation efficiency and reproducibility of quantitative analysis results it is recommended to replace the base electrolyte after each analysis, as well as to inject the sample avoiding short injection values and high pressure. The values of apparent mobility of the test substance which can be used in the development of methods for procaine hydrochloride assay by capillary electrophoresis are calculated. The research results obtained can be applied in chemical and pharmaceutical laboratories as well as in scientific research.

Keywords: capillary electrophoresis, reproducibility, efficiency, procaine hydrochloride.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Езерская, А. А. Капиллярный электрофорез: основные принципы, применение в фармацевтическом анализе / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // Вестн. фармации. – 2019. – № 1. – С. 35–44.
2. Capillary electrophoresis / R. K. Harstad [et al.] // Analytical chemistry. – 2016. – Vol. 88, iss. 1. – P. 299–319.
3. Recent trends in capillary electrophoresis for complex samples analysis: A review / M. Ramos-Payán [et al.] // Electrophoresis. – 2018. – Vol. 39, N 1. – P. 111–125.
4. Лауэр, Х. Х. Высокоэффективный капиллярный электрофорез / Х. Х. Лауэр; ред. Г. П. Розинг. – Санкт-Петербург: Профессия, 2019. – 240 с.
5. Development of a method for the analysis of drugs of abuse in vitreous humor by capillary electrophoresis with diode array detection (CE-DAD) / J. L. Costa [et al.] // J. of Chromatography, B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. – 2014. – Vol. 945–946. – P. 84–91.
6. Езерская, А. А. Оценка влияния различных факторов на воспроизводимость результатов анализа прокаина гидрохлорида методом капиллярного электрофореза [Электронный ресурс] / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // Студенческая медицинская наука XXI века. V Форум молодых научных обществ : материалы XX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и V Форума молодежи. науч. обществ, Витебск, 28–29 окт. 2020 г. / редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск, 2020. – С. 714–716. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

7. Комарова, Н. В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н. В. Комарова, Я. С. Каменцев. – Санкт-Петербург: Веда, 2006. – 212 с.

8. Езерская, А. А. Оценка влияния времени ввода на воспроизводимость результатов анализа методом капиллярного электрофореза [Электронный ресурс] / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 76-ой науч. сес. ВГМУ, Витебск, 28–29 янв. 2021 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2021. – С. 235–236. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

### REFERENCES

1. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Capillary electrophoresis: basic principles, application in pharmaceutical analysis. Vestn farmatsii. 2019;(1):35–44. (In Russ.)

2. Harstad RK, Johnson AC, Weisenberger MM, Bowser MT. Capillary electrophoresis. Anal Chem. 2016;88(1):299–319. doi: 10.1021/acs.analchem.5b04125

3. Ramos-Payán M, Ocaña-Gonzalez JA, Fernández-Torres RM, Llobera A, Bello-López MÁ. Recent trends in capillary electrophoresis for complex samples analysis: A review. Electrophoresis. 2018;39(1):111–25. doi: 10.1002/elps.201700269

4. Lauer KhKh. Highly efficient capillary electrophoresis. Rozing GP, redactor. Sankt-Peterburg, RF: Professia; 2019. 240 s. (In Russ.)

5. Costa JL, Morrone AR, Resende RR, Chasin AA, Tavares MF. Development of a method for the analysis of drugs of abuse in vitreous humor by capillary electrophoresis with diode array detection (CE–DAD). J Chromatogr B Analyt

Technol Biomed Life Sci. 2014;945-946:84–91. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.10.014

6. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Evaluation of the influence of various factors on the reproducibility of the results of analysis of procaine hydrochloride by capillary electrophoresis [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, Gorodetskaia IV, Lud NG, Sushkov SA, Khishova OM, Cherniavskii IuP, redkollegiia. Studencheskaia meditsinskaia nauka KhKhI veka. V Forum molodezhnykh nauchnykh obshchestv [CD-ROM]. Materialy XX mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh i V Foruma molodezh nauch obshchestv; 2020 Okt 28-29; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB; 2020. s. 714–6. (In Russ.)

7. Komarova NV, Kamentsev IaS. Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems "DROP". Sankt-Peterburg, RF: Veda; 2006. 212 s. (In Russ.)

8. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Evaluation of the effect of injection time on the reproducibility of analysis results by capillary electrophoresis [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, redactor. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]. Materialy 76-oi nauch ses VGMU; 2021 Ianv 28-29; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB; 2021. s. 235–6. (In Russ.)

### Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра токсикологической

и аналитической химии,

тел. раб.: 8 (029) 812 16 00,

e-mail: anastasiya96ezerskaya@gmail.com,

Рыхлова А. А.

Поступила 05.10.2021 г.

УДК 615.282.535.243

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.38>

О. И. Лазовская<sup>1</sup>, В. В. Сенчук<sup>2</sup>, В. Н. Леонтьев<sup>1</sup>

## О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИЛИРУБИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Белорусский государственный технологический университет,

г. Минск, Республика Беларусь,

<sup>2</sup>СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, Республика Беларусь

При получении лекарственных препаратов альбумина человека с высокой связывающей способностью для применения в детоксикационной терапии актуальной задачей

является контроль остаточного содержания билирубина. В связи с этим цель настоящего исследования – изучение возможности применения производной спектрофотометрии для количественного определения билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека. Регистрация спектров первого порядка в сочетании с методом стандартных добавок позволила получить линейную зависимость величины  $|dA/d\lambda|$  в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавленного билирубина и статистически достоверно определить концентрацию билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь), которая составила  $8,58 \pm 0,23$  мкМ, а также сделать вывод об эффективности технологии очистки альбумина от билирубина.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат альбумина человека, билирубин, количественное определение, производная спектрофотометрия, метод стандартных добавок.

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты (ЛП) альбумина человека находят широкое применение в инфузионной терапии критических состояний [1–3]. Следует отметить, что при интоксикации эффективность лечения пациентов зависит от связывающей способности альбумина, обеспечивающего транспорт низкомолекулярных гидрофобных соединений по кровяному руслу [4, 5]. Анализ литературы [6–9] показал, что среди лекарственных средств и эндогенных метаболитов наибольшим сродством к альбумину обладает билирубин (константа связывания  $K_b = 9,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ), представляющий собой тетрапиррольное соединение (рисунок 1), которое образуется из гема в результате распада гемоглобина, миоглобина и цитохромов в клетках печени и селезенки [10–12]. Согласно требованиям фармакопейных статей ФС.3.3.2.0006.18 «Альбумин человека» [13] и 01/2013:0255 «Human Albumin Solution» [14] при получении ЛП альбумина человека из плазмы крови здоровых доноров нормируют предельное содержание гемпигментов: оптическая плотность раствора альбумина 10 мг/мл

не должна превышать 0,15 при длине волны 403 нм (полоса Соре). Однако определение содержания продукта метаболизма гема в ЛП альбумина человека нормативной документацией [13, 14] не предусмотрено. В связи с этим оценить связывающую способность альбумина для применения в детоксикационной терапии и эффективность технологии его очистки от билирубина не представляется возможным.

Для количественного определения билирубина используют различные физико-химические методы. При этом хроматографические методики требуют сложной пробоподготовки и дорогостоящего оборудования, хемилюминесцентные и электрохимические методики – специфических реагентов, а спектрофотометрические методики обладают низкой чувствительностью [15].

Весьма простым и доступным аналитическим методом является производная спектрофотометрия, характеризующаяся высокой селективностью, экспрессностью и экономичностью. Производные спектров поглощения позволяют идентифицировать не выраженные в исходных спектрах полосы хромофоров многокомпонентной смеси [16, 17].

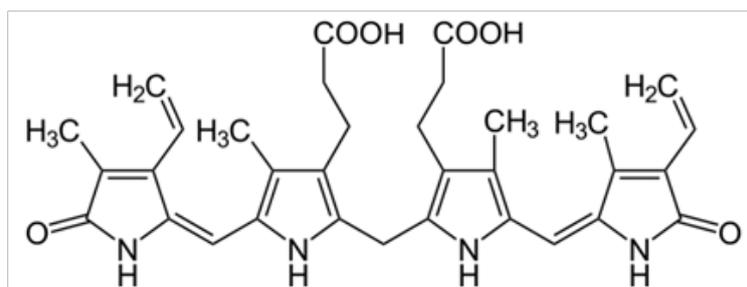


Рисунок 1. – Структурная формула билирубина

Целью настоящей работы является изучение возможности применения производной спектрофотометрии для количественного определения билирубина в ЛП альбумина человека.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали ЛП «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь) (далее – ЛП «Альбуфарм»), билирубин (Carl Roth, Германия), диметилсульфоксид (Димексид-Белмед, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

Концентрацию альбумина в ЛП «Альбуфарм» определяли по методу Варбурга и Христиана [18].

Раствор билирубина (8,2 мМ) готовили в диметилсульфоксиде. Концентрацию билирубина определяли спектрофотометрически с использованием молярного коэффициента поглощения  $63\,400\text{ М}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$  при длине волны 458 нм [19]. Применяли только свежеприготовленный раствор.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord 200 Plus (Analytik Jena, Германия). Первые производные спектров получали с помощью программного обеспечения WinAspect Plus спектрофотометра.

Статистический анализ полученных результатов выполняли согласно [20] с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рисунка 2, спектр поглощения ЛП «Альбуфарм» в диапазоне 425–575 нм не имеет выраженной полосы, характерной для билирубина. Для обнаружения скрытой полосы использовали первую производную спектра (рисунок 3, спектр 1), в котором наблюдается слабовыраженный минимум при длине волны 516 нм, однако это не позволяет определить билирубин, содержащийся в ЛП «Альбуфарм» в очень низкой концентрации. Известно, что для количественного определения компонента с низким содержанием в смеси на фоне компонента с высоким содержанием используют метод стандартных добавок, который заключается в последовательном внесении добавок точного количества определяемого вещества в анализируемую пробу, измерении величины аналитического сигнала и построении графика линейной зависимости с последующей экстраполяцией до пересечения с осью абсцисс. Отрезок, отсекаемый этой прямой на оси абсцисс, равен неизвестной концентрации определяемого вещества [21].

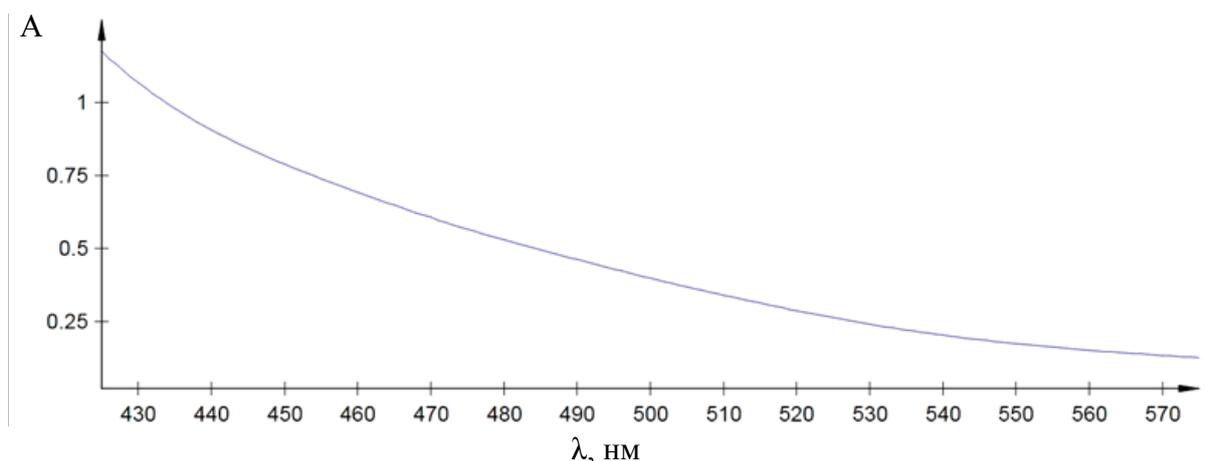


Рисунок 2. – Спектр поглощения ЛП «Альбуфарм» в характерном для билирубина диапазоне длин волн

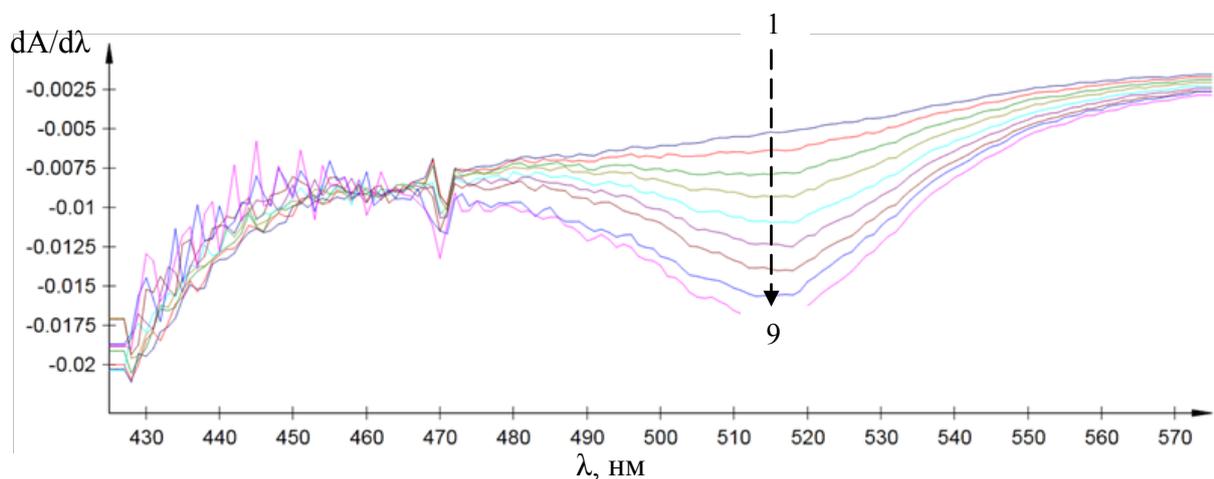
Регистрация спектров первого порядка ЛП «Альбуфарм» в сочетании с методом стандартных добавок позволила выявить изобестическую точку при длине волны 460 нм (рисунок 3), соответствующую мак-

симуму поглощения билирубина в спектрах нулевого порядка [19], и получить линейную зависимость величины  $|dA/d\lambda|$  в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавлен-

ного билирубина (рисунок 4). На градуировочном графике точка пересечения экстраполированной прямой с осью абсцисс соответствует концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм».

Для получения статистически достоверных результатов эксперимент повторяли шестикратно. Уравнения градуировочных

графиков для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм» представлены в таблице 1. Статистическая оценка параметров линейной зависимости для одного из экспериментов показана в таблице 2. Метрологические характеристики количественного определения билирубина в ЛП «Альбуфарм» приведены в таблице 3.



0 мкМ (1); 2,7 мкМ (2); 5,4 мкМ (3); 8,1 мкМ (4); 10,9 мкМ (5); 13,6 мкМ (6); 16,3 мкМ (7); 19,0 мкМ (8); 21,7 мкМ (9)

Рисунок 3. – Первые производные спектров поглощения ЛП «Альбуфарм» при добавлении раствора билирубина в диметилсульфоксиде

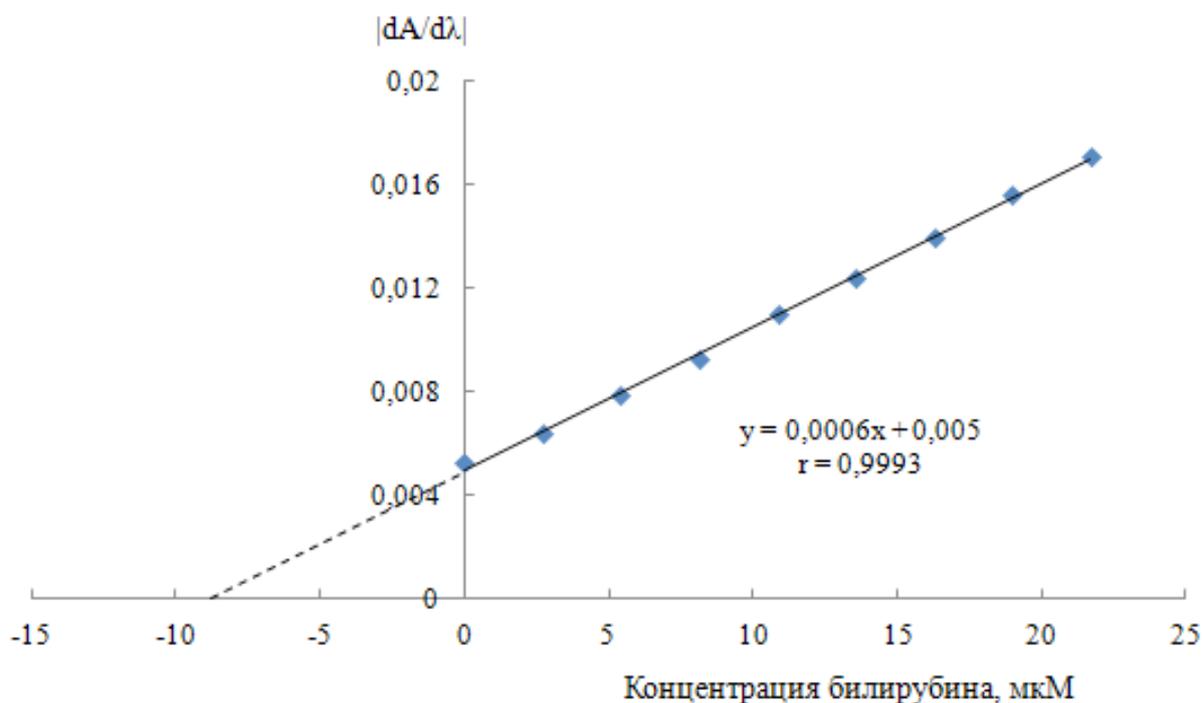


Рисунок 4. – Градуировочный график для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Таблица 1. – Уравнения градуировочных графиков для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Номер эксперимента	Уравнение линейной зависимости вида $y = bx + a$	Коэффициент корреляции $r$	Концентрация билирубина в ЛП «Альбуфарм», мкМ
1	$y = 0,0006x + 0,0050$	0,9993	8,33
2	$y = 0,0006x + 0,0051$	0,9997	8,50
3	$y = 0,0006x + 0,0053$	0,9993	8,83
4	$y = 0,0006x + 0,0052$	0,9998	8,67
5	$y = 0,0006x + 0,0050$	0,9990	8,33
6	$y = 0,0006x + 0,0053$	0,9998	8,83

Таблица 2. – Результаты статистической обработки параметров линейной зависимости вида  $y = bx + a$ 

Показатель		Значение
Число степеней свободы $\nu$		7
Угловой коэффициент линейной зависимости $b$		0,0006
Свободный член линейной зависимости $a$		0,005
Критерий Стьюдента $t$ (95%, $\nu$ )		2,3646
Полуширина доверительного интервала углового коэффициента $\Delta_b$		0,00008
Полуширина доверительного интервала свободного члена $\Delta_a$		0,001
Остаточная дисперсия $S_0^2$		0,0000005
Коэффициент корреляции $r$		0,9993
Критерии приемлемости		
Требования	Полученные значения	Вывод
$b > \Delta_b$	0,0006 > 0,00008	Выполняется
$a > \Delta_a$	0,005 > 0,001	Выполняется
$r \geq 0,99$	0,9993 $\geq$ 0,99	Выполняется

Таблица 3. – Метрологические характеристики количественного определения билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Показатель		Значение
Число степеней свободы $\nu$		5
Среднее значение $\bar{x}$ , мкМ		8,58
Стандартное отклонение $S$		0,23
Стандартное отклонение среднего результата $S_x$		0,094
Критерий Стьюдента $t$ (95%, $\nu$ )		2,5706
Полуширина доверительного интервала единичного значения $\Delta_x$		0,59
Полуширина доверительного интервала среднего значения $\Delta_{\bar{x}}$		0,24
Относительная ошибка определения среднего значения $\bar{\epsilon}$ , %		2,81
Критерий приемлемости		
Требование	Полученные значения	Вывод
$(x_{max} - x_{min}) < 2,77 \cdot S$	0,50 < 0,64	Выполняется

Известно, что в норме содержание альбумина ( $M = 66\ 500$  Да) в плазме крови человека составляет 40–50 г/л [1], а концентрация общего билирубина ( $M = 584$  г/моль) равна 3–19 мг/л, из которого на долю билирубина, связанного с альбумином, приходится 2–7 мг/л [15]. Тогда молярное соотношение, характеризующее билирубинсвязывающую способность альбумина, может быть пред-

ставлено как 1 : 0,018. В ЛП «Альбуфарм» концентрация билирубина составила  $8,58 \pm 0,23$  мкМ, то есть молярное соотношение альбумина к билирубину равно 1 : 0,003. Следовательно, при получении ЛП «Альбуфарм» удалось в 6 раз снизить содержание билирубина и создать свободные центры связывания на альбумине для применения его в детоксикационной терапии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлена возможность количественного определения билирубина в ЛП альбумина человека с применением производной спектрофотометрии в сочетании с методом стандартных добавок.

Регистрация спектров первого порядка позволила установить линейную зависимость величины  $|dA/d\lambda|$  в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавленного билирубина и статистически достоверно определить концентрацию билирубина в ЛП «Альбуфарм», которая составила  $8,58 \pm 0,23$  мкМ, или  $0,025 \pm 0,00068$  мг/мг альбумина. Исходя из полученных результатов и литературных данных по содержанию альбумина и связанного с ним билирубина в плазме крови человека, можно сделать вывод, что применяемая технология очистки альбумина обеспечивает значительное снижение содержания билирубина.

**SUMMARY**

O. I. Lazovskaya, V. V. Senchuk,  
V. N. Leontiev

**ABOUT POSSIBILITY OF APPLYING  
DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY  
FOR BILIRUBIN ASSAY IN HUMAN  
ALBUMIN MEDICINAL PREPARATIONS**

When obtaining human albumin medicinal preparations with a high binding capacity to be used in detoxification therapy, an urgent task is to control residual content of bilirubin. Hence the purpose of this investigation is to study the possibility of applying derivative spectrophotometry for bilirubin assay in human albumin medicinal preparations. Record of the first-order spectra in combination with the spike test made it possible to obtain a linear dependence of the value  $|dA/d\lambda|$  in the minimum of the absorption band at a wavelength of 516 nm from the concentration of added bilirubin and to determine statistically significant bilirubin concentration in the medicinal preparation "Albupharm, solution for infusions, 200 mg/ml" (JV Pharmland LLC, Republic of Belarus), which was  $8,58 \pm 0,23$   $\mu$ M, and also to draw a conclusion about the efficiency of purification technology of albumin from bilirubin.

Keywords: human albumin medicinal preparation, bilirubin, assay, derivative spectrophotometry, spike test.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Роль и место альбумина в инфузионно-трансфузионной терапии / П. В. Бордаков [и др.] // Военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 24–27.
2. Глумчер, Ф. С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы / Ф. С. Глумчер // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2. – С. 65–73.
3. Melia, D. Human albumin solutions in intensive care: A review / D. Melia, B. Post // J. of the Intensive Care Soc. – 2021. – Vol. 22, N 3. – P. 248–254.
4. Андреева, О. Л. Изменения свойств связывающих центров сывороточного альбумина в оценке состояния организма при патологии: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.04 / О. Л. Андреева. – Екатеринбург, 2003. – 226 л.
5. Показатели связывающей способности сывороточного альбумина в клинической оценке эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах / Н. И. Хохлова [и др.] // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 35–39.
6. Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized? / A. Varshney [et al.] // Chirality. – 2010. – Vol. 22, N 1. – P. 77–87.
7. Albumin–drug interaction and its clinical implication / K. Yamasaki [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects. – 2013. – Vol. 1830, N 12. – P. 5435–5443.
8. Mohammadnia, F. Study on the interaction of anti-inflammatory drugs with human serum albumin using molecular docking, quantitative structure–activity relationship, and fluorescence spectroscopy / F. Mohammadnia, M. H. Fatemi, S. M. Taghizadeh // Luminescence: the j. of biol. and chem. luminescence. – 2020. – Vol. 35, N 2. – P. 266–273.
9. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin / A. Bocedi [et al.] // International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life. – 2004. – Vol. 56, N 10. – P. 609–614.
10. Kapitulnik, J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties / J. Kapitulnik // Molecular Pharmacology. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 773–779.
11. Fevery, J. Bilirubin in clinical practice: a review / J. Fevery // Liver International. – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 592–605.
12. Bilirubin: an endogenous molecule with antiviral activity *in vitro* / R. Santangelo [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–8.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т.: введ. в действие с 1 дек. 2018 г. приказом М-ва здравоохранения

РФ от 31.10.2018 г. № 749 / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – Т. 4. – 1833 с.

14. European Pharmacopoeia: in 3 vol. – Strasbourg: Council of Europe, 2019. – Vol. 2. – 1320 p.

15. Ngashangva, L. Development of new methods for determination of bilirubin / L. Ngashangva, V. Bachu, P. Goswami // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2019. – Vol. 162. – P. 272–285.

16. Hoang, V. D. Recent developments and applications of derivative spectrophotometry in pharmaceutical analysis / V. D. Hoang, N. P. Nhung, H. Y. Aboul-Enein // Current Pharmaceutical Analysis. – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 261–277.

17. A review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review / V. K. Redasani [et al.] // J. of the Chilean Chem. Soc. – 2018. – Vol. 63, N 3. – P. 4126–4134.

18. Практическая химия белка / под ред. А. Дарбре. – Москва: Мир, 1989. – 623 с.

19. Bilirubin: in 2 vol. / ed.: K. P. M. Heirwegh, S. B. Brown. – Boca Raton: CRC Press, 1982. – Vol. 1: Chemistry. – 166 p.

20. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т.: введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

21. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2020. – 542 с.

## REFERENCES

1. Bordakov PV, Doronin MV, Bordakov VN, Karpenko FN, Rasiuk ED, Salikhu M. The role and place of albumin in infusion-transfusion therapy. *Voennaia meditsina*. 2020;(2): 24–7. (In Russ.)

2. Glumcher FS. Possibilities of using albumin in the treatment of critical conditions: the current state of the problem. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii*. 2014;(2):65–73. (In Russ.)

3. Melia D, Post B. Human albumin solutions in intensive care: A review. *J Intensive Care Soc*. 2021;22(3):248–54. doi: 10.1177/1751143720961245

4. Andreeva OL. Changes in the properties of binding centers of serum albumin in assessing

the state of the body in pathology [dissertation]. Ekaterinburg; 2003. 226 l. (In Russ.)

5. Khokhlova NI, Pupyshev AB, Tolokonskaia NP, Lapitskaia NM, Gubareva EA. Indicators of the binding capacity of serum albumin in the clinical assessment of endogenous intoxication in acute viral hepatitis. *Klinich laborator diagnostika*. 2007;(8):35–9. (In Russ.)

6. Varshney A, Sen P, Ahmad E, Rehan M, Subbarao N, Khan RH. Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized?. *Chirality*. 2010;22(1):77–87. doi: 10.1002/chir.20709

7. Yamasaki K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Albumin–drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5435–43. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.05.005

8. Mohammadnia F, Fatemi MH, Taghizadeh SM. Study on the interaction of anti-inflammatory drugs with human serum albumin using molecular docking, quantitative structure–activity relationship, and fluorescence spectroscopy. *Luminescence*. 2020;35(2):266–73. doi: 10.1002/bio.3723

9. Bocedi A, Notaril S, Narciso P, Bolli A, Fasano M, Ascenzi P. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin. *IUBMB Life*. 2004;56(10):609–14. doi: 10.1080/15216540400016286

10. Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol*. 2004;66(4):773–9. doi: 10.1124/mol.104.002832

11. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int*. 2008;28(5):592–605. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x

12. Santangelo R, Mancuso C, Marchetti S, Di Stasio E, Pani G, Fadda G. Bilirubin: an endogenous molecule with antiviral activity *in vitro*. *Front Pharmacol*. 2012;3:1–8. doi: 10.3389/fphar.2012.00036

13. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: v 4 t. T. 4. Moskva, RF; 2018. 1833 s. (In Russ.)

14. European Pharmacopoeia: in 3 vol. Strasbourg, France: Council of Europe; 2019. Vol. 2. 1320 p

15. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;162:272–85. doi: 10.1016/j.jpba.2018.09.034

16. Hoang VD, Nhung NP, Aboul-Enein HY. Recent developments and applications of derivative spectrophotometry in pharmaceutical analysis. *Curr Pharm Anal*. 2013;9(3):261–77. doi: 10.2174/1573412911309030005

17. Redasani VK, Patel PR, Marathe DY, Chaudhari SR, Shirkhedkar AA, Surana SJ. A

review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review. J of the Chilean Chem Soc. 2018;63(3):4126–34. doi: 10.4067/s0717-97072018000304126

18. Darbre A, redactor. Practical Protein Chemistry. Moskva, RF: Mir; 1989. 623 s. (In Russ.)

19. Heirwegh KPM, Brown SB, editors. Bilirubin: in 2 vol. Boca Raton, USA: CRC Press; 1982. Vol. 1, Chemistry. 166 p

20. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentral'naia ekspertiznaia i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA,

redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

21. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Chemical methods of analysis: ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2020. 542 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

220006, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. Свердлова, 13 а,  
УО «Белорусский государственный  
технологический университет»,  
тел.: +375 17 327 28 03,  
e-mail: leontiev@belstu.by,  
Леонтьев В. Н.

*Поступила 22.11.2021 г.*

# ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 547.2/9:543.545

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.46>

Г. Н. Бузук

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. СООБЩЕНИЕ 2. КОНСТРУКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ И СПОСОБ РАСЧЕТА ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА

г. Витебск, Республика Беларусь

Целью настоящей работы является определение влияния изолированности поверхности электродов, а также способа расчета геометрического коэффициента на результаты определения удельного электросопротивления почв ( $ER$  или  $УЭС$ ). Определены метрологические характеристики измерения  $УЭС$ , а также влияние глубины погружения электродов в исследуемый субстрат на этот показатель. Установлен нелинейный характер зависимости  $УЭС$  от глубины погружения электродов. Для изолированных электродов зависимость хорошо аппроксимировалась степенной функцией независимо от способа расчета геометрического коэффициента установки. В случае частично изолированных (точечных) электродов использование для расчета геометрического коэффициента с корректировкой на глубину погружения электродов в исследуемый субстрат позволяет практически избавиться от зависимости  $УЭС$  от глубины погружения электродов. Методика может использоваться для оценки трофности почв в местах произрастания лекарственных растений.

**Ключевые слова:** геофизические методы, электрофизика почв, установка F. Wenner.

### ВВЕДЕНИЕ

В экологических, геоботанических и фармакогностических исследованиях достаточно широко проводится определение трофности почв, позволяющее установить обеспеченность её элементами минерального питания и выявить влияние на накопление в растениях, в том числе лекарственных, вторичных метаболитов [1, 2].

Для определения трофности почв в полевых и лабораторных условиях нами разработана портативная установка. Исследование с её помощью трофности почв основано на измерении удельного электрического сопротивления. Установлено, что результаты определения удельного электрического сопротивления почв с помощью предложенной установки зависят от степени заглубления электродов в почву и их изолированности [3]. Однако такие данные требуют дальнейшего изучения.

Так сложилось исторически, что при изучении и определении электропроводности (электросопротивления) почв в основном использовались неизолированные электроды, которые вдавливали в почву на

глубину от 2–3 см или до 0,1 межэлектродного расстояния  $a$  [4–9]. Иногда вообще степень заглубления электродов в почву игнорируется, а внимание концентрируется на расстоянии между электродами и глубинности метода [4, 9], которая, в свою очередь, определяется величиной разности потенциалов электродов. Вместе с тем, автор установки для определения электропроводности почв F. Wenner вывел формулу корректировки этого показателя в зависимости от заглубления электродов в почву, которая приводится в его работе [10].

Целью настоящей работы является определение влияния изолированности поверхности электродов, а также способа расчета геометрического коэффициента на результаты определения удельного электросопротивления почв ( $ER$  или  $УЭС$ ).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопротивления почвы использовали 4-электродную симметричную установку AMNB или установку F. Wenner [3, 11–17]. Расстояние между электродами составляло 25 мм

[12], длина электродов – 90 мм, диаметр – 2 мм.

На электроды АВ установки подавали напряжение и измеряли силу тока в цепи. На электродах MN измеряли падение напряжения. Сопротивление рассчитывали по формуле (1):

$$ER = k \cdot (U / I), \quad (1)$$

где  $U$  – падение напряжения на электродах MN, мV;

$I$  – сила тока, mA;

$k$  – геометрический коэффициент установки;

$\pi$  – 3,1415.

Геометрический коэффициент установки ( $k$ ) зависит от расстояния между электродами и их взаимного расположения относительно друг друга. Схема для его расчета представлена на рисунке 1.

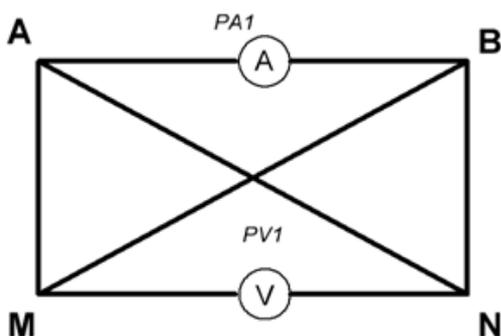


Рисунок 1. – Схема для расчета геометрического коэффициента установки [10, 18]

Общая формула расчета геометрического коэффициента установки:

$$k = 2\pi / (1/AM - 1/BM - 1/AN + 1/BN) \quad (2)$$

Для установки F. Wenner, у которой электроды располагаются в одну линию на равных расстояниях, геометрический коэффициент рассчитывали по формуле (3):

$$k1 = 2\pi \cdot (AM \cdot AN) / MN = 2\pi \cdot MN = 2\pi \cdot a \quad (3)$$

При этом предполагается, что электроды находятся на поверхности исследуемого объекта и имеют точечный характер. В случае погружения точечного электро-

да в объект на глубину  $z$  для установки F. Wenner расчет геометрического коэффициента проводили по формуле (4) [10, 19]:

$$k2 = \frac{4\pi}{\frac{1}{a} + \frac{2}{\sqrt{a^2 + 4z^2}} - \frac{1}{\sqrt{a^2 + z^2}}}, \quad (4)$$

где  $a$  – расстояние между электродами;  $AM = MN = NB$ ;

$z$  – глубина погружения точечного электрода в исследуемый объект.

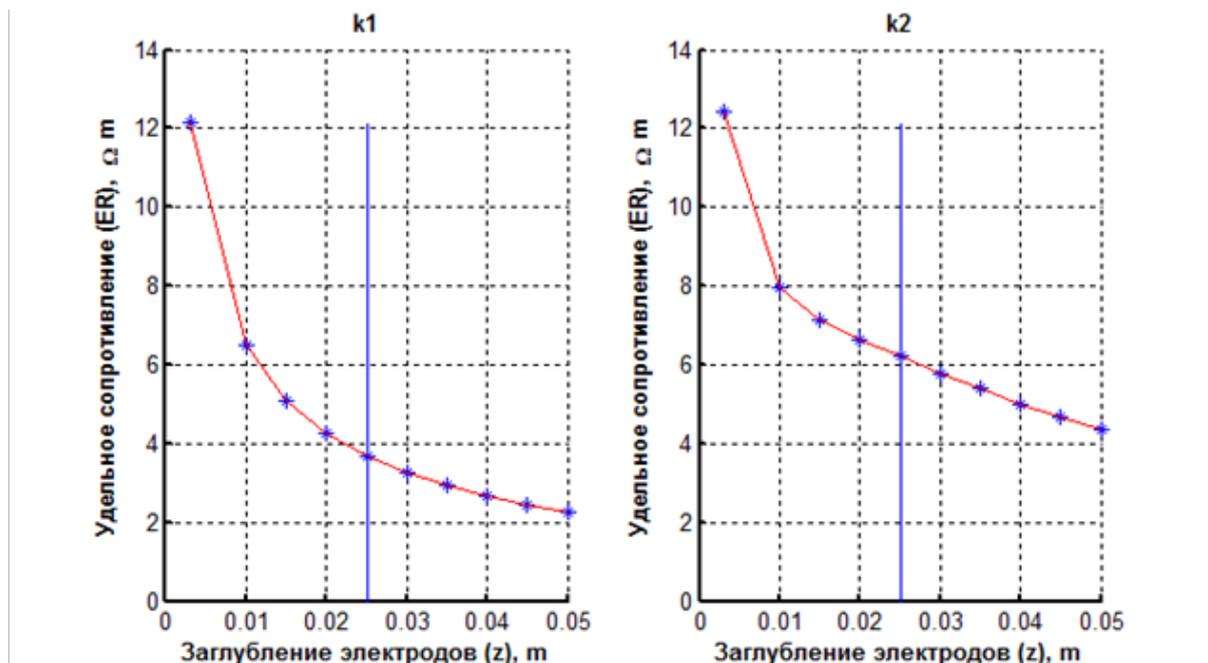
Большее расстояние между электродами приводит к более глубокому проникновению электрического поля в почву, что существенно влияет на глубину исследования. Глубинность исследования (глубина проникновения тока в почву) для симметричной установки F. Wenner составляла  $h = 0,52 \cdot a$  [8] или при произвольных размерах АВ и MN –  $h = (AB / 2) (MN / AB)$  [20].

Методика проведения измерений трофности почв с помощью разработанной нами установки на гомогенных образцах, представляющих собой водное извлечение из почвы и почвенную пасту, подробно описана в Сообщении 1 [3].

Неизолированные электроды были без изоляции и контактировали с экстрактом почвы или почвенной пастой на величину погруженной в нее части. Для получения точечного электрода на всем протяжении электрод изолировали с помощью термоусадочного пластика с клеем, оставляя для контакта с почвой или экстрактом обнаженными 3 мм кончиков электродов. Таким образом получали частично изолированный (точечный) электрод. В качестве альтернативы использовали неизолированный (голый) электрод.

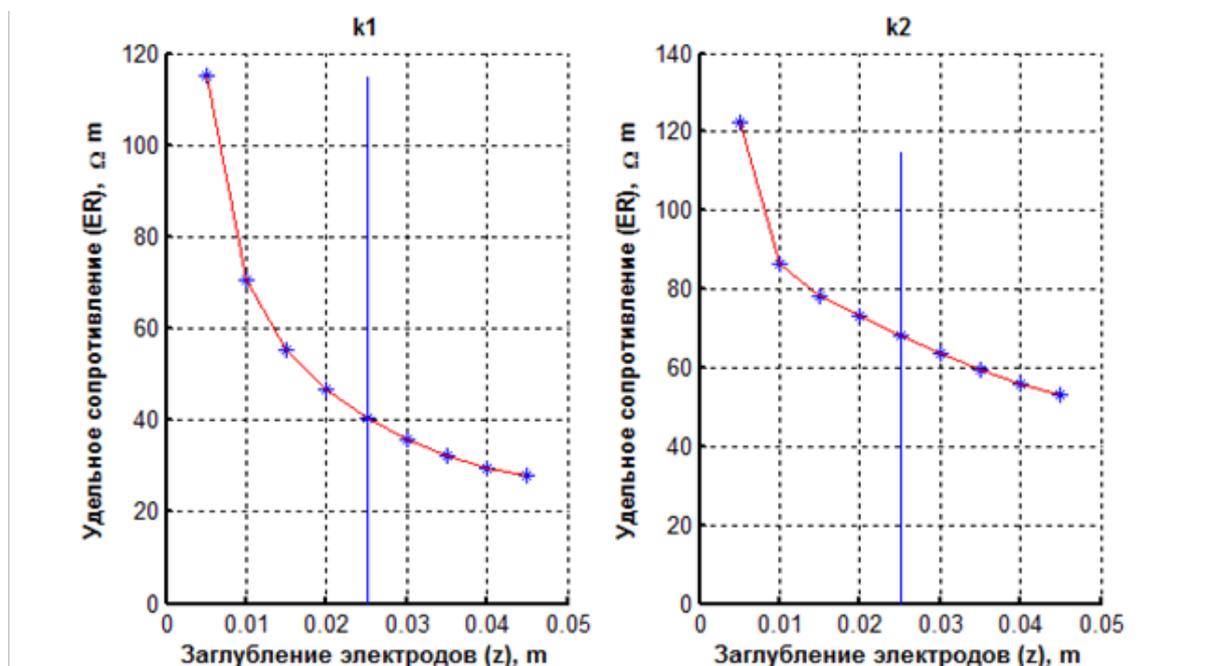
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что в работе использовали гомогенные объекты (водный экстракт почвы и почвенную пасту), то можно было ожидать, что на разной глубине водного экстракта почвы и почвенной пасты УЭС будет неизменным, а зависимость УЭС от заглубления электрода будет представлять линию, параллельную оси абсцисс. Однако, как видно из представленных на рисунках 2–5 данных, это далеко не так.

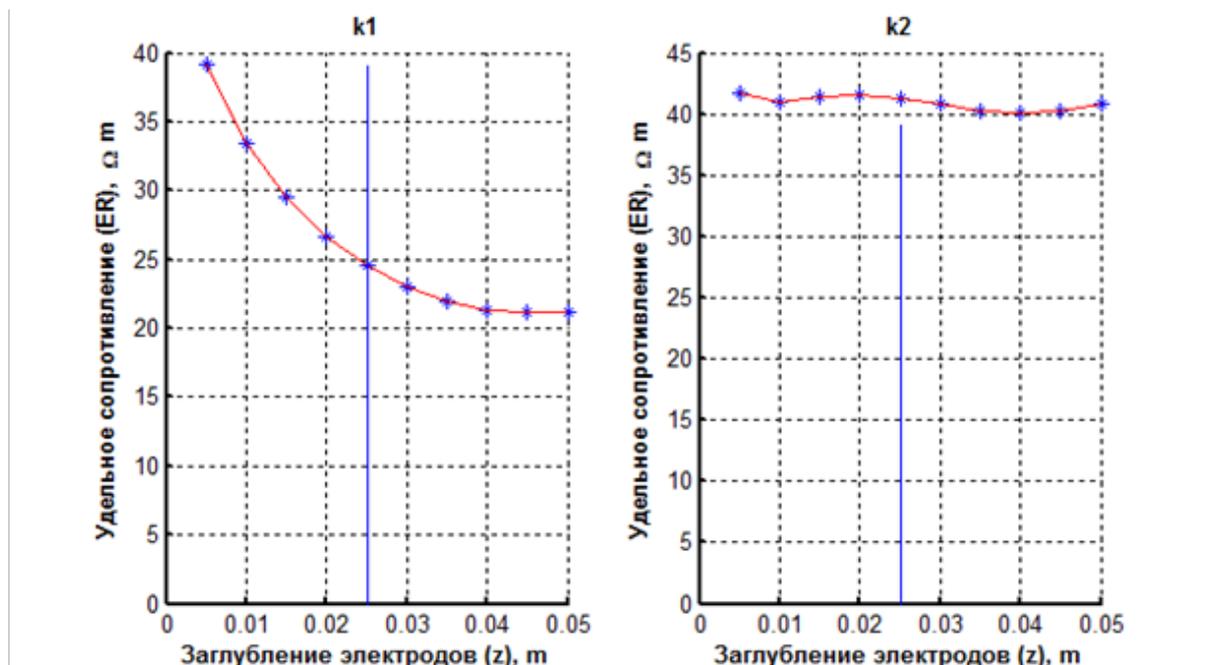


Обозначения: вертикальная линия означает заглубление электродов, равное расстоянию между ними ( $a = z$ ). k1 и k2 означают расчет геометрического коэффициента установки по формуле (3) и (4) соответственно.

Рисунок 2. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в водный экстракт почвы

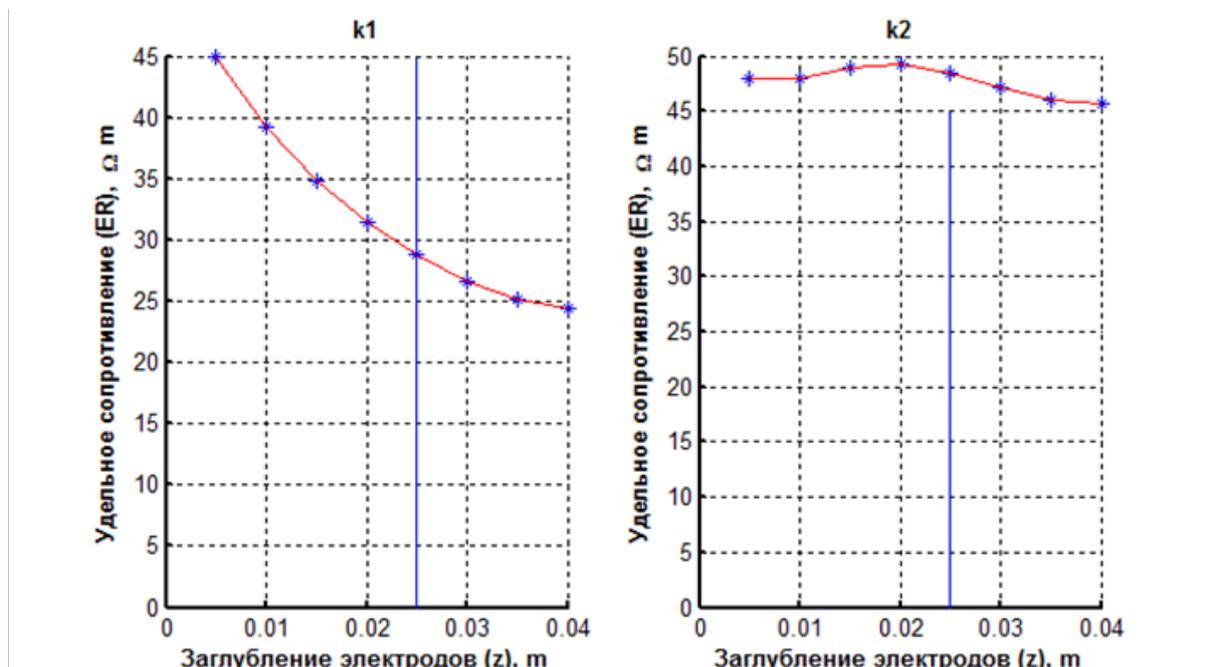


Обозначения те же, что и на рисунке 2.  
Рисунок 3. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в почву



Обозначения те же, что и на рисунке 2.

Рисунок 4. – Зависимость УЭС от глубины погружения изолированных (точечных) электродов в водный экстракт почвы



Обозначения те же, что и на рисунке 2.

Рисунок 5. – Зависимость УЭС от глубины погружения изолированных (точечных) электродов в почву

Так, при использовании неизолированных электродов удельное электрическое сопротивление как водного экстракта, так и почвенной пасты снижалось с увеличением глубины погружения электродов (рисунки 2, 3). Способ расчета геометрического коэф-

фициента практически не влиял на характер зависимости. Наблюдалось лишь некоторое повышение УЭС при использовании формулы (4). Зависимость хорошо аппроксимировалась степенной функцией  $y = ax^b$  (таблица), где  $a$  и  $b$  – коэффициенты функции.

Таблица. – Коэффициенты степенной функции и коэффициент детерминации при различных способах расчета геометрического коэффициента (рисунки 2, 3)

Геометрический коэффициент	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
k1	0,391093	0,60145	0,9937
k2	1,596047	-0,35605	0,9982

При использовании же частично изолированных (точечных) электродов при расчете геометрического коэффициента по формуле (3) наблюдалась зависимость, аналогичная таковой для неизолированных электродов (рисунки 4, 5). Однако использование для расчета геометрического коэффициента формулы (4) дало поразительный результат – привело к практически полному исчезновению зависимости УЭС от глубины погружения электродов в исследуемые объекты.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности устройства (конструкция) электродов установки F. Wenner являются критичными для измерения УЭС при определении трофности почв. Для определения УЭС при определенном заглублении электродов в изучаемый объект, что наиболее часто встречается на практике, следует использовать частично изолированные (точечные) электроды, а для расчета геометрического коэффициента – формулу (4). Это позволит в значительной степени избежать влияния степени заглубления электродов в почву на измеряемые значения УЭС и, таким образом, снизить вариабельность получаемых результатов.

### SUMMARY

G. N. Buzuk

#### DETERMINATION OF SOIL TROPHICITY WITH ELECTROPHYSICAL METHOD. MESSAGE 2. ELECTRODE DESIGN AND THE METHOD OF GEOMETRIC COEFFICIENT CALCULATION

The purpose of this work is to determine the influence of the electrodes surface isolation, as well as the method of geometric coefficient calculation, on the results of determining specific electrical resistance of soils (ER or SER). Metrological characteristics for SER measurement, as well as the influence of the electrodes immersion depth into the substrate studied on this indicator, were determined.

Nonlinear nature of SER dependence on the electrodes immersion depth was established. For non-insulated electrodes the dependence was well approximated by the power function regardless of the method of calculating geometric coefficient of installation. In case of partially isolated (point) electrodes the use of geometric coefficient for calculating geometric coefficient with an adjustment to the electrodes immersion depth into the substrate studied makes it possible practically to get rid of SER dependence on the electrodes immersion depth. The technique can be used to assess the soils trophicity in places where medicinal plants grow.

Keywords: geophysical methods, electrophysics of soils, F. Wenner array.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветов, Н. А. Понятие трофности в связи с антропогенной эвтрофикацией верховых болот Ханты-Мансийского Приобья / Н. А. Аветов, Е. А. Шишконова // Бюл. Почвенного ин-та им. В. В. Докучаева. – 2013. – № 71. – С. 36–51.
2. Погочкая, А. А. Морфометрия *Chelidonium majus* L.: взаимосвязь размеров, формы листа и содержания алкалоидов и фенольных соединений / А. А. Погочкая, Г. Н. Бузук, О. В. Созинов // Вестн. фармации. – 2010. – № 3. – С. 26–39.
3. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 1. Устройство и лабораторная методика / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2021. – № 3. – С. 32–40.
4. Sharma, P. V. Environmental and engineering geophysics / P. V. Sharma. – Cambridge: Cambridge university press, 1997. – 475 p.
5. Friedman, S. P. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review / S. P. Friedman // Computers and electronics in agriculture. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 45–70.
6. Corwin, D. L. Past, present and future trends in soil electrical conductivity measurements using geophysical methods / D. L. Corwin // Handbook of Agricultural Geophysics / ed.: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – New York: CRC Press, 2008. – P. 17–44.
7. Зубкова, Т. А. Электрическое сопротивление структурных элементов биогеоценозов /

Т. А. Зубкова, Н. А. Мартынова, В. М. Белоусов // Изв. Иркутского гос. ун-та. Сер.: Науки о Земле. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 82–89.

8. Reynolds, J. M. An introduction to applied and environmental geophysics / J. M. Reynolds. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2011. – 796 p.

9. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. – Москва–Дмитров: Московский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, 2004. – 48 с.

10. Wenner, F. A method of measuring earth resistivity / F. Wenner // Bulletin of the Bureau of Standards. – Washington: Government Printing Office, 1916. – Vol. 12. – P. 469–478.

11. Unde, M. Soil Resistivity Measurement and Interpretation Technique / M. Unde, V. Tathe // International J. of Engineering Research and Applications. – 2020. – Vol. 10, iss. 5. – P. 25–30.

12. Поздняков, А. И. Электрофизические методы исследования почв (методическое пособие для практики по физике почв) / А. И. Поздняков. – Москва: Московский гос. ун-т, 2009. – 38 с.

13. Поздняков, А. И. Электрические параметры почв и почвообразование / А. И. Поздняков // Почвоведение. – 2008. – № 10. – С. 1188–1197.

14. Поздняков, А. И. Электрическое сопротивление как возможный показатель окультуренности пахотных супесчаных почв гумидной зоны / А. И. Поздняков, П. И. Елисеев, А. В. Русаков // Вестн. Московского ун-та. Сер. 17, Почвоведение. – 2012. – № 2. – С. 54–60.

15. Electrical resistivity survey in soil science: a review/ A. Samouëlian [et al.] // Soil and Tillage research. – 2005. – Vol. 83, iss. 2. – P. 173–193.

16. Corwin, D. L. Laboratory and field measurements / D. L. Corwin, S. M. Lesch, D. B. Lobell // Agricultural Salinity Assessment and Management / ed.: W.W. Wallender, K. K. Tanji. – 2nd ed. – New York: Amer. Soc. of Civil Engineers, 2012. – Chap. 10. – P. 295–341.

17. Sophocleous, M. Electrical resistivity sensing methods and implications / M. Sophocleous // Electrical Resistivity and Conductivity / ed. A. E. Shahat. – Rijeka: InTechOpen, 2017. – Chap. 2.

18. Igel, J. On the small-scale variability of electrical soil properties and its influence on geophysical measurements: diss. ... PhD: 12.07.07 / J. Igel. – Frankfurt am Main: Frankfurt University, 2007. – 174 p.

19. Comparison of three small-scale devices for the investigation of the electrical conductivity/resistivity of swelling and other clays / S. Kaufhold [et al.] // Clays and clay minerals. – 2014. – Vol. 62, N 1. – P. 1–12.

20. Тен, К. М. Альтернативная электроразведка / К. М. Тен. – Москва, 2008. – 112 с.

## REFERENCES

1. Avetov NA, Shishkonakova EA. The concept of trophicity in connection with anthropogenic eutrophication of raised bogs in the Khanty-Mansi Ob region. *Biul Pochvennogo in-ta im VV Dokuchaeva*. 2013;(71):36–51. (In Russ.)

2. Pogotskaia AA, Buzuk GN, Sozinov OV. Morphometry of *Chelidonium majus* L.: relationship between size, leaf shape and content of alkaloids and phenolic compounds. *Vestn farmatsii*. 2010;(3):26–39. (In Russ.)

3. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. *Message 1. Device and laboratory technique*. *Vestn farmatsii*. 2021;(3):32–40. (In Russ.)

4. Sharma PV. Environmental and engineering geophysics. Cambridge, Great Britain: Cambridge university press; 1997. 475 p

5. Friedman SP. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review. *Comput electron agric*. 2005;46(1-3):45–70. doi: 10.1016/j.compag.2004.11.001

6. Corwin DL. Past, present and future trends in soil electrical conductivity measurements using geophysical methods. In: Allred BJ, Daniels JJ, Ehsani MR, editors. *Handbook of Agricultural Geophysics*. New York, USA: CRC Press; 2008. p. 17–44

7. Zubkova TA, Martynova NA, Belousov VM. Electrical resistance of structural elements of biogeocenoses. *Izv Irkutskogo gos un-ta. Ser: Nauki o Zemle*. 2011;4(2):82–9. (In Russ.)

8. Reynolds JM. An introduction to applied and environmental geophysics. 2nd ed. Chichester, Great Britain: John Wiley & Sons; 2011. 796 p

9. Pozdniakov AI, Pozdniakova AD. Electrophysics of soils. Moskva–Dmitrov, RF: Moskovskii gos un-t im MV Lomonosova; 2004. 48 s. (In Russ.)

10. Wenner F. A method of measuring earth resistivity. In: *Bulletin of the Bureau of Standards*. Washington, USA: Government Printing Office; 1916. vol. 12. p. 469–78

11. Unde M, Tathe V. Soil Resistivity Measurement and Interpretation Technique. *Int J Eng Res Appl*. 2020;10(5):25–30

12. Pozdniakov AI. Electrophysical methods of soil research (methodological guide for practice in soil physics). Moskva, RF: Moskovskii gos un-t; 2009. 38 s. (In Russ.)

13. Pozdniakov AI. Electrical parameters of soils and soil formation. *Pochvovedenie*. 2008;(10):1188–97. (In Russ.)

14. Pozdniakov AI, Eliseev PI, Rusakov AV. Electrical resistance as a possible indicator of the cultivation of arable sandy loam soils in the humid zone. *Vestn Moskovskogo un-ta. Ser 17, Pochvovedenie*. 2012;(2):54–60. (In Russ.)

15. Samouëlian A, Cousin I, Tabbagh A, Bruand A, Richard G. Electrical resistivity survey in soil science: a review. *Soil Till-*

age Res. 2005;83(2):173–93. doi: 10.1016/j.still.2004.10.004

16. Corwin DL, Lesch SM, Lobell DB. Laboratory and field measurements. In: Wallender WW, Tanji KK, editors. Agricultural Salinity Assessment and Management. 2nd ed. New York, USA: American Society of Civil Engineers; 2012. Chapter 10. p. 295–341

17. Sophocleous M. Electrical resistivity sensing methods and implications. In: Shahat AE, editor. Electrical Resistivity and Conductivity. Rijeka, Croatia: InTechOpen; 2017. Chapter 2. doi: 10.5772/67748

18. Igel J. On the small-scale variability of electrical soil properties and its influence on geophysical measurements [dissertation]. Frankfurt am Main, Germany: Frankfurt University; 2007.

174 p. doi: 10.13140/RG.2.1.2606.3523

19. Kaufhold S, Grisseemann C, Dohrmann R, Klinkenberg M, Decher A. Comparison of three small-scale devices for the investigation of the electrical conductivity/resistivity of swelling and other clays. Clays Clay Miner. 2014;62(1):1–12. doi: 10.1346/ccmn.2014.0620101

20. Ten KM. Alternative electrical exploration. Moskva, RF; 2008. 112 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

г. Витебск, Республика Беларусь,

тел.: +375-29-715-08-38,

e-mail: buzukg@mail.ru,

профессор, доктор фармацевтических наук,

Бузук Г.Н.

Поступила 19.10.2021 г.

УДК: 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.52>

**А. А. Осипова, А. А. Погочкая**

**МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ  
(*ALCEA ROSEA*) В СРАВНЕНИИ С ЛИСТЬЯМИ АЛТЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
(*ALTHAEA OFFICINALIS*)**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Проведено микроскопическое исследование цельных и измельченных листьев шток-розы розовой на двадцати микропрепаратах по методике, описанной в Государственной фармакопее Республики Беларусь. Микроскопическое исследование осуществляли путём сравнения с микропрепаратами цельных и измельченных листьев близкородственного вида алтея лекарственного, являющегося официальным. В ходе микроскопического изучения обнаружены и изучены анатомо-диагностические признаки листьев шток-розы розовой, позволяющие проводить идентификацию растения в цельном или измельчённом виде. Основными из них являются строение эпидермиса, типы устьичного аппарата, строение волосков, локализация и виды включений оксалата кальция. Обнаружены анатомо-диагностические признаки цельных и измельченных листьев алтея лекарственного, позволяющие провести сравнительный анализ с листьями шток-розы розовой. Ключевыми признаками являются тип и строение волосков, а также локализация и виды включений оксалата кальция. Полученный комплекс микродиагностических признаков имеет широкое значение для идентификации растений семейства Мальвовых.*

**Ключевые слова:** шток-роза розовая, алтей лекарственный, микропрепарат, цельные листья, измельченные листья, микроскопическое исследование, анатомо-диагностические признаки.

**ВВЕДЕНИЕ**

Фитотерапия как наука известна миру более шести тысяч лет, так как уже на ранних стадиях человеческого развития упоминается о применении растений не только в качестве пищи, но и для лечения раз-

личных заболеваний [1]. И в современной научной медицине фитотерапия не теряет своей важности и постоянно развивается, поскольку лекарственные препараты растительного происхождения мягко воздействуют на организм человека, обладают достаточно высокой биологической актив-

ностью и обеспечивают комплексное органопротекторное действие [1, 2].

Вследствие активного применения лекарственных препаратов растительного происхождения перед фармакогнозией всё чаще возникают такие задачи, как поиск новых источников биологически активных веществ, а также расширение сырьевой базы лекарственных растений. Последнее может быть достигнуто путём поиска близкородственных видов и всесторонним их изучением.

На сегодняшний день одним из лекарственных растений, успешно применяемых в медицинской практике, является алтей (*Althaea officinalis*, *Althaea armeniaca*) – представитель семейства Мальвовые, который влияет на систему органов дыхания. Препараты алтея относятся к группе противокашлевых препаратов периферического действия [3].

Основной фармакологический эффект препаратов алтея достигается за счёт содержания полисахаридов, которые, попадая в организм человека, создают защитный слой на стенках слизистых оболочек и тем самым препятствуют проникновению и контакту с тканями организма чужеродных физических, химических, биологических факторов и защищают слизистые от раздражения [4, 5]. Таким образом, препараты алтея обладают обволакивающим, противовоспалительным и смягчительным действием [6].

Однако на территории Республики Беларусь ареал распространения видов алтея достаточно ограничен, вследствие чего существует необходимость поиска новых источников лекарственного растительного сырья среди представителей близкородственных видов.

Шток-роза розовая (*Alcea rosea*) является представителем того же семейства (Мальвовые, *Malvaceae*) и достаточно широко распространена на территории нашей страны как садово-парковая культура. Представляет собой многолетнее травянистое растение высотой до 2 м [7]. Период цветения шток-розы составляет от 4 до 5 месяцев, при этом растение хорошо произрастает как на глинистых, так и на песчаных почвах [8].

Имеются данные о наличии таких эффектов шток-розы розовой, как уменьшение образования и отложения в почках кристаллов оксалата кальция, противовоспалительный и иммуномодулирующий эф-

фекты. Описано применение отдельных частей шток-розы в качестве противовоспалительного, вяжущего, седативного и смягчающего средства [9].

Однако из-за отсутствия критериев стандартизации сырья шток-розы розовой и неполной изученности фармакологической активности данное растение не применяется в официальной медицине.

Перспективность изучения шток-розы розовой обусловлена такими свойствами как близкородственность видов, простота культивирования и способность наращивания значительной биомассы, вследствие чего представляет интерес дальнейшее изучение данного растения с помощью различных методов фармакогностического анализа в качестве альтернативы лекарственному растительному сырью видов алтея.

Одним из методов фармакогностического анализа, используемых для определения подлинности лекарственного растительного сырья, является микроскопический анализ, позволяющий установить анатомо-диагностические признаки цельного, измельченного и порошкообразного сырья [10].

Целью работы является изучение анатомического строения листьев отдельных представителей семейства Мальвовые (алтей лекарственный, шток-роза розовая) в сравнительном аспекте и установление анатомо-диагностических признаков цельных и измельченных листьев шток-розы розовой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили алтей лекарственный и шток-роза розовая, заготовленные на территории Витебской области в г. п. Богушевске.

Для приготовления микропрепаратов листьев, микроскопического исследования и выявления анатомо-диагностических признаков использовали методику, описанную в общей фармакопейной статье «Макроскопический и микроскопический анализ лекарственного растительного сырья» [11].

Исследование проводили с цельными листьями анализируемых объектов, а также с измельченными порошками листьев на двадцати микропрепаратах.

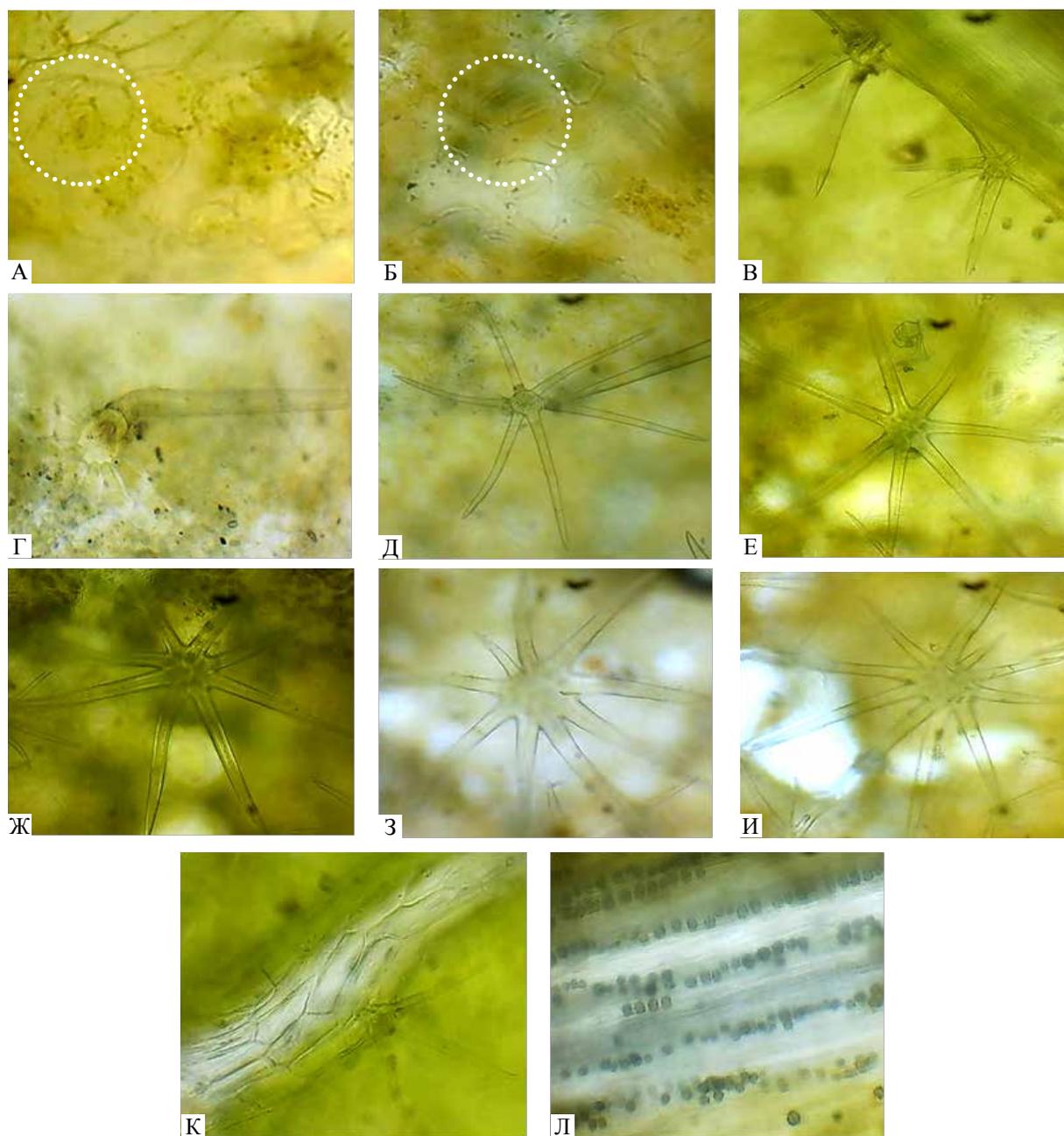
Полученные микропрепараты изучали с помощью микроскопа «Биомед-5 LED».

Для получения фотографий, демонстрирующих выявленные диагностические признаки, использовали фотонасадку на микроскоп Xiaomi Redmi Note 2 с 13-мегапиксельным сенсором.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате микроскопического ис-

следования микропрепаратов цельных листьев шток-розы розовой обнаружены следующие диагностические признаки: тонкостенные извилистые паренхимные клетки эпидермиса, причём на верхней стороне извилистость выражена больше по сравнению с нижней. Устьица диацитного, реже парацитного типа, на обеих сторонах расположены часто (рисунок 1, А, Б).



А – извилистые клетки верхнего эпидермиса с устьищем диацитного типа; Б – извилистые клетки нижнего эпидермиса с устьищем парацитного типа; В - волоски, расположенные на жилке листа; Г – простые одноклеточные волоски с розеткой из эпидермальных клеток у основания; Д – шестилучевой волосок; Е – семилучевой волосок; Ж – восьмилучевой волосок; З – девятилучевой волосок; И – десятилучевой волосок; К – эпидермальные клетки в области жилки листа; Л – скопления друз в области крупной жилки.

Рисунок 1. – Анатомо-диагностические признаки цельного листа шток-розы розовой

Опушение эпидермы редкое как с верхней, так и с нижней стороны, представлено волосками, расположенными в основном в области жилок (рисунок 1, В). Волоски простые одноклеточные, с зауженным концом и расширенным основанием, в области которого эпидермальные клетки образуют розетку (рисунок 1, Г). Кроме того, встречаются многолучевые (в основном 6-, 7-, 8-лучевые, редко 4-, 5-, 9-, 10-лучевые) волоски, каждый луч которых одноклеточный (рисунок 1, Д, Е, Ж, З, И).

В области жилок эпидермис представлен прозенхимными клетками, имеющими разную длину, утолщенные прямые стенки, 4-5-угольную форму (рисунок 1, К). Кроме того, встречаются «нити» из друз (обкладка), более сконцентрированные в местах крупных жилок (рисунок 1, Л).

Порошок, полученный при измельчении листьев шток-розы розовой, имеет однородную структуру, темно-зеленую окраску. В порошке листьев шток-розы розовой выявлены диагностические признаки, аналогичные признакам микропрепаратов цельного листа и представленные на рисунке 2: извилистые клетки эпидермиса с устьицами, одно-, двух- и многолучевые волоски, а также скопления друз.

Таким образом, представленные фотоиллюстрации позволяют объективно проанализировать и оценить диагностические признаки цельных и измельченных листьев шток-розы розовой в микропрепаратах.

Для проведения сравнительного анализа исследовали микропрепараты листьев алтея лекарственного. Основными анатомо-диагностическими признаками являются: густое опушение, представленное одноклеточными волосками (рисунок 3, А), а также многолучевыми (рисунок 3, Б, В), образованными, вероятно, в результате срастания простых одноклеточных волосков. В области жилок встречаются скопления друз (рисунок 3, Г).

Порошок листьев алтея лекарственного однородный по внешнему виду, имеет светло-зеленую окраску. В порошке листьев алтея лекарственного обнаружены диагностические признаки, соответствующие таковым в микропрепарате цельного листа и представленные на рисунке 4:

часто встречающиеся многолучевые волоски, образованные путём слияния простых одноклеточных волосков, а также небольшие скопления друз.

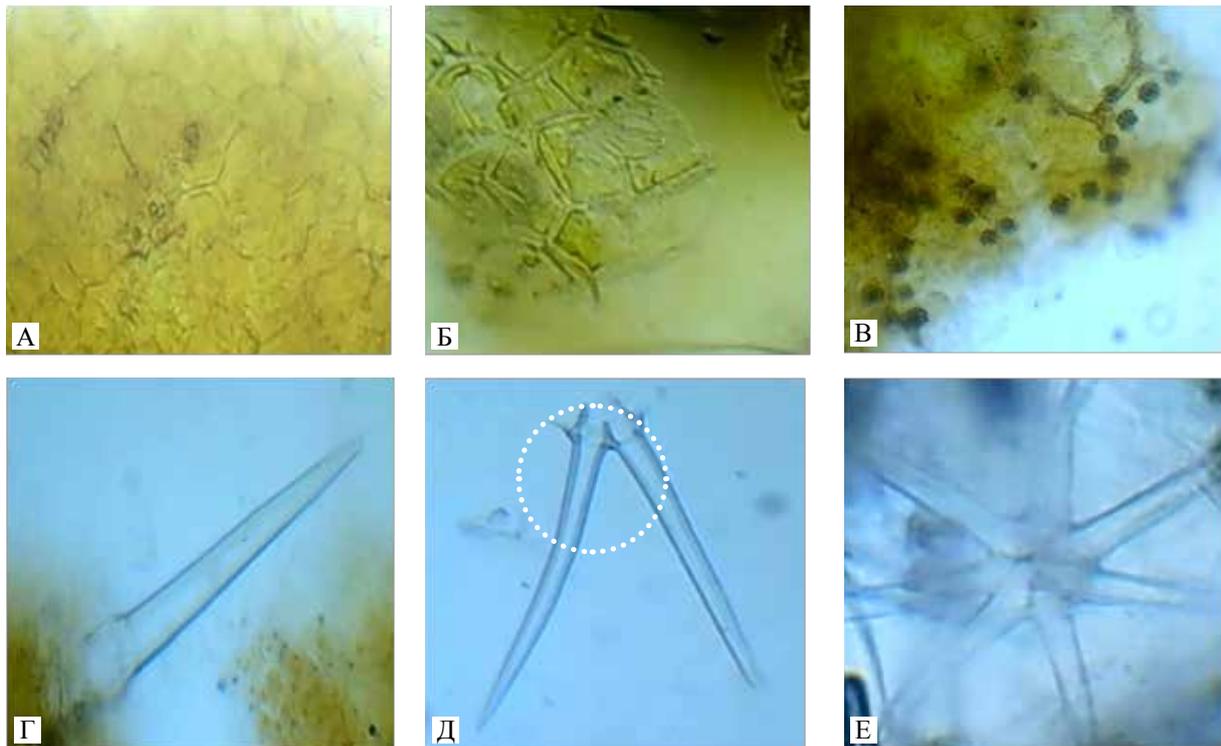
Таким образом, представленные фотоиллюстрации позволяют выявить основные анатомо-диагностические признаки цельных и измельченных в порошок листьев шток-розы розовой и провести их сравнительный анализ по отношению к листьям алтея лекарственного.

Отличительными признаками микроскопического строения шток-розы розовой являются наличие хорошо просматриваемых клеток эпидермиса с устьичными аппаратами, более редкое опушение, сосредоточенное главным образом в местах расположения жилок, и достаточно чётко и легко обнаруживаемые скопления друз в области жилок.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

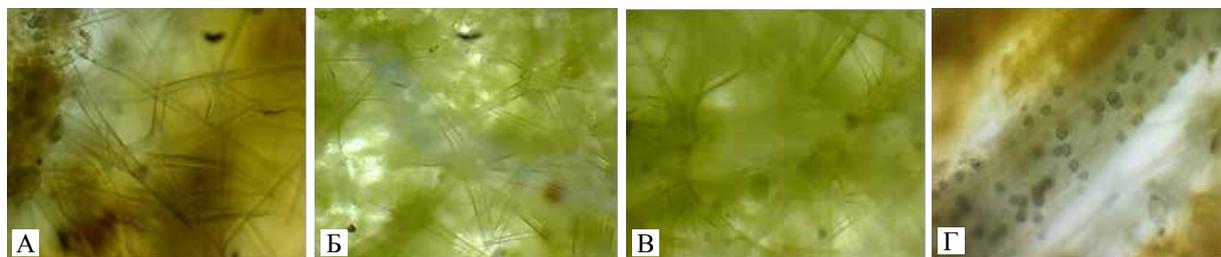
В результате проведенного микроскопического исследования установлены анатомические диагностические признаки цельных и порошоканных листьев шток-розы розовой: эпидермис с тонкостенными извилистыми паренхимными клетками; устьичные аппараты диацитного и парацитного типа; простые одноклеточные волоски с розеткой из эпидермальных клеток у основания, многолучевые волоски, образованные при слиянии простых одноклеточных волосков и расположенные в основном в местах нахождения жилок; прозенхимные клетки эпидермиса с утолщенными стенками в области жилок; «нити» (цепочки) друз, сконцентрированные в области жилок. Исследование проводилось в сравнительном аспекте с использованием фотоиллюстраций анатомических признаков цельных и измельченных листьев растения близкородственного вида – алтея лекарственного, для которого обнаружены одноклеточные и образованные путём слияния одноклеточных многолучевые волоски, густо расположенные по всей поверхности листа, а также скопления друз в области жилок.

Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы при разработке нормативной документации по стандартизации сырья шток-розы в разделе «Микроскопия».



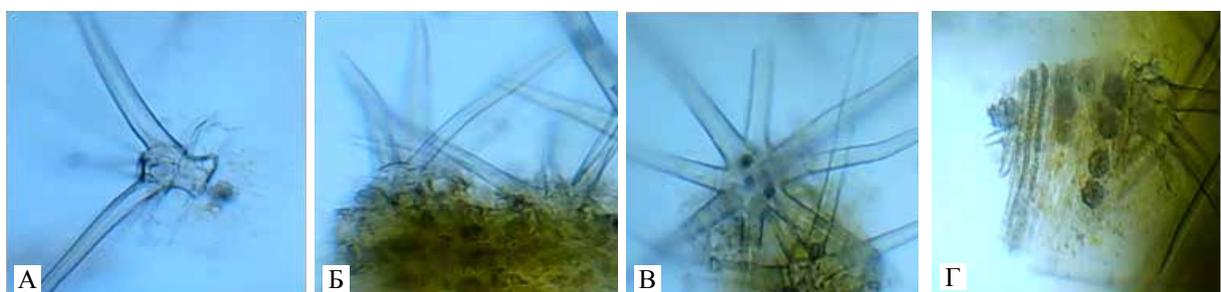
А – извилистые эпидермальные клетки; Б – устьичный аппарат; В – скопления друз; Г – простой одноклеточный волосок; Д – двухлучевой волосок; Е – семилучевой волосок.

Рисунок 2. – Анатомо-диагностические признаки измельченного порошка листьев шток-розы розовой



А – одноклеточные волоски; Б – звёздчатые волоски (вид сверху); В – звёздчатые волоски (вид сбоку); Г – скопления друз в области жилки.

Рисунок 3. – Анатомо-диагностические признаки цельного листа алтея лекарственного



А – двухлучевой волосок; Б – многолучевые волоски (вид сбоку); В – многолучевой волосок (вид сверху); Д – друзы.

Рисунок 4. – Анатомо-диагностические признаки измельчённого порошка листьев алтея лекарственного

**SUMMARY**

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya  
**MICROSCOPIC ANALYSIS OF *ALCEA ROSEA* LEAVES COMPARED TO *ALTHAEA OFFICINALIS* LEAVES**

Microscopic research of the whole and crushed *Alcea rosea* leaves on twenty microslides according to the method described in the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus was carried out. Microscopic research was carried out comparing with microslides of the whole and crushed leaves of a closely related type of a medicinal plant, being officinal, *Althaea officinalis*. During microscopic research anatomical and diagnostic features of *Alcea rosea* leaves allowing to identify this plant in the whole or crushed form were discovered and studied. The main of them are the structure of epidermis, types of stomatal apparatus, structure of hairs, localization and types of calcium oxalate inclusions. Anatomical and diagnostic features of the whole and crushed leaves of *Althaea officinalis* allowing to conduct a comparative analysis with the leaves of *Alcea rosea* was revealed. The main features are the type and structure of the hairs, localization and types of calcium oxalate inclusions. The resulting complex of microdiagnostic signs has a broad significance for identification of plants of the Malvaceae family.

Keywords: *Alcea rosea*, *Althaea officinalis*, microslide, whole leaves, crushed leaves, microscopic research, anatomical and diagnostic features.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56–63.
2. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клиничко-фармакологические аспекты / О. А. Демидова [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 165–177.
3. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия: справочник / В. П. Вдовиченко. – Минск: БОФФ, 2016. – 896 с.
4. Мирсоатова, М. Разработка состава сиропа мукалтина / М. Мирсоатова, С. К. Ордабаева, Е. Г. Махова // Вестн. Южно-Казахстанской гос. фармацевт. акад. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 153–154.
5. Корсун, В. Ф. Фитотерапия. Традиции

российского травничества / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – Москва: Эксмо, 2010. – 880 с.

6. Худа, М. Определение полисахаридов в траве и корнях *Althaea officinalis* L, произрастающего на территории Астраханской области / М. Худа, А. А. Цибизова // WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS: сб. ст. XII междунар. науч.-практ. конф., Пенза, 30 авг. 2017 г. / ред. Г. Ю. Гуляев. – Пенза: Наука и Просвещение, 2017. – С. 338–340.

7. Кароматов, И. Д. Шток-роза – перспективное лекарственное растение / И. Д. Кароматов, Н. А. Ашурова, З. И. Туксанова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 2. – С. 111–116.

8. Fahamiya, N. A comprehensive review of *Althaea rosea* Linn / N. Fahamiya, M. Shiffa, M. Aslam // Indo Amer. J. of Pharmaceutical research. – 2016. – Vol. 6, Iss. 11. – P. 6888–6894.

9. Lim, T. K. *Alcea rosea* [Electronic source] / T. K. Lim // Edible Medicinal and Non Medicinal Plants / T. K. Lim. – New York: Springer, 2014. – P. 292–299. – Mode of access: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-8748-2\\_20#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-8748-2_20#citeas). – Date of access: 27.10.2021.

10. Коноплева, М. М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества: учеб. пособие / М. М. Коноплева. – 4-е изд., доп. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2013. – 407 с.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

**REFERENCES**

1. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapol'skii VP, Iatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. *Obzory po klinich farmakologii i lekarstv terapii*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63. (In Russ.)
2. Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Aleksandrova TV, Aleksandrov AA. Safety of herbal medicines: clinical and pharmacological aspects. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(4):165–77. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177. (In Russ.)
3. Vdovichenko VP. *Pharmacology and pharmacotherapy: spravochnik*. Minsk, RB: BOFF; 2016. 896 s. (In Russ.)
4. Mirsoatova M, Ordabaeva SK, Makhova EG. Development of the composition of mukaltin syrup. *Vestn Iuzhno-Kazakhstanskoi gos farmatsevt akad*. 2016;2(4):153–4. (In Russ.)
5. Korsun VF, Korsun EV. *Phytotherapy. Traditsii*

ditions of Russian herbalism. Moskva, RF: Eksmo; 2010. 880 s. (In Russ.)

6. Khuda M, Tsibizova AA. Determination of polysaccharides in the grass and roots of *Althaea officinalis* L growing in the Astrakhan region. V: Guliaev Glu, redactor. WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS. Sbornik statei XII mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii; 2017 Avg 30; Penza, Rossiia. Penza, RF: Nauka i Prosveshchenie; 2017. s. 338–40. (In Russ.)

7. Karomatov ID, Ashurova NA, Tuksanova ZI. Stock-rose – promising medicinal plant. Biologiia i integrativnaia meditsina. 2018;(2):111–6. (In Russ.)

8. Fahamiya NA, Shiffa M, Aslam M. A comprehensive review of *Althaea rosea* Linn. Indo Amer J of Pharmaceutical research. 2016;6(11):6888–94

9. Lim TK. *Alcea rosea* [Electronic source]. In: Lim TK, author. Edible Medicinal and Non Medicinal Plants. New York, USA: Springer; 2014. p. 292–9. Mode of access: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-8748-2\\_20#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-8748-2_20#citeas). Date of access: 27.10.2021

10. Konopleva MM. Pharmacognosy: natural biologically active substances: ucheb posobie. 4-e izd, dop. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2013. 407 s. (In Russ.)

11. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**  
210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,  
Осипова А. А.

Поступила 01.12.2021 г.

УДК 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.58>

**О. В. Мушкина**

## РЕСУРСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ И ОЛЬХИ СЕРОЙ

**Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь**

*Изучен ежегодный возобновляемый ресурсный потенциал лекарственного растительного сырья – листьев ольхи черной и листьев ольхи серой – в Республике Беларусь. Установлено, что средний ежегодный сырьевой запас листьев ольхи черной за последние 6 лет составлял 7845898,5 т, листьев ольхи серой – 733257,5 т. Запас листьев ольхи черной примерно в 10 раз выше запасов листьев ольхи серой. При заготовке древесины ольхи черной с 2015 по 2019 годы в среднем 65623,8 т сухих листьев являлись неиспользованным побочным продуктом. В лесном фонде Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь ежегодно создаются лесные культуры ольхи черной, за период с 2015 по 2020 г. – общей площадью 1828 га. На территории Республики Беларусь с 1 га в среднем ежегодно можно заготавливать  $10,92 \pm 0,27$  т сухих листьев ольхи черной и  $4,00 \pm 0,04$  т сухих листьев ольхи серой. Экспериментально установлены проценты выхода воздушно-сухого сырья для листьев ольхи черной –  $37\% \pm 1\%$ , для листьев ольхи серой –  $48\% \pm 2\%$ .*

**Ключевые слова:** ольха черная, ольха серая, листья, ресурсы.

### ВВЕДЕНИЕ

Увеличение спроса на лекарственные растительные средства вызвало необходимость расширения ассортимента фитопрепаратов и наращивания объемов их производства, что, в свою очередь, ведет к необходимости увеличения заготовок ле-

карственного растительного сырья (ЛРС). Определение основных массивов лекарственных растений, разработка рекомендаций по их рациональному использованию являются актуальными задачами, так как важно не только удовлетворить нужды здравоохранения, но и не нанести ущерб природе.

Переход отечественных предприятий на новые стандарты производства, регламентируемые надлежащими практиками [1, 2], вызвал необходимость совершенствования технологий переработки и повышения требований к качеству ЛРС, что обеспечивается соблюдением правил заготовки, хранения, транспортировки и переработки растительных объектов.

Основным источником лекарственного растительного сырья для фармацевтического производства остаются дикорастущие виды. Как правило, наибольшее количество лекарственных растений в европейской части произрастает в лесных формациях, на суходольных и заболоченных лугах, на болотах. Вместе с тем распашка земель, мелиорация, устройство искусственных водоемов, строительство и другие работы резко сокращают природные ресурсы лекарственных растений. По существу, только лес является стабильным источником ЛРС, «зеленой аптекой», поскольку большая часть лекарственного растительного сырья имеет лесное происхождение. Человечество издавна пользуется богатствами растительного мира, в том числе и в медицинских целях [3].

Согласно постановлению Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь от 19.12.2016 № 71 «Об утверждении Правил заготовки пней и корней, заготовки древесных соков, создания плодово-ягодных, орехоплодных и иных лесных плантаций, по выращиванию на них лекарственных и иных растений, их заготовке, сбору .....», которое действует в соответствии с Лесным кодексом Республики Беларусь, заготовка лекарственного сырья для фармацевтической промышленности является одним из видов побочного пользования леса [4, 5]. Однако повышение эффективности эксплуатации и возобновление ресурсов побочного пользования лесом возможны только на основе научно обоснованных экологических подходов, разработки практических мероприятий к их использованию.

В Республике Беларусь средний удельный вес продукции побочного пользования в настоящее время составляет около 2%. В соответствии с Программой развития лесного хозяйства Республики Беларусь, повышение рентабельности побочного пользования лесом является резервом повышения экономической эффективности

лесного хозяйства в целом [3].

Одним из дикорастущих растений флоры Республики Беларусь, широко используемых в народном хозяйстве, является ольха черная. Древесина ольхи черной ежегодно заготавливается в больших объемах. В официальной медицине применяются соплодия ольхи, особый интерес представляют листья ольхи, которые являются побочным продуктом переработки. При этом они имеют богатый химический состав, который обуславливает их широкое применение. На сегодня имеются данные о противовоспалительной, антимикробной, антиоксидантной и ранозаживляющей активности листьев ольхи [6–9]. Использование листьев ольхи черной для производства фитопрепаратов приведет, с одной стороны, к повышению экономической эффективности использования лесных ресурсов, с другой, – к расширению ассортимента лекарственных средств, выпускаемых отечественными производителями. В свою очередь, это обеспечит полное, рациональное и экономически оправданное использование природных ресурсов.

В Республике Беларусь заготовка и сбор дикорастущих растений и их частей, за исключением почек и коры деревьев, в промысловых целях запрещаются:

- в лесах заповедников, заказников и памятников природы;
- в городских лесах и лесах лесопарковых частей зеленых зон;
- на глухариных токах и в радиусе 300 м вокруг них [3, 4].

Запрещается заготовка и сбор гражданами редких и находящихся под угрозой исчезновения растений, виды которых занесены в Красную книгу Республики Беларусь, или входящих в перечень наркосодержащих растений.

В общей системе мероприятий по рациональному использованию лекарственных растений прежде всего необходимо выделить строгое соблюдение основных правил сбора и заготовок. Не следует полностью обрывать или срезать листья растений – необходимо оставлять часть из них, особенно молодые, на концах побегов для сохранения нормальной жизнедеятельности растений. Можно собирать у многолетних трав до 60% и у деревьев до 40% всех ветвей и листьев [3].

Процесс сбора ЛРС не сложен, но требует конкретных знаний: места обитания

растений; состояния сырьевой базы; химической изменчивости в пределах ареала и в онтогенезе; влияния способов заготовки на возобновляемость вида, т.е. должен быть соблюден рациональный режим эксплуатации зарослей. Собирают сырье лишь от здоровых, хорошо развитых, не поврежденных насекомыми или микроорганизмами растений. Чистота сбора – одно из основных требований заготовки. Растения, произрастающие вдоль автомобильных дорог с интенсивным движением (около промышленных предприятий), могут накапливать в значительных количествах различные токсиканты (тяжелые металлы, бензопирен и др.). Поэтому не рекомендуется собирать сырье близ крупных промышленных предприятий и на обочинах дорог с интенсивным движением транспорта (ближе 100 м от обочины), а также в пределах территории крупных городов, вдоль загрязненных канав, водоемов и т. п. [10].

Целью работы является оценка ресурсных запасов возможного ежегодного объема заготовок листьев ольхи черной и серой.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку ресурсных запасов листьев ольхи черной (*Anus glutinosa* (L.) Gaertn.) и ольхи серой (*Anus incana* (L.) Moench.) проводили путем анализа данных лесных кадастров, предоставленных РУП «Белгослес», а также Министерством лесного хозяйства Республики Беларусь.

Для расчета запасов листовой массы ольхи черной использовали значение массы листьев в сухом состоянии, приходящейся на 1 м<sup>3</sup> стволовой древесины, которое составляет 0,055 т/м<sup>3</sup> [11]. Расчеты запасов листьев ольхи серой производили

с использованием усредненных данных, представленных Усольцевым, по которым на 1 м<sup>3</sup> стволовой древесины ольхи серой приходится 0,0315 т сухих листьев [12].

Коэффициент усушки определяли на образцах листьев ольхи черной (6 серий), заготовленных в Пуховичском районе Минской области в июле 2021 г., листьях ольхи серой (6 серий), заготовленных в Витебском районе в августе 2021 г. Заготовленные серии сырья взвешивали в сыром виде сразу после сбора, затем подвергали естественной сушке, разложив тонким слоем в хорошо проветриваемом помещении, без доступа прямых солнечных лучей. По окончании сушки каждую серию сырья взвешивали, затем рассчитывали коэффициент усушки (КУ) по формуле:

$$КУ = M_1/M_2 \cdot 100\%,$$

где  $M_1$  – масса сырья после сушки,  
 $M_2$  – масса сырого сырья до сушки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Microsoft Excel, рассчитывали средние значения и уровень надежности (доверительный интервал) для среднего значения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учет запасов насаждений и заготовки древесины ведется в объемных единицах – метрах кубических. Данные РУП «Белгослес» о запасах древесины ольхи серой и ольхи черной по возрастным группам за период с 2015 по 2021 гг. представлены в таблицах 1, 3.

Запас листовой массы рассчитывали из значения общих запасов древесины (чтобы не перегружать статью данными), однако в статье приводили данные по запа-

Таблица 1. – Запас древесины ольхи черной

Данные по состоянию на	Общий запас насаждений, тыс. м <sup>3</sup>				
	Всего	Молодняки	Средне-возрастные	Приспевающие	Спелые и перестойные
01.01.2021	155570,0	3542,0	49617,0	43553,0	58858,0
01.01.2020	150813,3	3132,6	50403,8	41809,0	55467,9
01.01.2019	146430,4	3071,1	49956,8	41532,6	51868,9
01.01.2018	141911,4	3061,7	49423,2	39405	50021,5
01.01.2017	137654,0	3153,7	49162,3	38767,7	46570,1
01.01.2016	134287,2	3072,9	49189,4	37778,3	44246,6
01.01.2015	131902,6	3246,2	49506,9	37112,7	42036,8

сам древесины всех возрастных категорий в связи с тем, что заготовка древесины ведется средневозрастных и приспевающих экземпляров (из статьи видно, что их доля составляет примерно 2/3 всех запасов), т.е. если заготовку будут вести во время рубки леса, то ориентироваться необходимо на запасы листьев данной категории древесины. При этом экземпляры категории

спелые и перестойные могут подлежать заготовке в течение всего вегетационного периода (доля 1/3 всех запасов). Запасы молодняков невелики, однако в статье представлены данные о ежегодном искусственном возобновлении ольхи черной.

В таблицах 2 и 4 представлены результаты расчетов запаса листьев ольхи черной и серой.

Таблица 2. – Ресурсные запасы листьев ольхи черной в сухом состоянии, т

Данные по состоянию на	Всего, т	Молодняки, т	Средневозрастные	Приспевающие	Спелые и перестойные
01.01.2021	8556350	194810	2728935	2395415	3237190
01.01.2020	8294731,5	172293	2772209	2299495	3050734,5
01.01.2019	8053672	168965,5	2747624	2284293	2852789,5
01.01.2018	7805127	168355	2718276	2167275	2751182,5
01.01.2017	7570970	173453,5	2703926,5	2132223,5	2561355,5
01.01.2016	7385796	169009,5	2705417	2077806,5	2433563
01.01.2015	7254643	178541	2722879,5	2041198,5	2312024

Таблица 3. – Запас древесины ольхи серой

Данные по состоянию на	Общий запас насаждений, тыс. м <sup>3</sup>				
	Всего	Молодняки	Средневозрастные	Приспевающие	Спелые и перестойные
01.01.2021	25225,0	1141,0	4237,0	9176,0	10671,0
01.01.2020	23713,0	905,8	4854,1	10042,1	7911
01.01.2019	23091,9	83,0	4565,9	9400,5	8288,5
01.01.2018	22603,6	935,6	4537,6	9990,4	7140
01.01.2017	22843,0	1046,8	4765,2	10482,0	6548,7
01.01.2016	22780,7	1098,1	4953,8	10749,5	5979,3
01.01.2015	22688,9	952,7	4566,9	9011,0	8158,3

Таблица 4. – Ресурсные запасы листьев ольхи серой в сухом состоянии, т

Данные по состоянию на	Всего, т	Молодняки, т	Средневозрастные	Приспевающие	Спелые и перестойные
01.01.2021	794587,5	35941,5	133465,5	289044,0	336136,5
01.01.2020	746959,5	28532,7	152904,15	316326,15	249196,5
01.01.2019	727394,85	2614,5	143825,85	296115	261087,75
01.01.2018	712013,4	29471,4	142934,4	314697,6	224910
01.01.2017	719554,5	32974,2	150103,8	330183	206284,05
01.01.2016	717592,05	34590,15	156044,7	338609,25	188347,95
01.01.2015	714700,35	30010,05	143857,35	283846,5	256986,45

Из таблиц 2 и 4 видно, что запас листьев ольхи черной примерно в 10 раз выше запасов листьев ольхи серой. При этом общий сырьевой ресурс листьев ольхи черной в 2015–2021 годах варьировал в пределах от 7254643 т до 8556350 т (в среднем составлял  $7845898,5 \pm 384834,5$  т), листьев ольхи серой – от 712013,4 т до 794587,5 т (в среднем –  $733257,5 \pm 23583,77$  т). С учетом площадей, которые занимает род *Alnus* (L)

на территории Республики Беларусь, с 1 га в среднем ежегодно можно заготавливать  $10,92 \pm 0,27$  т сухих листьев ольхи черной и  $4,70 \pm 0,13$  т сухих листьев ольхи серой.

В Республике Беларусь ежегодно осуществляется заготовка древесины ольхи черной. По данным, представленным Министерством лесного хозяйства, объем заготовки древесины ольхи черной за период 2015–2019 гг. в Республи-

ке Беларусь на главном пользовании составил около 6,0 млн куб. м. В результате расчетов нами было установлено, что при заготовке древесины ольхи черной

с 2015 по 2019 годы ежегодно в среднем  $65623,8 \pm 7018,23$  т сухих листьев являлись неиспользованным побочным продуктом (таблица 5).

Таблица 5. – Объемы заготовки древесины ольхи черной и массы сухих листьев (побочного продукта) за 2015–2019 годы

Год заготовки	Объем заготовки ольхи черной, тыс. м <sup>3</sup>	Масса листьев в сухом состоянии, т
2015	1362,5	74937,5
2016	1009,2	55506,0
2017	1080,3	59416,5
2018	1283,3	70581,5
2019	1230,5	67677,5

Для создания лесных насаждений искусственным путем используется только ольха черная, так как данный древесный вид, в отличие от ольхи серой, способен формировать ценные лесные насаждения. Так как лесные насаждения ольхи серой относятся к малоценным лесным породам,

в целях искусственного лесовосстановления данный вид не используется. За период 2015–2020 гг. в лесном фонде Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь лесные культуры ольхи черной созданы на площади 1828 га. Ежегодные площади насаждений приведены на рисунке.

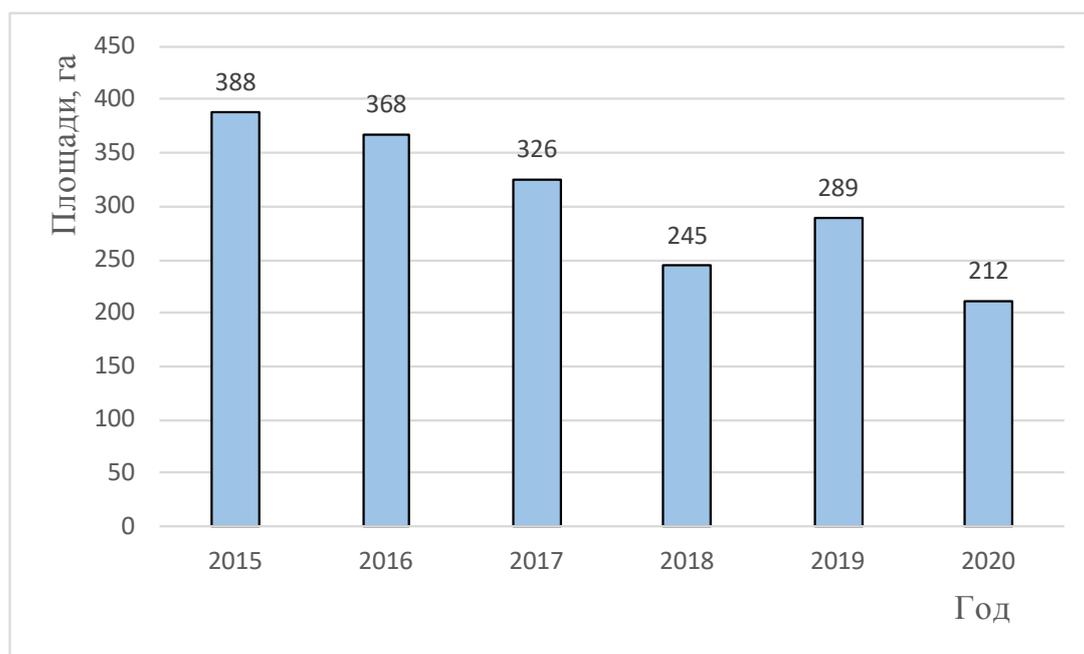


Рисунок. – Площади искусственных насаждений ольхи черной в Республике Беларусь

За указанный период наибольшие площади лесных культур ольхи черной созданы в лесном фонде Гродненского (743 га) и Брестского (570 га) государственных производственных лесохозяйственных объединений. Следовательно, в Республике Беларусь имеется перспективный ресурсный потенциал листьев ольхи черной.

С целью разработки инструкции по заготовке листьев ольхи черной и серой

нами были определены проценты выхода воздушно-сухого сырья листьев ольхи черной и серой. Данные показатели могут быть использованы при планировании заготовок данных видов сырья в промышленных масштабах.

Среднее значение процента выхода воздушно-сухого сырья для листьев ольхи черной составило  $37\% \pm 1\%$ , для листьев ольхи серой –  $48\% \pm 2\%$ .

Таблица 6. – Результаты определения процента выхода воздушно-сухого сырья листьев ольхи черной и серой

Серия	Ольха черная			Ольха серая		
	Масса сырого сырья, г	Масса высушенного сырья, г	«Процент выхода воздушно-сухого сырья»	Масса сырого сырья, г	Масса высушенного сырья, г	«Процент выхода воздушно-сухого сырья»
001	2400	869	36%	2250	1100	49%
002	2400	880	37%	2300	1000	43%
003	2400	902	38%	2000	1000	50%
004	2150	813	38%	2250	1070	48%
005	2180	798	37%	2100	980	47%
006	2200	771	35%	2300	1120	49%

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе анализа данных по запасам древесины ольхи черной и серой было установлено, что в Республике Беларусь достаточная сырьевая база листьев ольхи, которые могут быть использованы для производства лекарственных средств фармацевтическими предприятиями. Средний ежегодный ресурсный запас сырья ольхи серой – 733257,5 т, ольхи черной – 7845898,5 т.

2. За последние 5 лет в среднем ежегодно около 65000 т сухих листьев выбрасывалось как побочный неиспользованный продукт при заготовке древесины ольхи черной. Для рационального использования листьев ольхи черной на принципах безотходного производства целесообразно их заготовка параллельно с заготовкой древесины.

3. Использование ольхи черной в качестве лесовосстанавливающей породы обеспечивает высокий ресурсный потенциал этого вида в Республике Беларусь.

4. Установленные коэффициенты усушки для листьев ольхи черной ( $0,37 \pm 0,01$ ) и серой ( $0,48 \pm 0,02$ ) будут использованы при разработке инструкции по заготовке данных видов сырья.

### SUMMARY

O. V. Mushkina

#### RESOURCE POTENTIAL OF BLACK ALDER AND GRAY ALDER LEAVES

Annual renewable resource potential of medicinal plant materials in the Republic of Belarus – Black alder leaves and Gray alder leaves – has been studied. It was found that average annual supply of black alder leaves for the last 6 years was 7845898,5 tons and

gray alder leaves – 733257,5 tons. The stock of black alder leaves is almost 10 times as high as the stock of gray alder leaves. During storing black alder wood from 2015 to 2019, on the average 65,623,8 tons of dry leaves were unused by-product. Annually sylvulas of black alder are created in the forest fund of the Ministry of Forestry of the Republic of Belarus, for the period from 2015 to 2020 1828 hectares were created.  $10,92 \pm 0,27$  tons of dry black alder leaves and  $4,00 + 0,04$  tons of dry gray alder leaves can be stored annually on 1 hectare on the average on the territory of the Republic of Belarus. The percentage of the yield of air-dry raw materials for black alder leaves –  $37\% \pm 1\%$  and for gray alder leaves –  $48\% \pm 2\%$  is experimentally stated.

Keywords: Black alder, Gray alder, leaves, resources.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Надлежащая производственная практика = Належная вытворчая практыка [Электронный ресурс]: ТКП 030-2017 (33050): – Введ.: 19.06.17. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394\\_325766\\_TKP\\_0302017\\_33050.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394_325766_TKP_0302017_33050.pdf). – Дата доступа: 24.10.2021.

2. Об утверждении Правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской эконом. комис., 26 янв. 2018 г., № 15 // КонсультантПлюс. РФ. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_291919/aa0cc7a9c6c5363a2a94199780f5d7f1f6082c96/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_291919/aa0cc7a9c6c5363a2a94199780f5d7f1f6082c96/). – Дата доступа: 24.10.2021.

3. Ковбаса, Н. П. Недревесные ресурсы леса: учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высшего образования по специальностям 1-89 02 02 «Туризм и природопользование», 1-75 01 01 «Лесное хозяйство» / Н. П.

Ковбаса, В. В. Трухоновец. – Минск: Белорусский государственный технологический университет, 2015. – 168 с.

4. Лесной кодекс Республики Беларусь [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь, 24 дек. 2015 г., № 332-З : изм. и доп. от 7 мая 2021 г. № 102-3 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=Hk1500332>. – Дата доступа: 02.11.2021.

5. Об утверждении Правил заготовки пней и корней, заготовки древесных соков, создания плодово-ягодных, орехоплодных и иных лесных плантаций, по выращиванию на них лекарственных и иных растений, их заготовке, сбору и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь [Электронный ресурс]: постановление М-ва лесного хозяйства Респ. Беларусь, 19 дек. 2016 г., № 71 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631601&p1=1/>. – Дата доступа: 02.11.2021.

6. Мушкина, О. В. Антимикробная активность биологически активных веществ из листьев ольхи черной / О. В. Мушкина, Д. М. Петрович // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 59 итоговой науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 26–27 апр. 2007 г. / редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2007. – С. 218–220.

7. Antimicrobial activity of some *Alnus* species / Ç. Altinyay [et al.] // *Europ. Rev. for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19, N 23. – P. 4671–4674.

8. Мушкина, О. В. Влияние экстрактов из листьев ольхи серой и ольхи черной на биохимические показатели крови при генерализованном воспалении / О. В. Мушкина, С. А. Гурин // *Вестн. Віцебскага дзярж. ўн-та*. – 2010. – № 5. – С. 45–48.

9. Mushkina, V. Effect of wound healing in gels containing tinctures of *Alnus glutinosa* (L) leaves [Electronic resouse] / V. Mushkina // *Clinical Phytoscience*. – 2021. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00299-9>. – Date of access: 02.11.2021.

10. Терехин, А. А. Технология возделывания лекарственных растений: учеб. пособие / А. А. Терехин, В. В. Вандышев. – Москва: Российский университет дружбы народов, 2008. – 201 с.

11. Методика оценки общего и годичного депонирования углерода лесами Республики Беларусь / Л. Н. Рожков [и др.]. – Минск: Белорус. гос. технолог. ун-т, 2011. – 19 с.

12. Усольцев, В. А. Фитомасса и первичная продукция лесов Евразии / В. А. Усольцев. –

Екатеринбург: Рос. акад. наук, Урал. отд-ние, 2010. – 569 с.

## REFERENCES

1. Good Manufacturing Practice = Nalezhaia vytvorchaia praktyka [Elektronnyi resurs]: ТКР 030-2017. Vved 2017 Iiun' 19. Rezhim dostupa: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394\\_325766\\_TKP\\_0302017\\_33050.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394_325766_TKP_0302017_33050.pdf). Data dostupa: 24.10.2021. (Ib Russ.)

2. On Approval of the Rules of Good Practice for Cultivation, Collection, Processing and Storage of Raw Materials of Plant Origin [Elektronnyi resurs]: reshenie Soveta Evraziiskoi ekonom komis 26 ianv 2018 g № 15. Konsul'tantPlus. RF. Rezhim dostupa: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_291919/aa0cc7a9c-6c5363a2a94199780f5d7f1f6082c96/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_291919/aa0cc7a9c-6c5363a2a94199780f5d7f1f6082c96/). Data dostupa: 24.10.2021. (In Russ.)

3. Kovbasa NP, Trukhonovets VV. Non-timber forest resources: ucheb-metod posobie dlia studentov uchrezhdenii vysshego obrazovaniia po spetsial'nostiam 1-89 02 02 «Turizm i prirodopol'zovanie», 1-75 01 01 «Lesnoe khoziaistvo». Minsk, RB: Belorusskii gosudarstvennyi tekhnologicheskii universitet; 2015. 168 s. (In Russ.)

4. Forest Code of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]: Zakon Resp Belarus' 24 dek 2015 g № 332-Z : izm i dop ot 7 maia 2021 g № 102-Z. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=Hk1500332>. Data dostupa: 02.11.2021. (In Russ.)

5. On approval of the Rules for the preparation of stumps and roots, the preparation of tree sap, the creation of fruit and berry, nut and other forest plantations, for the cultivation of medicinal and other plants on them, their preparation, collection and invalidation of certain resolutions of the Ministry of Forestry of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va lesnogo khoziaistva Resp Belarus' 19 dek 2016 g № 71. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631601&p1=1/>. Data dostupa: 02.11.2021. (In Russ.)

6. Mushkina OV, Petrovich DM. Antimicrobial activity of biologically active substances from black alder leaves. V: Solodkov AP, Lud NG, Zan'ko SN, Shebeko VI, Matiushchenko OV, Erashov PA i dr, redkollegiia. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii. Materialy 59 itogovoi nauch-praktich konf studentov i molodykh uchenykh; 2007 Apr 26-27; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB: Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2007. s. 218–20. (In Russ.)

7. Altinyay Ç, Eryilmaz M, Yazgan AN, Sever Yilmaz B, Altun ML. Antimicrobial activity of

some *Alnus* species. Eur Rev Med and Pharmacol Sci. 2015;19(23):4671-4

8. Mushkina OV, Gurin SA. Influence of extracts from the leaves of gray alder and black alder on biochemical parameters of blood in generalized inflammation. Vesn Vitsebskaga dziarzh ŷn-ta. 2010;(5):45–8. (In Russ.)

9. Mushkina V. Effect of wound healing in gels containing tinctures of *Alnus glutinosa* (L) leaves [Electronic resouse]. Clinical Phytoscience. 2021. Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00299-9>. Date of access: 02.11.2021. doi: 10.1186/s40816-021-00299-9

10. Terekhin AA, Vandyshev VV. Technology of cultivation of medicinal plants: ucheb posobie. Moskva, RF: Rossiiskii universitet druzhby narodov; 2008. 201 s. (In Russ.)

11. Rozhkov LN, Kuz'menkov MV, Krasovskii VL, Abramovich MIu. Methodology for as-

sessing the total and annual carbon sequestration by forests of the Republic of Belarus. Minsk, RB: Belarus gos tekhnolog un-t; 2011. 19 s. (In Russ.)

12. Usol'tsev VA. Phytomass and primary production of Eurasian forests. Ekaterinburg, RF: Ros akad nauk, Ural otd-nie; 2010. 569 s. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

220116, Республика Беларусь,  
г. Минск, пр-т Держинского, 83, 15-й корпус,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра организации фармации,  
тел.: 8 029 711 63 55,  
e-mail: Olga7081@tut.by,  
Мушкина О. В.

Поступила 01.12.2021 г.

УДК 615.322:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.65>

**Н. А. Кузьмичева**

**СЕЗОННАЯ И РАЗНОГОДИЧНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ  
ФЕНОЛОГЛИКОЗИДОВ В ЛИСТЬЯХ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ  
(*ORTHILIA SECUNDA* L.)**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*В статье изложены результаты изучения сезонной динамики накопления фенологликозидов в листьях ортилии однобокой в течение двух лет (2011 и 2020 гг.), различающихся по погодным условиям, в пределах одного фитоценоза. Определен порог развития ортилии однобокой и сумма температур выше 10 °С, необходимая для наступления основных фенофаз генерации. Изучена изменчивость качественного состава фенологликозидов в течение вегетационного периода и динамика их накопления. Суммарное содержание фенологликозидов в листьях ортилии варьирует от 7,5% до 12,5% и зависит как от фазы вегетации, так и от суммы эффективных температур. Обнаружена относительно устойчивая закономерность ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), характеризующаяся двумя максимумами накопления суммы фенологликозидов, соответствующими фенофазам цветения и конца вегетации. Именно в эти сроки рекомендуется проводить заготовку сырья ортилии однобокой для медицинских целей.*

**Ключевые слова:** *Orthilia secunda* L., фенологликозиды, фенофазы, разногодичная и сезонная изменчивость.

**ВВЕДЕНИЕ**

Одной из важнейших задач ресурсоведения является исследование разногодичной и сезонной динамики накопления биологически активных веществ в растениях. Количественное содержание веществ вторичного синтеза подвержено значитель-

ным колебаниям, обусловленным как генетическими, так и экологическими факторами, причем среди последних одну из ведущих ролей играют показатели тепло- и влагообеспеченности конкретного местообитания [1]. Для большинства лекарственных растений экспериментально установлены фенофазы и эдафо-климатические

условия, соответствующие максимальному содержанию действующих веществ. В то же время мало изученным остается вопрос об устойчивости полученных данных в разные годы, особенно если погодные условия этих лет значительно отклоняются от среднеклиматической нормы [2].

В качестве объекта для исследования многогодичной изменчивости содержания фенологликозидов нами избрана ортилия однобокая (*Orthilia secunda* L.), наиболее распространенный в Республике Беларусь представитель семейства грушанковых (Rugolaceae). Ее трава применяется в медицине в виде биологически активной добавки под названием «Боровая матка» при лечении некоторых гинекологических заболеваний [3, 4].

В литературных источниках имеются сведения о наличии в наземной части представителей семейства грушанковых арбутина и его производных, а также флавоноидов, хинонов и дубильных веществ, что позволяет рассматривать их как перспективные источники лекарственного растительного сырья уроантисептического действия в дополнение к сырью брусники и толокнянки, ресурсы которых весьма ограничены [5, 6]. Ранее (в 2011

году) нами были определены три максимума накопления различных групп фенольных соединений в листьях ортилии однобокой, соответствующих фазам массового цветения, плодоношения и конца вегетации [7]. Для сравнения был выбран 2020 год, отличающийся от предшествующих аномальными погодными условиями на территории Республики Беларусь, в частности, отсутствием устойчивого снегового покрова в течение всего зимнего периода. Это имеет существенное значение для вечнозелёных растений, к которым относятся растения семейства грушанковых.

Целью нашего исследования явилось изучение многогодичной и сезонной динамики накопления фенольных гликозидов в листьях ортилии однобокой.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись образцы листьев ортилии однобокой, заготовленные в окрестностях г. Витебска в течение 2020 года (с февраля по декабрь) ежемесячно (таблица 1). Сушка воздушно-теневая. До анализа сырье хранилось в цельном виде в бумажных пакетах.

Таблица 1. – Сроки заготовки листьев ортилии однобокой

№	Дата	Фаза вегетации
1	01.02.2020	Фаза зимнего покоя
2	01.03.2020	Фаза зимнего покоя
3	27.03.2020	Начало роста побегов
4	09.05.2020	Начало облиствения
5	09.06.2020	Бутонизация
6	20.06.2020	Цветение
7	21.07.2020	Плодоношение
8	29.08.2020	Одревеснение побегов
9	03.10.2020	Окончание вегетационного периода
10	10.11.2020	Фаза зимнего покоя
11	20.12.2020	Фаза зимнего покоя

Для сравнения использовали данные о развитии растений ортилии однобокой, произрастающих в том же фитоценозе, в 2011 году [7].

Фазы вегетации определяли общепринятыми методами [8]. Для сравнения скорости развития растений в разные годы изучали данные с метеорологических станций, расположенных вблизи мест сбора, о среднесуточной температуре за период, соответствующий наблюдениям [9]. Рас-

считывали сумму температур выше 0 °С, выше +5 °С и выше +10 °С для каждой даты сбора листьев.

Качественный состав фенологликозидов и динамику их накопления изучали с помощью методов тонкослойной хроматографии и денситометрии. Перед исследованием сырье измельчали, извлечения готовили с использованием 70% этанола в соотношении 1:10. После фильтрования по 5 мкл каждого извлечения наносили на

пластинки Silicagel F254 Merck в виде полос и помещали в хроматографическую камеру с системой растворителей этилацетат–метанол–вода (30:4:3). В качестве стандартов использовали водные растворы арбутина и гидрохинона в концентрации 0,5 мг/мл.

После прохождения растворителями расстояния 10 см пластинки сушили на воздухе, затем зоны, соответствующие фенологликозидам, проявляли одним из ниже указанных способов. Наблюдали окраску зон фенологликозидов в видимом свете, рассчитывали показатель Rf.

**Способ А.** Растворяли 250 мг ванилина в смеси 50 мл пропанола и 50 мл четыреххлористого углерода, затем осторожно прибавляли 2,5 мл концентрированной серной кислоты при перемешивании и охлаждении до -15 °С. Хроматограммы, освобожденные от подвижной фазы высушиванием в токе холодного воздуха, погружали дважды, с промежуточным подсушиванием в токе холодного воздуха, на 1 секунду в реактив ванилина, затем слегка нагревали при температуре 70 °С в течение 10 минут [10].

**Способ Б.** Хроматограммы равномерно опрыскивали 0,5% раствором 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида в метаноле, затем выдерживали в парах аммиака в течение 2 минут [11].

Содержание суммы фенологликозидов определяли методом прямой спектрофотометрии при длине волны 285 нм в водных извлечениях после осаждения флавоноидов и дубильных веществ ацетатом свинца [7, 12]. Содержание арбутина и суммы фенологликозидов в листьях ортилии определяли также денситометрическим способом [7, 11]. Хроматограммы после обработки реактивом ванилина сканировали (сканер

EPSON Perfection 1270 в режиме: RGB, 24 бит, 400 dpi). Полученное цифровое изображение обрабатывали с помощью компьютерной программы ImageJ ver.1.41 h. В качестве стандарта в обоих способах использовали арбутин-стандарт в концентрации 0,5 мг/мл.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью базовой статистики, корреляционного и дисперсионного анализа в MS Excel 2010. Построение тренда (аппроксимации и сглаживания) изменчивости содержания фенологликозидов в зависимости от суммы эффективных температур проводили с помощью полиномиальной функции пятого порядка [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Фенологические наблюдения.

Климат в городе Витебске классифицируется как Dfb (умеренный влажный континентальный по классификации Кеппен – Гейгера) [9] и близок к умеренно-холодному климату. Количество осадков в год в Витебске составляет в среднем 780 мм. Среднегодовая температура около +6,5 °С.

2020 год характеризовался длительным безморозным периодом и значительным превышением климатической нормы среднегодовой температуры. По этому показателю он оказался теплее и ранее избранного для изучения сезонной динамики фенольных соединений в листьях ортилии 2011 года, который также почти на один градус превысил норму (таблица 2). Количество осадков в эти годы было приблизительно на 30 мм меньше климатической нормы и практически одинаковым, поэтому в дальнейшем сравнительном анализе не учитывалось.

Таблица 2. – Сроки заготовки листьев ортилии однобокой

Год	Количество осадков, мм	Среднегодовая температура, град. С
2011	749	7,3
2020	755	8,6
<b>Климатическая норма</b>	<b>780</b>	<b>6,5</b>

Для определения порога развития ортилии однобокой и оценки скорости наступления фенологических фаз были рассчитаны суммы температур выше 0 °С, +5 °С и +10 °С (таблица 3).

Начало роста побегов совпадает с да-

той устойчивого перехода среднесуточной температуры выше +5 °С. В 2020 году эта дата наступила на три недели раньше, чем в 2011. Однако дальнейшее развитие в 2011 году происходило быстрее. Облиствение у ортилии однобокой начинается

Таблица 3. – Фазы развития ортилии однобокой в зависимости от суммы температур

Дата	Фенофаза	Сумма температур, град.		
		выше 0 °С	выше +5 °С	выше +10 °С
2011 год [7]				
16.04.2011	Начало роста побегов	92	53	0
23.04.2011	Начало облиствения	152	113	32
23.06.2011	Массовое цветение	1162	1123	1005
09.07.2011	Начало созревания плодов и семян	1455	1416	1298
12.08.2011	Начало опадения плодов	2248	2209	2091
15.09.2011	Одревеснение побегов	2820	2781	2663
15.10.2011	Окончание вегетационного периода	3201	3156	2979
12.11.2011	Фаза зимнего покоя	3324	3248	2979
11.12.2011	Фаза зимнего покоя	3365	3248	2979
2020 год				
01.02.2020	Фаза зимнего покоя	35	0	0
01.03.2020	Фаза зимнего покоя	81	5,5	0
27.03.2020	Начало роста побегов	165	46	0
09.05.2020	Начало облиствения	436	271	88
09.06.2020	Бутонизация	793	625	356
20.06.2020	Цветение	1028	860	591
21.07.2020	Плодоношение	1621	1453	1184
29.08.2020	Одревеснение побегов	2290	2122	1853
03.10.2020	Окончание вегетационного периода	2793	2625	2339
10.11.2020	Фаза зимнего покоя	3118,5	2936,5	2515
20.12.2020	Фаза зимнего покоя	3166,5	2942	2515

после повышения среднесуточной температуры выше 10 °С. Такой переход произошел в 2020 году на две недели позже, чем в 2011 году.

Цветение, плодоношение и окончание вегетации наступило у ортилии однобокой в эти годы приблизительно в одни сроки, но при разной сумме температур, поскольку теплый период 2011 года характеризовался более высокими температурами, чем 2020-го. Так, сумма температур выше 10 °С была в конце вегетационного периода 2011 года на 460 градусов больше, чем в соответствующий период в 2020 году.

Таким образом, порогом развития ортилии однобокой следует считать +10 °С. Скорость развития зависит от суммы эффективных температур в значительной степени, календарные сроки наступления фенологических фаз в анализируемые годы смещались до 2–3 недель в обе стороны.

#### Хроматографический анализ.

Для изучения изменения состава фенологликозидов в процессе вегетации был проведен ТСХ-анализ образцов листьев

ортилии однобокой. После обработки 0,5% раствором 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида в метаноле и выдерживания в парах аммиака все фенологликозиды проявлялись в виде пятен синего цвета на розовом фоне.

После обработки реактивом ванилина цвета пятен различались. В листьях ортилии однобокой в течение всего времени наблюдения обнаружены по четыре одинаковых фенологликозида. Один из них, имеющий после обработки реактивом ванилина темно-красный цвет, по хроматографическому поведению идентичен арбутину ( $R_f = 0,60$ ), другой (сиреневого цвета) – метиларбутину ( $R_f = 0,64$ ), третий (красного цвета) – гидрохинону ( $R_f = 0,86$ ). Во всех образцах листьев ортилии присутствует также неидентифицированный фенологликозид, проявляющийся в виде пятна синего цвета с  $R_f = 0,53$ .

В образцах листьев, собранных в период зимнего покоя, присутствуют еще два фенологликозида темно-красного цвета после обработки раствором ванилина с  $R_f = 0,42$  и  $R_f = 0,78$  (рисунок 1).

Количественное содержание фенологликозидов в листьях ортилии однобокой

представлено в таблице 4. Гидрохинон присутствует в сумме в наименьшей концентрации, его содержание изменяется в течение вегетационного периода от 0,5% до 1,4%, достигая максимума в фазу начала облиствения. Арбутин и метиларбутин находятся на хроматограммах слишком близко, и на денситограммах их пики не разделяются, поэтому определяли их совместное содержание. Оно варьировало от 1,5% до 2,67%, причем четко выделяются три максимума накопления: в период начала облиствения, плодоношения и в кон-

це вегетации. Это не совсем согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми обнаружен только один максимум содержания арбутина: по одним источникам – в конце вегетационного периода [14], по другим – во время бутонизации и начала цветения [15]. Содержание неидентифицированного фенологликозида изменялось в зависимости от стадии развития от 2,6% до 3,8%, максимумы соответствуют таковым у арбутина и метиларбутина, но преобладающим является максимум во время плодоношения.

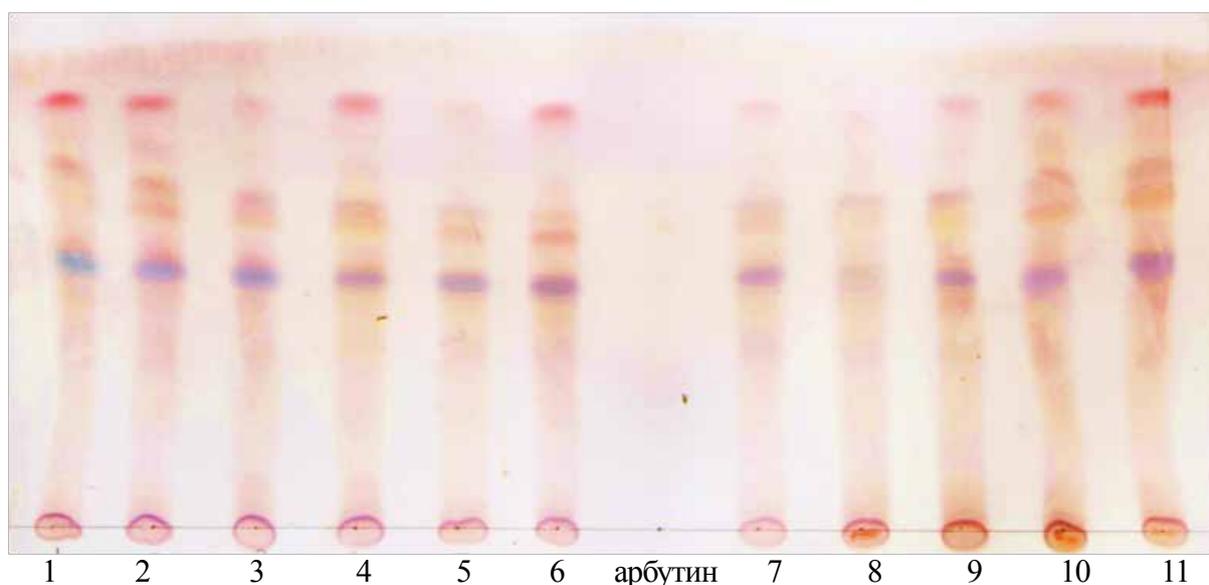


Рисунок 1. – Хроматограмма извлечений из листьев ортилии однобокой после обработки реактивом ванилина (числа на хроматограмме соответствуют номерам образцов (таблица 1), арбутин – стандартный образец арбутина)

Таблица 4. – Количественное содержание фенологликозидов (ФГ) в листьях ортилии однобокой (денситометрический метод)

№	Дата	Содержание, %			сумма ФГ
		гидрохинон	арбутин+ метиларбутин	неидентифицированный ФГ	
1	01.02.2020	1,15	2,48	2,88	6,52
2	01.03.2020	1,34	2,48	3,15	6,97
3	27.03.2020	0,84	2,03	3,28	6,15
4	09.05.2020	1,42	2,49	3,06	6,97
5	09.06.2020	0,80	1,53	2,60	4,93
6	20.06.2020	1,08	2,19	3,80	7,08
7	21.07.2020	0,78	2,24	3,69	6,72
8	29.08.2020	0,50	1,77	2,77	5,04
9	03.10.2020	0,84	1,93	2,85	5,62
10	10.11.2020	1,22	2,67	2,77	6,66
11	20.12.2020	1,52	2,60	2,94	7,07
Среднее значение		1,04 ± 0,10	2,22 ± 0,11	3,07 ± 0,12	6,34 ± 0,24
Коэффициент вариации $C_v$ , %		30,39	16,59	12,48	12,61

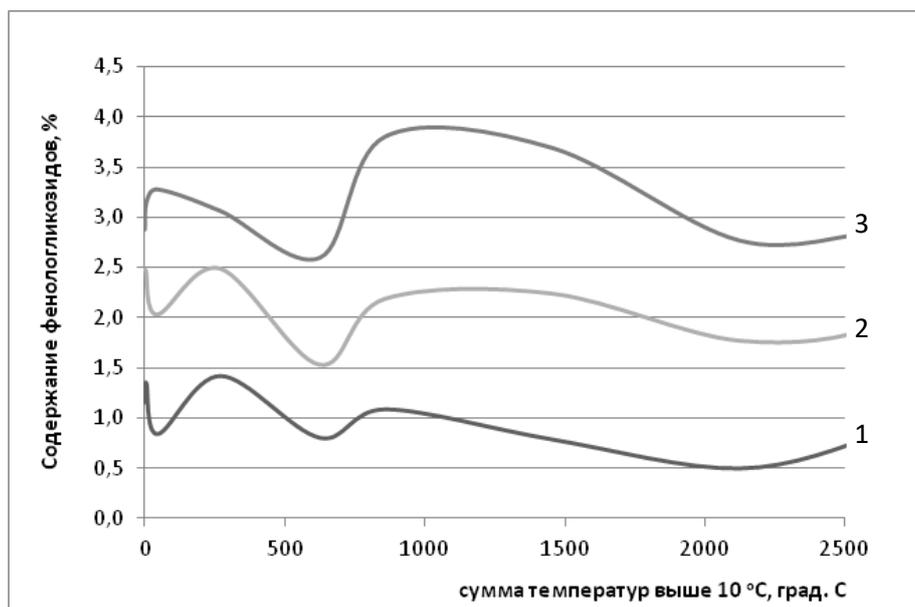
Суммарное содержание фенологликозидов варьирует в пределах от 5 до 7%, что является довольно высоким и приблизительно равно содержанию этой группы соединений в листьях брусники. Максимальное содержание отмечено также в фазу плодоношения.

Коэффициент вариации изученных соединений оказался различным. Он отрицательно скоррелирован с количественным содержанием вещества и достигает более 30% для гидрохинона, самого вариабельного компонента суммы. Для остальных веществ и суммарного содержания фено-

логликозидов в листьях ортилии коэффициент вариации находится в пределах 12–16%, что говорит о невысоком уровне их вариабельности в течение вегетации.

Поскольку скорость развития растений в разные годы различна, графики изменчивости содержания фенологликозидов в течение вегетационного периода строили, используя в качестве аргумента функции сумму эффективных температур (рисунок 2).

На графике наглядно видна согласованная изменчивость всех изученных фенологликозидов листьев ортилии однобокой в течение вегетационного периода.



1 – гидрохинон; 2 – арбутин и метиларбутин (сумма); 3 – неидентифицированный фенологликозид  
Рисунок 2. – Зависимость содержания фенологликозидов ортилии однобокой от суммы температур выше 10 °C

### Количественное определение суммы фенологликозидов.

Спектрофотометрическое определение суммарного содержания фенологликозидов в листьях ортилии однобокой дало следующие результаты (таблица 5, рисунок 3).

В течение сезона 2020 года вариабельность содержания фенологликозидов в листьях ортилии однобокой составила от 7,53% до 12,61% (коэффициент вариации 17,06%). Максимумов накопления два, один из них соответствует фазе цветения, второй, более выраженный, – концу вегетации. По сравнению с 2011 годом содержание фенологликозидов в листьях ортилии однобокой в том же фитоценозе ниже [7].

Кроме того, из-за смещения плодоношения на более поздние сроки, третий максимум накопления (в фазе плодоношения) не выражен.

Для сравнения влияния температурного фактора на содержание фенологликозидов в листьях ортилии были построены графики, по оси абсцисс на которых использовали сумму температур выше +5 °C. В течение вегетационного периода 2020 года сумма эффективных температур была ниже, чем в 2011 году, что привело к более позднему наступлению фаз цветения и плодоношения и способствовало общему снижению содержания фенологликозидов в листьях ортилии однобокой, особенно во время цветения (рисунки 3–4).

Таблица 5. – Содержание суммы фенологликозидов в листьях ортилии однобокой (спектрофотометрический метод)

Дата	Фенофаза	Содержание фенологликозидов, %
01.02.2020	Фаза зимнего покоя	8,55 ± 0,15
01.03.2020	Фаза зимнего покоя	9,31 ± 0,67
27.03.2020	Начало роста побегов	8,55 ± 0,44
09.05.2020	Начало облиствения	8,72 ± 0,31
09.06.2020	Бутонизация	10,58 ± 0,78
20.06.2020	Цветение	11,46 ± 0,56
21.07.2020	Плодоношение	11,21 ± 0,82
29.08.2020	Одревеснение побегов	12,42 ± 0,23
03.10.2020	Окончание вегетационного периода	12,61 ± 0,71
10.11.2020	Фаза зимнего покоя	7,53 ± 0,24
Среднее значение		10,21 ± 0,55
Коэффициент вариации $C_v$ , %		17,06

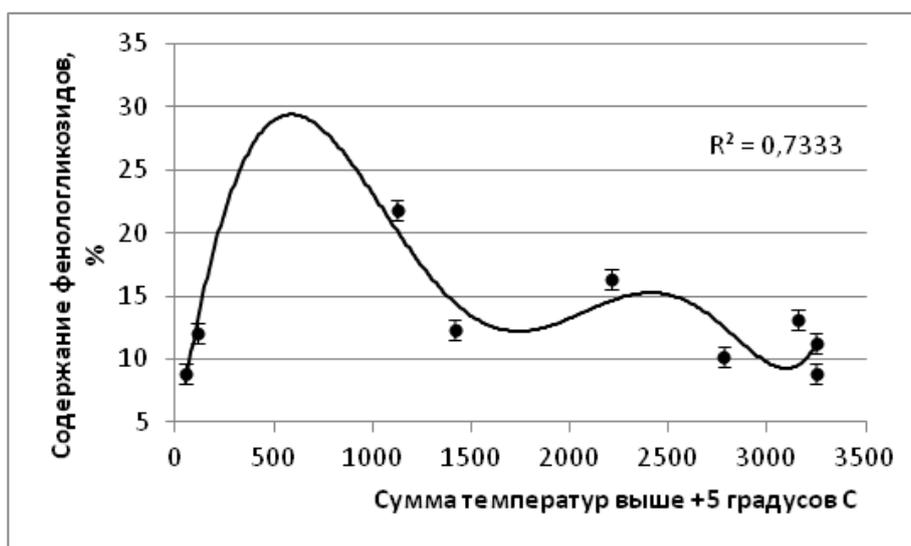


Рисунок 3. – Зависимость накопления суммы фенологликозидов в листьях ортилии однобокой в 2011 году от суммы температур выше +5 °C

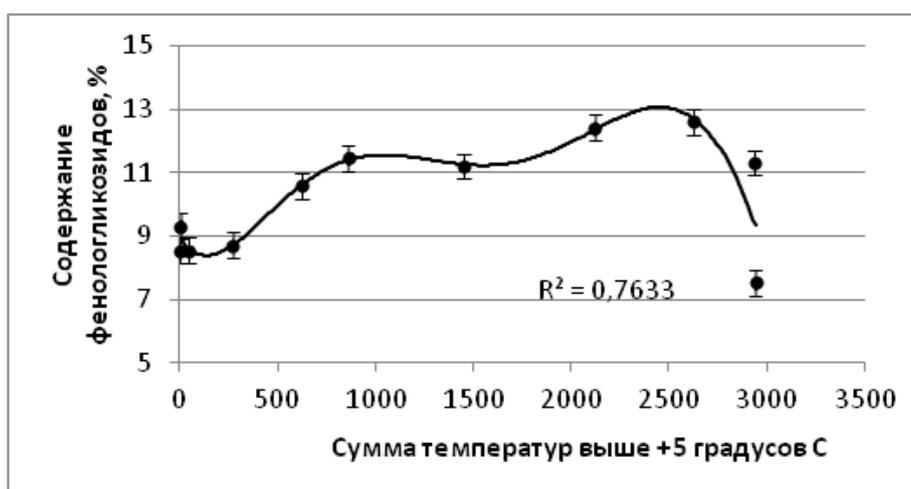


Рисунок 4. – Зависимость накопления суммы фенологликозидов в листьях ортилии однобокой в 2020 году от суммы температур выше +5 °C

Обнаружена положительная корреляция между двумя рядами сезонной динамики накопления суммы фенологликозидов в 2011 и 2020 годах:  $r = 0,47$  ( $p < 0,05$ ). Дисперсионный анализ не показал статистически значимых различий в содержании этих веществ в листьях ортилии в течение двух анализируемых периодов наблюдений:  $F = 1,63 < F_{кр} = 4,75$  ( $p < 0,05$ ). Это говорит об устойчивости выявленных особенностей сезонной динамики в вегетационные периоды, различающиеся по погодным условиям.

Изменчивость суммарного содержания фенологликозидов, наблюдаемая в течение двух лет, показала также положительную корреляцию со средней температурой воздуха в течение 5 суток до взятия образца листьев:  $r = 0,68$  ( $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 2011 и 2020 годов изучена сезонная и разногодичная изменчивость содержания фенольных гликозидов в листьях ортилии однобокой, собранных в одном и том же фитоценозе. Для изучения скорости развития растений использовали сумму среднесуточных температур за период, предшествующий определенным фенофазам. Обнаружено, что для начала вегетации изучаемым растениям необходима среднесуточная температура выше  $+5$  °С, для последующего развития – выше  $+10$  °С. Фаза бутонизации наступает при сумме температур выше  $+10$  °С от 200 до 350 градусов, а цветение – при сумме около 600 градусов. Плоды созревают при сумме температур выше  $+10$  °С около 1200 градусов.

В процессе развития растений изменяется не только количественное содержание, но и состав суммы фенологликозидов. Так, в листьях ортилии однобокой по результатам ТСХ-анализа наибольшее количество компонентов суммы присутствует в образцах, заготовленных в период зимнего покоя.

В накоплении фенологликозидов обнаружены два максимума, соответствующие фазам цветения и концу вегетации. Третий максимум, который был зафиксирован в 2011 году в фазу плодоношения, в 2020 году отсутствовал, что, по-видимому, связано с более низкой теплообеспеченностью вегетационного периода последнего года наблюдения по сравнению с предыду-

щим. Однако общая закономерность сезонной изменчивости является относительно устойчивой. Коэффициент корреляции между двумя рядами данных равен 0,47 на 95% уровне вероятности. Дисперсионный анализ не выявил статистически достоверных различий между содержанием фенологликозидов в течение двух периодов наблюдений, хотя амплитуда изменчивости и общее содержание фенологликозидов в 2020 году было несколько меньше, чем в 2011 году. Это связано, на наш взгляд, с различиями в погодных условиях и должно учитываться при заготовке сырья. Оптимальным периодом заготовки травы и листьев ортилии однобокой следует считать фенофазы цветения и конца вегетации.

### SUMMARY

N. A. Kuzmichova

#### SEASONAL AND YEARLY VARIABILITY OF PHENOLIC GLYCOSIDES CONTENT IN THE LEAVES OF *ORTHILIA SECUNDA* L.

The article deals with results of studying seasonal dynamics of accumulating phenolic glycosides in the leaves of *Orthilia secunda* during two years (2011 and 2020), growing in one phytocenosis, weather conditions being different. Threshold of *Orthilia secunda* development and the sum of effective temperatures above  $10$  °С needed for the main generative phenophases to begin were determined. Variability of phenolic glycosides qualitative content during a vegetative period and dynamics of their accumulation was investigated. Total content of phenolic glycosides in the leaves of the plant varies from 7,5% to 12,5% and depends both on phenophase and on the sum of effective temperatures. Relatively stable regularity ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ) characterized by 2 maximum accumulations of total phenolic glycosides corresponding to “flowering” and “vegetation termination” phenophases was established. These periods are recommended as optimal harvesting of *Orthilia secunda* crude material for medical purposes.

Keywords: *Orthilia secunda* L., phenolic glycosides, phenophases, seasonal and yearly variability.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмичева, Н. А. Влияние климатиче-

ских факторов на содержание флавоноидов в листьях пойменных видов ив (*Salix L.*) / Н. А. Кузьмичева // Вестн. фармации. – 2009. – № 4. – С. 21–32.

2. Созинов, О. В. Сезонная и разногодичная изменчивость содержания биологически активных веществ в коре *Salix viminalis* (Salicaceae) в Беларуси / О. В. Созинов, Н. А. Кузьмичева // Растительные ресурсы. – 2016. – Т. 52, вып. 4. – С. 610–619.

3. Химическое и фармакологическое исследование ортилии однобокой *Orthilia Secunda* (L.) House / Е. А. Ботоева [и др.] // Сибирский мед. журн. – 2003. – Т. 36, № 1. – С. 69–72.

4. Ботоева, Е. А. Оценка фармакологических свойств сухого экстракта ортилии однобокой / Е. А. Ботоева, И. П. Убеева // Бюл. Восточно-сибирского науч. центра Сибирского отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 2010. – № 2. – С. 167–170.

5. Ломбоева, С. С. Фармакогностическое исследование надземной части ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) / С. С. Ломбоева, Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева // Химия раст. сырья. – 2010. – № 1. – С. 109–114.

6. Неофициальные виды семейства вересковых как перспективные акваретики и уроантисептики / Н. С. Фурса [и др.] // Вестн. фармации. – 2016. – № 3. – С. 59–66.

7. Кузьмичева, Н. А. Сезонная динамика накопления фенольных соединений в траве ортилии однобокой / Н. А. Кузьмичева // Вестн. фармации. – 2012. – № 3. – С. 14–22.

8. Юркевич, И. Д. Фенологические исследования древесных и травянистых растений: метод. пособие / И. Д. Юркевич, Д. С. Голод, Э. П. Ярошевич. – Минск: Наука и техника, 1980. – 88 с.

9. Климатические данные городов по миру [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.climate-data.org>. – Дата доступа: 05.01.2021.

10. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

11. Иванкова, М. Н. Количественное определение арбутина в листьях брусники видеоденситометрическим методом и методом ВЭЖХ / М. Н. Иванкова, Г. Н. Бузук // Достижения фундаментальной медицины и фармации: материалы 67-ой науч. сес. сотрудников ун-та, Витебск, 2–3 февр. 2012 г. / ред. В. П. Дейкало. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2012. – С. 276.

12. Сравнительное изучение содержания фармакологически активных фенольных ве-

ществ в видах и разновидностях рода багульник, произрастающих в Сибири, на Дальнем Востоке и в Беларуси / Н. С. Фурса [и др.] // Вестн. фармации. – 2004. – № 2. – С. 28–30.

13. Кузьмичева, Н. А. Характер зависимости содержания флавоноидов в растениях от положения ценопопуляции в экологическом ряду / Н. А. Кузьмичева, Ю. А. Кузьмичев // Вестн. фармации. – 2015. – № 2. – С. 25–32.

14. Пензина, Т. Н. Динамика содержания фенольных соединений в листьях ортилии однобокой, произрастающей в ленточном сосновом бору в окрестностях Барнаула / Т. Н. Пензина // Актуальные проблемы теории и практики фармации: сб. науч. ст. – 2000. – С. 158–160.

15. Ломбоева, С. С. Динамика накопления флавоноидов в надземной части ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) / С. С. Ломбоева, Л. М. Танхаева, Д. Н. Оленников // Химия раст. сырья. – 2008. – № 3. – С. 83–88.

## REFERENCES

1. Kuz'micheva NA. Influence of climatic factors on the content of flavonoids in the leaves of floodplain willow species (*Salix L.*). Vestn farmatsii. 2009;(4):21–32. (In Russ.)

2. Sozinov OV, Kuz'micheva NA. Seasonal and multi-year variability of the content of biologically active substances in the bark of *Salix viminalis* (Salicaceae) in Belarus. Rastitel'nye resursy. 2016;52(4):610–9. (In Russ.)

3. Botoeva EA, Lomboeva SS, Buraeva AB, Chukaev SA. Chemical and pharmacological study of *Orthilia lopsided Orthilia Secunda* (L.) House. Sibirskii med zhurn. 2003;36(1):69–72. (In Russ.)

4. Botoeva EA, Ubeeva IP. Evaluation of the pharmacological properties of the dry extract of *ortilia lopsided*. Biul Vostochno-sibirskogo nauch tsentra Sibirskogo otd-niia Ros akad med nauk. 2010;(2):167–70. (In Russ.)

5. Lomboeva SS, Olennikov DN, Tankhaeva LM. Pharmacognostic study of the aerial part of *Orthilia secunda* (L.) House. Khimiia rast syr'ia. 2010;(1):109–14. (In Russ.)

6. Fursa NS, Buzuk GN, Talanov AA, Ivanov AP, Kuz'micheva NA, Gor'kova AS. Unofficial species of the heather family as promising aquaretics and uroantiseptics. Vestn farmatsii. 2016;(3):59–66. (In Russ.)

7. Kuz'micheva NA. Seasonal Dynamics of Accumulation of Phenolic Compounds in the Grass of *Ortilia lopsided*. Vestn farmatsii. 2012;(3):14–22. (In Russ.)

8. Iurkevich ID, Golod DS, Iaroshevich EP. Phenological studies of woody and herbaceous plants: metod posobie. Minsk, RB: Nauka i tekhnika; 1980. 88 s. (In Russ.)

9. Climatic data of cities around the world

[Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://ru.climate-data.org>. Data dostupa: 05.01.2021. (In Russ.)

10. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

11. Ivankova MN, Buzuk GN. Quantitative determination of arbutin in lingonberry leaves by videodensitometric method and HPLC method. V: Deikalo VP, redactor. Dostizheniia fundamental'noi meditsiny i farmatsii. Materialy 67-oi nauch ses sotrudnikov un-ta; 2012 Fevr 2-3; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2012. s. 276. (In Russ.)

12. Fursa NS, Korotaeva MS, Kuz'micheva NA, Sozinov OV. Comparative study of the content of pharmacologically active phenolic substances in species and varieties of the wild rosemary genus growing in Siberia, the Far East and Belarus. Vestn farmatsii. 2004;(2):28–30. (In Russ.)

13. Kuz'micheva NA, Kuz'michev IuA. The

nature of the dependence of the content of flavonoids in plants on the position of the cenopopulation in the ecological series. Vestn farmatsii. 2015;(2):25–32. (In Russ.)

14. Penzina TN. Dynamics of the content of phenolic compounds in the leaves of ortilia lopsided, growing in a ribbon pine forest in the vicinity of Barnaul. V: Aktual'nye problemy teorii i praktiki farmatsii: sb nauch st. 2000. s. 158–60. (In Russ.)

15. Lomboeva SS, Tankhaeva LM, Olennikov DN. Dynamics of accumulation of flavonoids in the aerial part of Orthilia secunda (L.) House. Khimiiia rast syr'ia. 2008;(3):83–8. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,

тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,

e-mail: kuzm\_n-a@mail.ru,

Кузьмичева Н. А.

Поступила 23.12.2021 г.

УДК 631.413

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.74>

Г. Н. Бузук

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.  
СООБЩЕНИЕ 3. КОРРЕКТИРОВКА ВЛИЯНИЯ ВЛАЖНОСТИ**

г. Витебск, Республика Беларусь

*Целью настоящей работы была разработка способа корректировки влияния влажности почвы на определение удельного электрического сопротивления (УЭС). Поставленная цель достигается тем, что одновременно с измерением УЭС с помощью 4-электродной установки F. Wenner проводят определение с помощью емкостного датчика объемной влажности почвы. На основе анализа литературных и собственных данных предложены уравнения для корректировки УЭС на фоне различной объемной влажности и пористости почвы. Дальнейшее уточнение результатов измерений УЭС может быть достигнуто включением в состав уравнения параметров, связанных с емкостью катионного обмена (ЕКО) почвы, а именно содержания органического вещества и глинистых частиц. Высказано предположение о возможности экспрессного определения последних с помощью цветометрических (RGB) датчиков.*

**Ключевые слова:** геофизические методы, электрофизика почв, установка F. Wenner.

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время все более широко для оценки физико-химических свойств почвы применяются электрохимические

методы, которые пришли в почвоведение из электроразведки в геологии [1–3]. Они включают измерение физических свойств, обычно на уровне поверхности земли, без нарушения структуры почвы, с последую-

щей комплексной обработкой и интерпретацией полученных данных о типе и структуре почвы. К его достоинствам можно отнести неинвазивный характер, низкую стоимость и быстрые результаты, а также возможность создания пространственной модели недр без использования тяжелого оборудования.

Одним из методов, используемых на протяжении многих лет при исследовании недр, является метод оценки электропроводности и электросопротивления. Метод основан на свойстве почвы и минералов проводить электрический ток. Как показали многочисленные исследования [4–7], на электропроводность почв существенное влияние оказывает влажность, а также такие параметры почвы, как емкость катионного обмена, содержание гумуса, глинистых частиц, содержание ионов элементов минерального питания. Последние параметры почвы в целом определяют ее трофность, которая существенным образом влияет на рост и развитие растений, в том числе и лекарственных, а также синтез в них вторичных метаболитов, определяющих фармакологическую активность лекарственных растений.

Для устранения мешающего влияния влажности в исследованиях по электропроводности почв работу проводят в области максимального насыщения почвы водой, где влияние влажности на электропроводность (удельное электросопротивление – УЭС) практически не фиксируется. В природе такие условия имеют место в гумидной зоне, где количество осадков превышает испарение, и в определенные сезоны года, например, весной, после таяния снега. Это создает значительные неудобства при проведении работ такого плана в связи с жесткой приуроченностью к сезону.

Целью настоящей работы была разработка способа корректировки влияния влажности почвы на определение удельного электрического сопротивления (УЭС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопротивления почвы использовали 4-электродную симметричную установку АМNB или установку F. Wenner [1, 4–7].

Для полевых опытов применяли установку с расстоянием между электродами

20 см. Длина электродов в установке составляла 15 см, диаметр – 4 мм. Электроды вдавливались в почву строго на глубину 10 см, считая от минерального слоя почвы (после снятия подстилки).

На электроды АВ установки подается напряжение питания, и в этой же цепи измеряется сила тока. На MN измеряют падение напряжения. Сопротивление рассчитывали по формуле (1):

$$ER = k \cdot (U / I) \quad (1),$$

$$k = \frac{\pi \cdot (AM \cdot AN)}{2 \cdot \pi \cdot MN} = \frac{2 \cdot \pi \cdot a}{2 \cdot \pi \cdot MN} = 2 \cdot \pi \cdot a, \quad (2)$$

где U – падение напряжения на электродах MN, mV;

I – сила тока, в mA;

k – геометрический коэффициент установки;

$\pi$  – 3,1415.

Электропроводность (EC) или обратно пропорциональная ей величина – удельное электрическое сопротивление (ER) – взаимосвязаны соотношением  $EC = 1 / ER$ . Не имеет особого значения, что измеряется – электропроводность или сопротивление (больше электропроводность, меньше сопротивление, и наоборот).

Большее расстояние между электродами приводит к более глубокому проникновению электрического поля в почву, что существенно влияет на глубину исследования. Глубинность исследования для симметричной установки F. Wenner составляет  $h = 0,52 \cdot a$  [3, 8] или при произвольных размерах АВ и MN:  $h = (AB / 2) (MN / AB)$  [2].

В качестве источника питания использовали литий-ионный аккумулятор с выходным напряжением 5 вольт и емкостью 10000 мАч. Регуляцию напряжения на токовых электродах АВ осуществляли с помощью DC-DC повышающих преобразователей XL 6009 или XL 4015, обеспечивающих регулировку напряжения в пределах от 5 до 45 вольт. Для снижения влияния поляризации электродов на результаты измерения применяли смену полярности питания установки с частотой 20 Гц [9–10]. Для этой цели использовали модульную конструкцию, состоящую из ШИМ-генератора прямоугольных импульсов (диапазон 1 Гц–150 кГц), инвертора сигнала на микросхеме SN74НС04N и Н-моста (L298N). Н-мост

обеспечивал переключение полярности питания, поступающего с DC-DC преобразователя на токовые электроды АВ, с частотой, задаваемой ШИМ-генератором, – 20 Гц. Сквозность импульсов составляла 50% (длительность пика и интервала между ними были одинаковыми). Для измерения тока в цепи АВ и падения напряжения на измерительных электродах MN использовали два мультиметра ZT302 с функцией True RMS (истинное среднеквадратичное значение) и возможностью «замораживания (hold)» показаний. Измерять ток и падение напряжения простейшим мультиметром без функции True RMS не представляется возможным.

Для определения объемной влажности почвы использовали емкостной аналоговый датчик влажности [11–14], который вставляли в проделанную с помощью ножа в почве щель после удаления подстилки на глубину 5–6 см. Датчик калибровали в диапазоне 0 (воздух) – 1 (вода) [15].

Объемную влажность почвы ( $\Theta$ ), выраженную в долях единицы или в %, характеризовали как отношение объема жидкой фазы ( $V_w$ ) к общему объему почвы ( $V_t$ ).

$$\Theta = V_w / V_t \quad (3),$$

Для оценки свойств почвы также использовали:

– весовую влажность почвы, которая представляет собой отношение массы жидкой фазы ( $m_w$ ) к массе твердой фазы почвы ( $m_s$ ):

$$w = m_w / m_s = (m_t - m_s) / m_s \quad (4),$$

– плотность твердой фазы почвы ( $p_s$ ), которая представляет собой массу твердой фазы почвы ( $m_s$ ) в единице объема твердой фазы ( $V_s$ ):

$$p_s = m_s / V_s \quad (5),$$

– общую плотность почвы ( $p_b$ ), представляющую собой массу почвы ( $m_s$ ) в единице общего объема почвы ( $V_t$ ):

$$p_b = m_s / V_t \quad (6).$$

Связь объемной и весовой влажности почвы описывается уравнением:

$$\Theta = w \cdot p_b \quad (7).$$

Степень насыщения почвы водой ( $Sw$ ) рассчитывали по формуле:

$$Sw = V_w / (V_a + V_w) = \Theta / \phi \quad (8).$$

Пористость почвы ( $\phi$ ) рассчитывали по формуле:

$$\phi = (V_a + V_w) / V_t \quad (9).$$

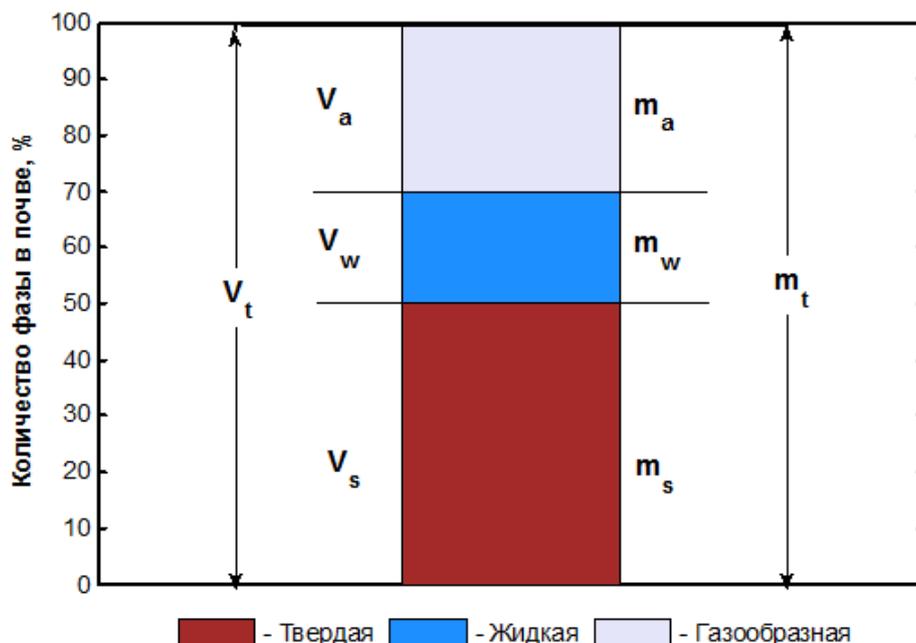
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Почва с позиций современной физики является открытой, поликомпонентной, полидисперсной, динамической, биокосной системой, состоящей из трех фаз: твердой, жидкой и газообразной (рисунок 1). Твердая часть почвы состоит из минеральных, органических и органоминеральных частиц и их ассоциатов. Жидкая фаза состоит из воды и растворенных в ней органических и минеральных веществ, газовая – состоит из паров воды и газов ( $N_2$ ,  $CO_2$ ,  $O_2$  и др.) [16].

Соотношение между объемами и массами фаз почвы определяют физические условия почвенного плодородия (рисунок 2). Идеальные условия складываются, когда объем твердой фазы почвы составляет 50%, а жидкой и газовой – по 25% [17]. В зависимости от погодных условий и характера растительности соотношения между фазами непрерывно изменяются как в пространстве, так и во времени. При этом можно наблюдать интересные феномены. Так, при уплотнении почвы ее объемная влажность увеличивается, в то время как весовая остается практически без изменений.

В свою очередь, пористость почвы может изменяться в пределах 0,30–0,60, в том числе пески – 0,30–0,35, супеси – 0,35–0,45, суглинки – 0,40–0,47, лёссы и лёссовидные суглинки – 0,40–0,55, глина – 0,45–0,55, пахотный горизонт почвы – 0,55–0,60 [18].

Как уже отмечалось ранее, электрическое удельное сопротивление почвы является функцией ряда ее свойств, включая природу твердых составляющих (распределение частиц по размерам, минералогия), расположение пустот (пористость, распределение по размерам пор, связность), степень насыщения водой (содержание воды), электрическое сопротивление жидкости (концентрация растворен-



$V_t$  – объем почвы,  $m_t$  – масса почвы,  $m_a$ ,  $m_w$ ,  $m_s$  – масса газовой, жидкой и твердой фаз почвы;  $V_a$ ,  $V_w$ ,  $V_s$  – объем газовой, жидкой и твердой фаз почвы.  
Рисунок 1. – Схема строения почвы и ее компоненты

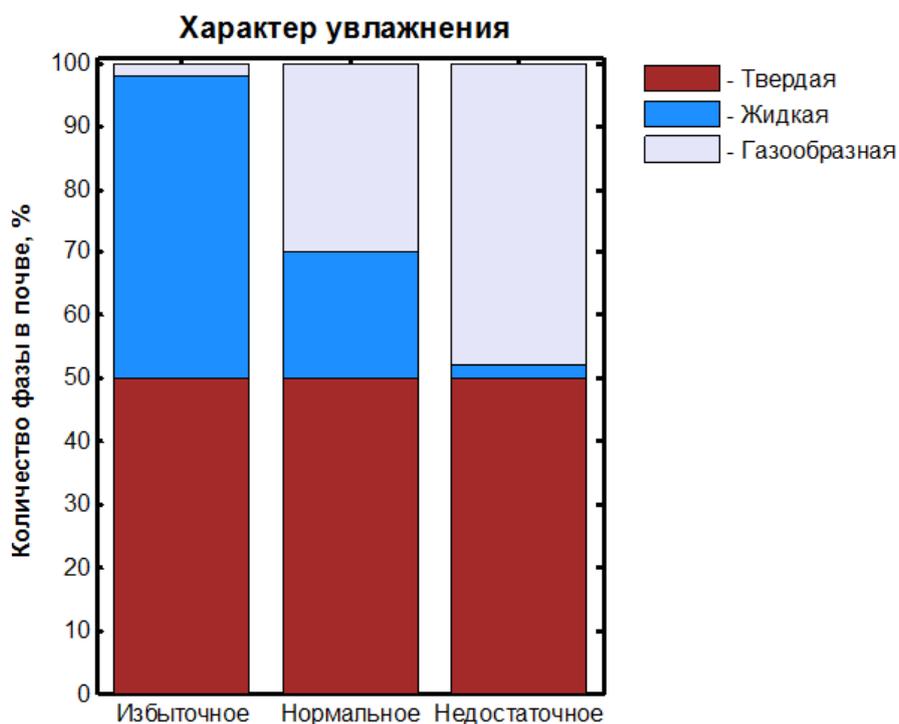


Рисунок 2. – Соотношение фаз почвы при различных уровнях увлажнения

ного вещества) и температуру. Воздушная среда является изолятором, удельное сопротивление водного раствора является функцией ионной концентрации, а удельное сопротивление твердых частиц связано с плотностью электрических зарядов на их поверхности. Эти параметры влияют

на удельное электрическое сопротивление, но по-разному и в разной степени. Многочисленные эксперименты с электрическим сопротивлением были проведены для установления отношений между электрическим сопротивлением и каждой из этих характеристик почвы. В частности, была

установлена тесная связь между объемным содержанием воды и удельным электрическим сопротивлением (УЭС) почвы [19–20].

Зависимость хорошо аппроксимируется степенной функцией (рисунок 3). Более

того, в лабораторных опытах установлено, что зависимость УЭС почвы от насыщенности (SP) водой или водными растворами солей от первоначального линейного характера для воды «прогибается» с увеличением в ней концентрации солей [21, 22].

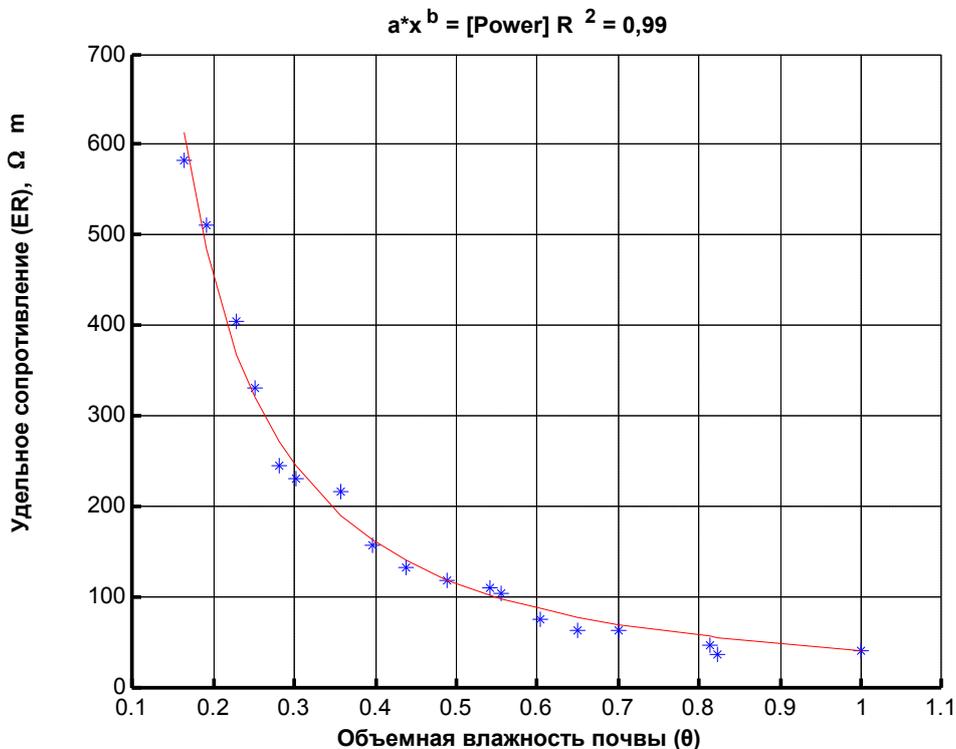


Рисунок 3. – Связь между объемным содержанием воды и удельным электрическим сопротивлением почвы (по материалам работ [22])

Нами была рассчитана серия кривых (рисунок 4) для различных значений коэффициента b, который, по нашему мнению, определенным образом зависит от концентрации солей в почве, что, однако, нуждается в дополнительных исследованиях и обосновании.

Приведенные выше факты в совокупности позволили нам предложить простейшее уравнение, связывающее насыщенность почвы водой с УЭС:

$$ER = R_x \cdot \theta^b / \phi^{-b}, \quad (10)$$

где  $R_x$  – фактическое значение УЭС почвы,

$\theta$  – объемная влажность почвы,

$\phi$  – пористость почвы,

b – степень,

ER – УЭС почвенного раствора.

Предложенное уравнение основывается на эмпирическом уравнении Арчи, связывающем электропроводность горных

пород с их пористостью и электропроводностью порового раствора [19]:

$$R_t = a \cdot R_w \cdot \phi^{-m} \cdot S_w^{-n}, \quad (11)$$

где  $R_t$  = УЭС горной породы,

$R_w$  = УЭС порового раствора,

$\phi$  – пористость породы,

$S_w$  – насыщенность породы водой,

a, m и n – коэффициенты уравнения.

Нами были обработаны данные связи насыщения почвы 0,0125 M раствором хлорида калия, содержащиеся в работе [22], с электропроводностью почвы. Как можно видеть из данных, представленных на рисунке 5, скорректированное УЭС, рассчитанное по формуле (10), в среднем составляет 6,45 Ω·m, варьирует в сравнительно небольших пределах и практически полностью совпадает с таковым для исследованной концентрации хлорида калия – 6,10 Ω·m [22] (в пределах ошибки эксперимента).

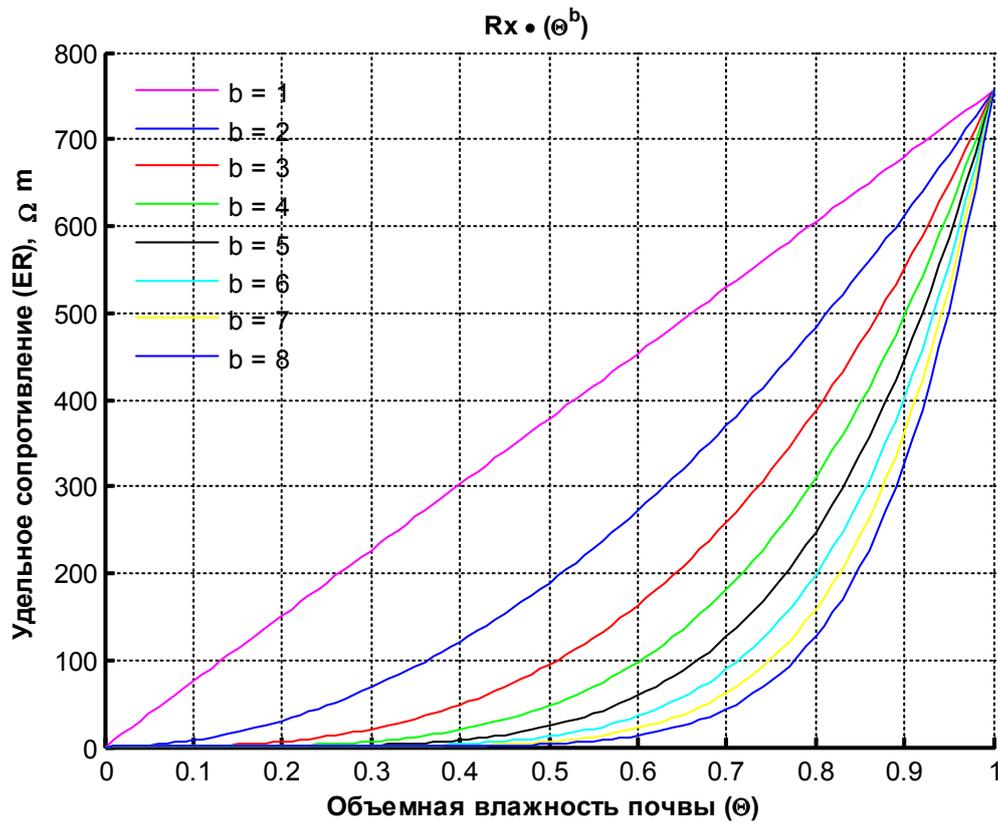
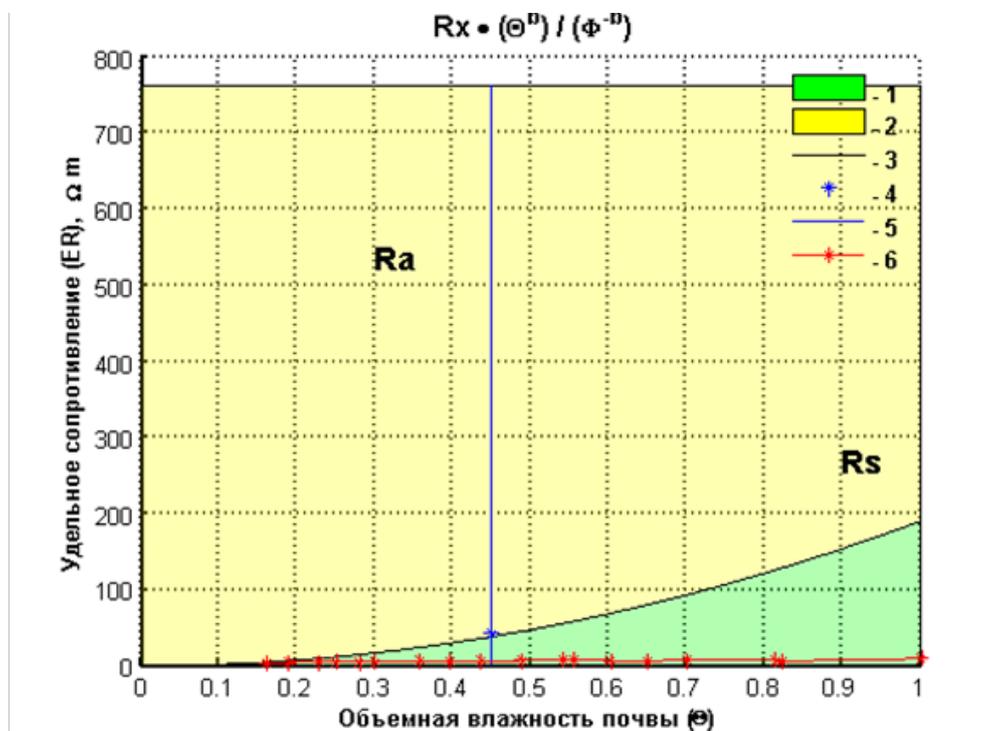


Рисунок 4. – Теоретические зависимости между объемным содержанием воды и удельным электрическим сопротивлением почвы.  $R_x = 800$



Обозначения:  $b = 2$ ;  $R_x = 760$ ;  $\phi = 0,5$ ; \* – скорректированное значение УЭС для почвы; -\*- – скорректированные данные из работы [21], см. рисунок 4  
 Рисунок 5. – Связь между объемным содержанием воды и скорректированным УЭС в лабораторном эксперименте [21] и почве в сосняке черничном

Для подтверждения наблюдаемого нами явления было проведено определение УЭС и объемной влажности почвы в сосняке черничном заболоченном весной, в период максимального увлажнения почвы ( $\Theta = 0,97-0,98$ ), и летом, когда объемная влажность почвы снизилась до 0,45. Были получены значения УЭС – 42 и 756  $\Omega \cdot m$  соответственно. Подстановка полученных летом значений в уравнение при  $\Phi = 0,5$  и  $b = 2$ :  $R_x \cdot \Theta^b / \Phi^b = 756 \cdot 0,45^2 / 0,5^2$  дала значение УЭС – 38,5  $\Omega \cdot m$ , что является достаточно близким к значению УЭС, полученному весной – 42  $\Omega \cdot m$  (рисунок 5), в период максимального увлажнения почвы. Ожидать полного совпадения значений, полученных в полевых условиях, не приходится в силу высокой гетерогенности природной среды.

На рисунке 5 выделены две области  $R_a$  и  $R_s$ , которые означают соответственно удельное электрическое сопротивление, обусловленное поверхностной проводимостью частиц почвы вследствие вытеснения из пор почвы почвенного раствора воздухом (изолятор) –  $R_a$ , и удельное электрическое сопротивление, обусловленное заряженными частицами почвенного раствора в сочетании с поверхностной проводимостью частиц почвы, в области с порами, заполненными почвенным раствором, –  $R_s$ . Общее удельное электрическое сопротивление почвы ( $УЭС = ER$ ), таким образом, в самом общем виде может быть представлено в виде суммы:

$$ER = R_a + R_s \quad (12).$$

Дальнейшее усовершенствование уравнения 10 может быть достигнуто включением в его состав параметра, связанного с емкостью катионного обмена почвы – ЕКО (Q) [23–26].

$$ER = R_x \cdot \Theta^b / \Phi^b + R_x \cdot \Theta^b / Q^b \quad (13).$$

Поскольку ЕКО в основном определяется содержанием в почве органического вещества, в частности гумуса (A) и глинистых частиц (G) [27, 28], то УЭС Q может быть представлено как сумма их УЭС. В конечном итоге мы получаем уравнение следующего вида:

$$ER = R_x \cdot \Theta^b / \Phi^b + R_x \cdot \Theta^b / A^b + R_x \cdot \Theta^b / G^b, \quad (14)$$

где  $b$  – коэффициент (степень функции) = 1,5–2,3,

$R_x$  – найденное значение УЭС при объемной влажности почвы ( $\Theta$ ) в пределах 0–1,

$\Phi$  – пористость почвы в пределах 0–1,

A – органическое вещество почвы в пределах 0–1,

G – содержание глины также в пределах 0–1,

ER = УЭС ( $\Omega \cdot m$ ).

Игнорируя содержание в почве органического вещества и глинистых частиц по электропроводности (сопротивлению), мы получаем несколько завышенные данные для УЭС почвенного раствора.

УЭС почвы может быть пересчитано в TDS (total dissolved solids) с использованием уравнения (15) и поправочного коэффициента, принятого в Америке ( $tk = 0,5$ ), Европе ( $tk = 0,64$ ) или Австралии ( $tk = 0,71$ ):

$$TDS_{ppm} = (1/ER) \cdot 100000 \cdot tk \quad (15).$$

На рисунке 6 представлена упрощенная схема связи электропроводности почвы с основными факторами, ее определяющими, такими как влажность и содержание заряженных частиц. Согласно этой схеме, минимальная электропроводность свойственна пескам, в основном определяется концентрацией ионов почвенного раствора и напрямую зависит от увлажнения почвы. Обогащение почвы органическим веществом, с одной стороны, вплоть до образования торфянистых почв и торфяников, или же глинистыми частицами вплоть до образования тяжелых глин, с другой, сопровождается увеличением емкости катионного обмена и, соответственно, электропроводности.

Кроме того, предложенная схема (рисунок 6) позволяет характеризовать местобитание растений в координатах: органическое вещество почвы, ее глинистость и влажность.

Цветовые характеристики почвы довольно тесно связаны с содержанием глины и органического вещества, в частности гумуса [29–31]. Цветовые характеристики почвы достаточно просто определяются с использованием цветометрических датчиков, минуя традиционный химический анализ, и, подобно определению электропроводности, отличаются экспрессностью

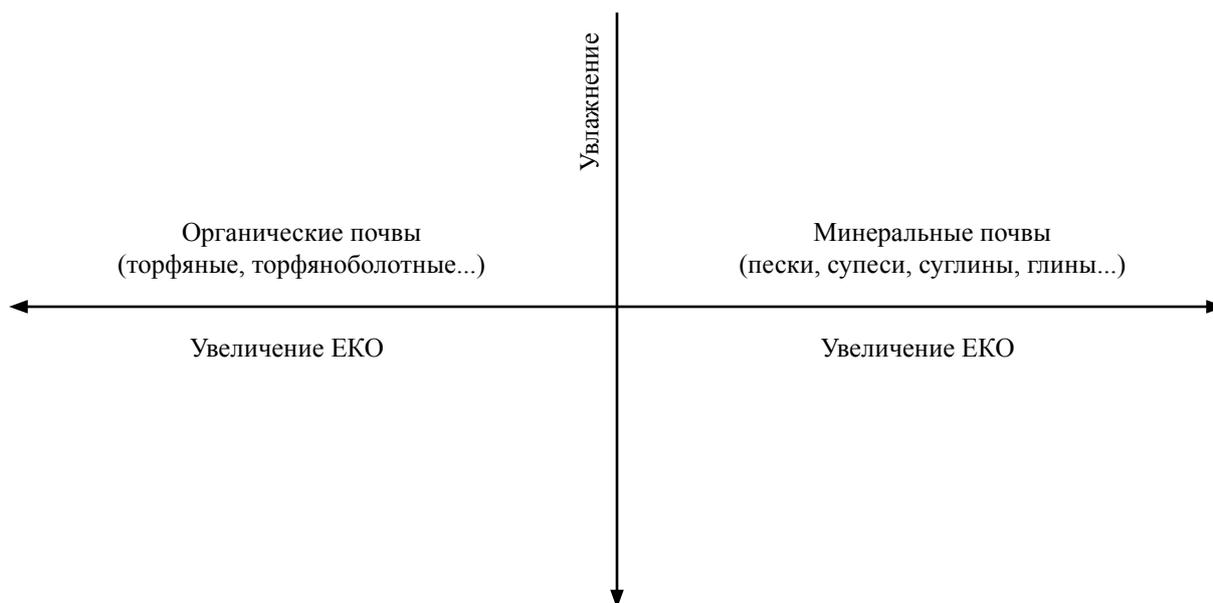


Рисунок 6. – Связь основных факторов электропроводности почв

и неинвазивностью. Все это позволяет создать устройство для определения трофности почвы, содержащее в себе датчики определения электропроводности, влажности и цветовых характеристик почвы. Разработка такого устройства, оснащенного соответствующими датчиками, и полевой методики в перспективе.

Таким образом, измерив УЭС почвы во время максимального насыщения почвы водой, как правило, это весной, мы получаем суррогатное значение трофности почвы, в то время как УЭС, определенное в том же месте в течение лета, в большей степени отражает вариации влажности почвы.

Предложенный нами подход позволяет разделить УЭС, обусловленную компонентами минерального питания растений, и УЭС, обусловленную колебаниями влажности почвы, и расширить временной интервал проведения работ такого плана.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Корректировка значений УЭС, измеренных в течение вегетационного периода посредством предложенного нами способа пересчета с учетом текущей объемной влажности почвы позволит получать более корректные данные о трофности почвы, оцениваемые по электропроводности (сопротивлению). Затраты времени на определение УЭС с помощью установки F. Wenner и объемной влажности почвы с

использованием емкостного датчика влажности малы, метод отличается неинвазивностью, экспрессностью и малой трудоемкостью.

Метод может использоваться для оценки трофности местообитаний дикорастущих и культивируемых лекарственных растений.

### **SUMMARY**

G. N. Buzuk  
DETERMINATION  
OF SOIL TROPHICITY BY  
ELECTROPHYSICAL METHOD.  
MESSAGE 3. ADJUSTMENT  
OF HUMIDITY INFLUENCE

The aim of this work was to develop a way to adjust the effect of soil humidity on the determination of specific electrical resistance (SER). This goal is achieved by the fact that measuring is made using a capacitive sensor of volumetric soil humidity simultaneously with the measurement of SER using a 4-electrode F.F. Wenner array. Based on the analysis of literary and own data equations for adjusting SER against the background of different volumetric humidity and soil porosity are proposed. Further refinement of SER measurement results can be achieved by including in the equation the parameters related to the cation-exchange capacity (CAC) of the soil, namely the content of organic matter and clay particles. It is suggested that it is possible to determine expressly the latter using color-gauge (RGB) sensors.

Keywords: geophysical methods, electrophysics of soils, F. Wenner array.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma, P. V. Environmental and engineering geophysics / P. V. Sharma. – Cambridge: Cambridge university press, 1997. – 475 p.
2. Тен, К. Н. Альтернативная электроразведка: теория, методика и практика / К. Н. Тен. – Москва, 2008. – 112 с.
3. Reynolds, J. M. An introduction to applied and environmental geophysics / J. M. Reynolds. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2011. – 796 p.
4. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. – Москва-Дмитров: Московский гос. ун-т, 2004. – 48 с.
5. Поздняков, А. И. Полевая электрофизика почв / А. И. Поздняков. – Москва: Наука / Интерпериодика, 2001. – 430 с.
6. Corwin, D. L. Past, present, and future trends of soil electrical conductivity measurement using geophysical methods / D. L. Corwin // Handbook of Agricultural Geophysics / ed.: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – New York: CRC Press, 2008. – P. 17–44.
7. Поздняков, А. И. Электрофизические методы исследования почв (методическое пособие для практики по физике почв) / А. И. Поздняков. – Москва: Московский гос. ун-т, 2009. – 38 с.
8. Edwards, L. S. A modified pseudosection for resistivity and IP / L. S. Edwards // Geophysics. – 1977. – Vol. 42, N 5. – P. 1020–1036.
9. Corwin, D. L. Laboratory and field measurements / D. L. Corwin, S. M. Lesch, D. B. Lobell // Agricultural Salinity Assessment and Management / ed.: W. W. Wallender, K. K. Tanji. – Reston: American Society of Civil Engineers, 2012. – P. 295–341.
10. Sophocleous, M. Electrical resistivity sensing methods and implications / M. Sophocleous // Electrical Resistivity and Conductivity / ed. A. E. Shahat. – London: InTech Open, 2017. – Chap. 2.
11. Characterization of low-cost capacitive soil moisture sensors for IoT networks / P. Placidi [et al.] // Sensors (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 20, N 12. – P. 3585.
12. Calibration of capacitive soil moisture sensor (sku: Sen0193) / Radi [et al.] // 4th International Conference on Science and Technology (ICST), Yogyakarta, Indonesia, 7–8 aug. 2018 y.: proc. – Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 2018. – P. 1–6.
13. Sakaki, T. A simple method for calibrating dielectric soil moisture sensors: Laboratory validation in sands / T. Sakaki, A. Limsuwat, T. H. Illangasekare // Vadose Zone J. – 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 526–531.
14. Qu, J. S. The capacitive soil moisture sensor research / J. S. Qu, J. Fan, D. C. Huang // Appl. Mechanics and Materials. – 2014. – Vol. 584–586. – P. 2142–2149.
15. Laboratory calibration and performance evaluation of low-cost capacitive and very low-cost resistive soil moisture sensors / S. Adla [et al.] // Sensors (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 20, N 2. – P. 363.
16. Смагин, А. В. Газовая фаза почв / А. В. Смагин. – Москва: Изд-во Московского ун-та, 2005. – 301 с.
17. Почвенно-биогеоценотические исследования в лесных биогеоценозах / Л. О. Карпачевский [и др.]. – Москва: Изд-во Московского ун-та, 1980. – 160 с.
18. Ковда, В. А. Основы учения о почвах. Кн. 1 / В. А. Ковда. – Москва: Наука, 1973. – 324 с.
19. Electrical resistivity survey in soil science: a review / A. Samouëlian [et al.] // Soil and Tillage research. – 2005. – Vol. 83, N 2. – P. 173–193.
20. McCarter, W. J. The electrical resistivity characteristics of compacted clays / W. J. McCarter // Geotechnique. – 1984. – Vol. 34, N 2. – P. 263–267.
21. Laboratory evaluation of soil geotechnical properties via electrical conductivity / F. Zohra-Hadjadj [et al.] // Rev. Fac. de Ingeniería Univ. de Antioquia. – 2019. – N 90. – P. 101–112.
22. Applications of electrical resistivity surveys in solving selected geotechnical and environmental problems / M. Lech [et al.] // Appl. Sciences. – 2020. – Vol. 10, N 7. – P. 2263.
23. Using the Modified Resistivity–Porosity Cross Plot Method to Identify Formation Fluid Types in Tight Sandstone with Variable Water Salinity / Y. Yang [et al.] // Energies. – 2021. – Vol. 14, N 19. – P. 2–14.
24. Oraby, M. A non-Archie water saturation method for conventional reservoirs based on generalization of Passey TOC model for unconventional reservoirs / M. Oraby // J. of Petroleum Exploration and Production Technology. – 2020. – Vol. 10, N 8. – P. 3295–3308.
25. Mohamad, A. M. Determination techniques of Archie's parameters: a, m and n in heterogeneous reservoirs / A. M. Mohamad, G. M Hamada // J. of Geophysics and Engineering. – 2017. – Vol. 14, N 6. – P. 1358–1367.
26. Effects of clay fraction and pore water conductivity on electrical conductivity of sandkaolinite mixed soils / H. Choo [et al.] // J. of Petroleum Science and Engineering. – 2016. – Vol. 147. – P. 735–745.
27. Поздняков, А. И. Зависимости удельного электрического сопротивления от некоторых свойств антропогенно-преобразованных легких почв агроландшафтов гумидной

зоны / А. И. Поздняков, П. И. Елисеев // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2012. – № 10. – С. 98–104.

28. Поздняков, А. И. Электрофизический подход к оценке некоторых элементов окультуренности и плодородия легких почв гумидной зоны / А. И. Поздняков, П. И. Елисеев, Л. А. Поздняков // Почвоведение. – 2015. – № 7. – С. 832–842.

29. Отражательная способность почвы в видимой и ближней инфракрасных областях оптического излучения / А. М. Егоров [и др.] // Перспективы науки. – 2018. – № 4. – С. 13–21.

30. Караванова, Е. И. Оптические свойства почв и их природа / Е. И. Караванова. – Москва: Изд-во Московского ун-та, 2003. – 153 с.

31. Спектрофотометрический способ определения содержания гумуса в агродерново-подзолистых почвах / С. В. Дробыш [и др.] // Почвоведение и агрохимия. – 2013. – № 2. – С. 64–75.

### REFERENCES

1. Sharma PV. Environmental and engineering geophysics. Cambridge, Great Britain: Cambridge university press; 1997. 475 p

2. Ten KN. Alternative electrical exploration: teoriia, metodika i praktika. Moskva, RF; 2008. 112 s. (In Russ.)

3. Reynolds JM. An introduction to applied and environmental geophysics. 2nd ed. Chichester, Great Britain: John Wiley & Sons; 2011. 796 p

4. Pozdniakov AI, Pozdniakova AD. Electrophysics of soils. Moskva–Dmitrov, RF: Moskovskii gos un-t; 2004. 48 s. (In Russ.)

5. Pozdniakov AI. Field electrophysics of soils. Moskva, RF: Nauka/Interperiodika; 2001. 430 s. (In Russ.)

6. Corwin DL. Past, present, and future trends of soil electrical conductivity measurement using geophysical methods. In: Allred BJ, Daniels JJ, Ehsani MR, editors. Handbook of Agricultural Geophysics. New York, USA: CRC Press; 2008. p. 17-44

7. Pozdniakov AI. Electrophysical methods of soil research (methodological guide for practice in soil physics). Moskva, RF: Moskovskii gos un-t; 2009. 38 s. (In Russ.)

8. Edwards LS. A modified pseudosection for resistivity and IP. Geophysics. 1977;42(5):1020–36. doi: 10.1190/1.1440762

9. Corwin DL, Lesch SM, Lobell DB. Laboratory and field measurements. In: Wallender WW, Tanji KK, editors. Agricultural Salinity Assessment and Management. Reston, USA: American Society of Civil Engineers; 2012. p. 295–341

10. Sophocleous M. Electrical resistivity sensing methods and implications. In: Shahat AE, editor. Electrical Resistivity and Conductivity.

London, United Kingdom: InTech Open; 2017. Chapter 2

11. Placidi P, Gasperini L, Grassi A, Cecconi M, Scorzoni A. Characterization of low-cost capacitive soil moisture sensors for IoT networks. Sensors (Basel). 2020;20(12):3585. doi: 10.3390/s20123585

12. Radi, Murtiningrum, Ngadisih, Muzdrikah FS, Nuha MS, Rizqi FA. Calibration of capacitive soil moisture sensor (sku: Sen0193). In: 4th International Conference on Science and Technology (ICST). Proceedings; 2018 Aug 7-8; Yogyakarta, Indonesia. Yogyakarta, Indonesia: Universitas Gadjah Mada; 2018. p. 1–6

13. Sakaki T, Limsuwat A, Illangasekare TH. A simple method for calibrating dielectric soil moisture sensors: Laboratory validation in sands. Vadose Zone J. 2011;10(2):526–31. doi: 10.2136/vzj2010.0036

14. Qu JS, Fan J, Huang DC. The capacitive soil moisture sensor research. Appl Mechanics and Materials. 2014;584-586:2142–49. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMM.584-586.2142

15. Adla S, Rai NK, Karumanchi SH, Tripathi S, Disse M, Pande S. Laboratory calibration and performance evaluation of low-cost capacitive and very low-cost resistive soil moisture sensors. Sensors (Basel). 2020;20(2):363. doi: 10.3390/s20020363

16. Smagin AV. Soil gas phase. Moskva, RF: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2005. 301 s. (In Russ.)

17. Karpachevskii LO, Voronin AD, Dmitriev EA, Stroganova MN, Shoba SA. Soil-biogeocenotic studies in forest biogeocenoses. Moskva, RF: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1980. 160 s. (In Russ.)

18. Kovda VA. Fundamentals of the doctrine of soils. Kniga 1. Moskva, RF: Nauka; 1973. 324 s. (In Russ.)

19. Samouëlian A, Cousin I, Tabbagh A, Bruand A, Richard G. Electrical resistivity survey in soil science: a review. Soil Tillage Res. 2005;83(2):173–93. doi: 10.1016/j.still.2004.10.004

20. McCarter WJ. The electrical resistivity characteristics of compacted clays. Geotechnique. 1984; 34(2):263–7. doi: 10.1680/geot.1984.34.2.263

21. Zohra-Hadjadj F, Laredj N, Maliki M, Missoum H, Bendari K. Laboratory evaluation of soil geotechnical properties via electrical conductivity. Revista Facultad de Ingeniería. 2019;(90):101–12. doi: 10.17533/udea.redin.n90a11

22. Lech M, Skutnik Z, Bajda M, Markowska-Lech K. Applications of electrical resistivity surveys in solving selected geotechnical and environmental problems. Appl Sci. 2020;10(7):2263. doi: 10.3390/app10072263

23. Yang Y, Li K, Wang Y, Deng H, He J,

Xiang Z et al. Using the Modified Resistivity–Porosity Cross Plot Method to Identify Formation Fluid Types in Tight Sandstone with Variable Water Salinity. *Energies*. 2021;14(19):2–14. doi: 10.3390/en14196335

24. Oraby M. A non-Archie water saturation method for conventional reservoirs based on generalization of Passey TOC model for unconventional reservoirs. *J Pet Explor Prod Technol*. 2020;10(8):3295–308. doi: 10.1007/s13202-020-00945-x

25. Mohamad AM, Hamada GM. Determination techniques of Archie's parameters: a, m and n in heterogeneous reservoirs. *J of Geophysics and Engineering*. 2017;14(6):1358–67. doi: 10.1088/1742-2140/aa805c

26. Choo H, Song J, Lee W, Lee C. Effects of clay fraction and pore water conductivity on electrical conductivity of sand-kaolinite mixed soils. *J Pet Sci Eng*. 2016;147:735–45. doi: 10.1016/j.petrol.2016.10.009

27. Pozdniakov AI, Eliseev PI. Dependences of electrical resistivity on some properties of anthropogenically transformed light soils in agricultural landscapes of the humid zone. *Vestn Orenburgskogo gos un-ta*. 2012;(10):98–104. (In Russ.)

28. Pozdniakov AI, Eliseev PI, Pozdniakov LA. Electrophysical Approach to Evaluation of Some Elements of Cultivation and Fertility of Light Soils in the Humid Zone. *Pochvovedenie*. 2015;(7):832–42. doi: 10.7868/S0032180X15050068. (In Russ.)

29. Egorov AM, Sudnik IuA, Gordeev AS, Pridorogin MV, Badin AE. Reflectivity of the soil in the visible and near infrared regions of optical radiation. *Perspektivy nauki*. 2018;(4):13–21. (In Russ.)

30. Karavanova EI. Optical properties of soils and their nature. Moskva, RF: Izd-vo Moskovskogo un-ta; 2003. 153 s. (In Russ.)

31. Drobysh SV, Tsytron GS, Matychenkova OV, Bubnova TV. Spectrophotometric method for determining the content of humus in agro-soddy-podzolic soils. *Pochvovedenie i agrokhimiia*. 2013;(2):64–75. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

г. Витебск, Республика Беларусь,  
тел.: +375-29-715-08-38,  
e-mail: buzukg@mail.ru,  
профессор, доктор фармацевтических наук,  
Бузук Г.Н.

Поступила 16.12.2021 г.

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.322:615.012

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.85>

И. А. Савков, О. М. Хишова

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

*В работе представлена фармацевтическая разработка состава и технологии получения лекарственных средств на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной. При разработке состава и технологии таблеток и твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной предложено получать таблеточную и порошковую массу с применением влажного гранулирования и прямым прессованием. Для разработки состава таблеток и твердых капсул с применением влажного гранулирования использовали метод математического планирования эксперимента: латинский квадрат  $3 \times 3$ . Изучили влияние следующих факторов на качество получаемых таблеток и содержимого твердых капсул: разрыхляющие вещества, наполнители, концентрация раствора связывающего вещества. В качестве параметров оптимизации использовали время распадаемости таблеток и прочность таблеток на сжатие, а также оценивали сыпучесть порошковой массы для твердых капсул. Установили значимое влияние на распадаемость таблеток факторов А и В (природа наполнителя и разрыхляющего вещества). С помощью множественного рангового критерия Дункана предложены ряды предпочтения внутри этих факторов. На прочность на сжатие таблеток не оказывал влияния ни один из изученных факторов. На основании проведенных исследований предложен состав таблеток и содержимого твердых капсул с применением влажного гранулирования.*

*Проведена разработка состава и технологии получения таблеток и содержимого твердых капсул прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования соответственно. В качестве вспомогательных веществ для осуществления прямого прессования предложено применять микрокристаллическую целлюлозу, лактозу моногидрат и кремния оксид, которые улучшают технологические характеристики таблеточной и порошковой массы и позволяют получать таблетки и содержимое твердых капсул прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования. Это, в свою очередь, способствует повышению микробиологической чистоты таблеток и содержимого твердых капсул и повышает производительность труда при их производстве.*

*Для повышения стабильности таблеток на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной предложено водорастворимое пленочное покрытие.*

**Ключевые слова:** малина, сухой экстракт, таблетки, твердые капсулы, влажное гранулирование, прямое прессование, водорастворимая пленочная оболочка.

### ВВЕДЕНИЕ

Важными этапами при выполнении фармацевтической разработки являются разработка состава, выбор лекарственной формы и технологии ее получения. При разработке состава необходимо учитывать физико-химические, биологические

свойства активной фармацевтической субстанции и ее совместимость со вспомогательными веществами, а также вид лекарственной формы, в которой она будет использоваться [1].

Применение сухих экстрактов в качестве фармацевтических субстанций в составе таблеток, покрытых оболочкой,

и капсул предохраняет их от воздействия факторов окружающей среды, таких как влажность и свет, и тем самым способствует повышению их стабильности.

На сегодняшний день таблетки получают путем непосредственного прессования определенного объема отдельных частиц (смешивание активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами и их непосредственное прессование) или агрегатов частиц (после смешивания активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ проводится их гранулирование, а затем прессование).

Прямое прессование имеет ряд существенных преимуществ перед прессованием с применением гранулирования. Это повышение производительности труда при производстве таблеток, сокращение площадей для осуществления технологического процесса и ряда технологических операций при получении таблеточной массы. Важным преимуществом прямого прессования является повышение микробиологической стабильности получаемых таблеток по сравнению с применением влажного гранулирования, поскольку в этом случае устраняется влияние таких факторов, как влажность и температура. Основным недостатком прямого прессования является использование высокого давления прессования, что, в свою очередь, может повлиять на биологическую доступность активной фармацевтической субстанции. Поэтому при разработке состава и технологии получения таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной нами рассматривалась возможность получения таблеточной массы с применением влажного гранулирования и прямым прессованием.

Целью данных исследований являлась фармацевтическая разработка состава и технологии получения таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве активной фармацевтической субстанции использовали сухой экстракт листьев малины обыкновенной, полученный на кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом

ФПК и ПК способом реперколяции с законченным циклом при соотношении сырья и извлечения 1:1 [2]. Сухой экстракт листьев малины обыкновенной стандартизован по показателям: описание, подлинность, количественное определение действующих веществ (дубильных веществ), потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка, срок годности. По всем определяемым показателям сухой экстракт листьев малины обыкновенной соответствовал требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) [3].

Таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной получали с применением влажного гранулирования и прямым прессованием.

Для разработки состава таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением влажного гранулирования использовали метод математического планирования эксперимента: латинский квадрат 3×3. Было изучено влияние следующих факторов на качество таблеток и содержимого твердых капсул:

### **А – разрыхляющие вещества:**

- a<sub>1</sub> – крахмал картофельный,
- a<sub>2</sub> – приможел,
- a<sub>3</sub> – желатин фармацевтический;

### **В – наполнители:**

- b<sub>1</sub> – микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ),
- b<sub>2</sub> – лактоза моногидрат,
- b<sub>3</sub> – кремния оксид;

### **С – концентрация раствора связывающего вещества:**

- c<sub>1</sub> – раствор крахмала 4%,
- c<sub>2</sub> – раствор крахмала 5%,
- c<sub>3</sub> – раствор крахмала 6%.

Для получения таблеточной и порошковой массы смешивали сухой экстракт листьев малины обыкновенной с наполнителями и разрыхляющими веществами. При увлажнении смеси сухого экстракта листьев малины обыкновенной с наполнителем и разрыхляющим веществом добавляли достаточное количество раствора связывающего вещества. Затем увлажненную массу протирали через сито с размером отверстий 3 мм, далее массу высушивали в сушильном шкафу при температуре 40–50 °С, протирали через сито с размером отверстий

2 мм. Полученные гранулы опудривали магния стеаратом и прессовали при давлении 120 МПа на ручном гидравлическом прессе, диаметр матрицы – 10 мм, или проводили инкапсуляцию в твердые желатиновые капсулы. Масса одной таблетки без оболочки составила 355 мг, масса содержимого твердой желатиновой капсулы – 355 мг.

В качестве параметров оптимизации использовали время распадаемости табле-

ток и прочность таблеток на сжатие, а также оценивали сыпучесть порошковой массы для твердых капсул. Для оценки влияния изучаемых факторов на качество таблеток использовали дисперсионный анализ.

Для разработки состава и технологии получения таблеток прямым прессованием и содержимого твердых капсул без увлажнения и гранулирования были исследованы составы, представленные в таблице 1.

Таблица 1. – Составы лекарственного средства для получения таблеток и содержимого твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной прямым прессованием и без увлажнения и гранулирования

Наименование компонентов	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Сухой экстракт листьев малины обыкновенной, мг	200	200	200
Лактоза моногидрат, мг	–	100	–
Микрокристаллическая целлюлоза, мг	100	–	–
Кремния оксид, мг	–	–	100
Крахмал картофельный, мг	50	50	50
Магния стеарат, мг	5	5	5

Для получения таблеточной и порошковой массы сухой экстракт листьев малины обыкновенной смешивали со вспомогательными веществами, входящими в состав предложенных прописей (таблица 1), в течение не менее 15 мин. Полученную порошковую и таблеточную массу опудривали магния стеаратом. Из таблеточной массы прямым прессованием получали ядра таблеток массой 355 мг (давление прессования 120 Мпа).

Для повышения стабильности и увеличения срока годности таблеток предложено водорастворимое пленочное покрытие. Полученные ядра таблеток обеспыливали и покрывали пленкообразующим раствором, содержащим метилцеллюлозу водорастворимую и твин-80 способом погружения в раствор пленкообразующего вещества.

Порошковую массу инкапсулировали в твердые желатиновые капсулы, масса содержимого твердых капсул составила 355 мг. Для выбора состава таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной прямым прессованием проводили испытания: «Прочность на сжатие», «Распадаемость» таблеток и оценивали сыпучесть полученной порошковой массы для твердых капсул.

Стандартизацию полученных таблеток,

покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и порошка в твердых капсулах сухого экстракта листьев малины обыкновенной проводили по показателям качества: описание, количественное определение действующих веществ (дубильных веществ), распадаемость, средняя масса, однородность массы. Содержание дубильных веществ в таблетках и твердых капсулах на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной определяли перманганатометрическим титрованием [2].

При выборе упаковки таблеток, покрытых оболочкой, и порошка в твердых капсулах учитывали свойство гигроскопичности сухих экстрактов. Контейнеры для хранения лекарственных форм на основе сухих экстрактов должны быть плотно закупоренными, предохранять активную фармацевтическую субстанцию (сухие экстракты) от воздействия влаги и быть светонепроницаемыми.

Срок годности разработанных таблеток, покрытых оболочкой, и порошка в твердых капсулах сухого экстракта листьев малины обыкновенной определяли при их хранении в естественных условиях, применимых ко II климатической зоне: температура хранения  $25 \pm 2$  °С, относительная влажность воздуха  $60 \pm 5\%$ . Долгосрочные испытания стабильности лекарственного средства проводили

каждые 3 месяца в течение первого года хранения и каждые 6 месяцев – в течение второго года [4]. При проведении испытания стабильности применяли установленные рекомендации и требования, исследовались характеристики таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, покрытых пленочной водорастворимой оболочкой, и твердых капсул, которые подвержены изменениям в процессе хранения и могут повлиять на их качество, безопасность и/или эффективность: «опи-

сание», «подлинность», «количественное определение», «распадаемость» таблеток и твердых капсул.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты дисперсионного анализа при разработке состава таблеток и содержимого твердых капсул на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением влажного гранулирования представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. – Результаты дисперсионного анализа (для распадаемости) таблеток на основе сухого экстракта листьев малины

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F <sub>эксп</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	3959372,22	2	1979686,11	65,80	19,2
Фактор В	1251656,22	2	625828,11	20,80	19,2
Фактор С	72226,89	2	36113,44	1,20	19,2
Остаток	60171,56	2	30085,78		
Общая сумма	5343426,89	8			

Таблица 3. – Результаты дисперсионного анализа (для прочности на сжатие) таблеток на основе сухого экстракта листьев малины

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F <sub>эксп</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	625828,11	2	517,31	0,90	19,2
Фактор В	36113,44	2	1540,62	2,68	19,2
Фактор С	30085,78	2	144,43	0,25	19,2
Остаток	1,20	2	574,85		
Общая сумма	692028,53	8			

Из таблицы 2 видно, что на распадаемость таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной оказывали влияние факторы А и В ( $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$ ), а влияние фактора С следует признать незначительным ( $F_{\text{эксп}} < F_{\text{табл}}$ ).

После установления значимости линейного эффекта фактора А сравнивали влияние его уровней с помощью множественного рангового критерия Дункана. Было установлено, что по влиянию на распадаемость разрыхляющие вещества можно расположить в следующий ряд:  $a_3 < a_2 < a_1$ .

Внутри фактора А различие значимо между приможелом и желатином фармацевтическим, желатином фармацевтическим и крахмалом картофельным. Между крахмалом картофельным и приможелом различие незначимо.

После установления значимости ли-

нейного эффекта фактора В сравнивали влияние его уровней с помощью множественного рангового критерия Дункана. Было установлено, что по влиянию на распадаемость наполнители можно расположить в следующий ряд:  $b_3 < b_1 < b_2$ .

Внутри фактора В различие значимо между лактозой моногидратом и кремния оксидом, микрокристаллической целлюлозой и кремния оксидом. Между микрокристаллической целлюлозой и лактозы моногидратом различие незначимо.

Фактор С – концентрация раствора связывающего вещества (растворы крахмала картофельного 4, 5 и 6%) – не оказывал влияния на распадаемость и прочность таблеток на сжатие (таблицы 2, 3). Составы таблеток с применением раствора связывающего вещества крахмала картофельного в концентрации 4, 5 и 6% по испытаниям «Распадаемость» и «Проч-

ность таблеток на сжатие» соответствовали требованиям ГФ РБ. Следовательно, для увлажнения таблеточной и порошковой массы при получении таблеток и содержимого твердых капсул можно использовать растворы крахмала всех изученных концентраций, то есть от 4 до 6%.

Гранулированная порошковая масса, полученная с применением раствора крахмала в концентрации 4, 5 и 6%, обладала хорошей сыпучестью, что позволяет провести ее инкапсулирование.

На основании полученных данных можно предложить следующий состав таблеток и содержимого твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной с применением гранулирования:

сухого экстракта листьев малины обыкновенной 200 мг,

лактозы моногидрата 100 мг,

крахмала картофельного 50 мг,

магния стеарата 5 мг.

Разработана технология получения лекарственного средства в твердой лекарственной форме: таблетки, покрытые водорастворимой пленочной оболочкой, и твердые капсулы, содержащие сухой экстракт листьев малины обыкновенной и вспомогательные вещества, полученные

прямым прессованием (таблетки) и без увлажнения и гранулирования содержимого (капсулы).

В качестве вспомогательных веществ в состав таблеточной и порошковой массы входят лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал картофельный, кремния оксид, магния стеарат, а также твин-80 и метилцеллюлоза водорастворимая для получения водорастворимого пленочного покрытия таблеток.

Данные составы доступны и просты в изготовлении. Использование лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, крахмала картофельного, кремния оксида обеспечивает такие необходимые технологические характеристики состава при получении таблеток и порошков, как сыпучесть и прессуемость. При этом микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидрат, кремний оксид позволяют получить таблетки методом прямого прессования, что обеспечивает их микробиологическую чистоту и повышает производительность труда при их получении. Результаты испытаний прочности на сжатие, распадаемости таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты испытаний таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, полученных прямым прессованием

№ состава	Испытания	
	Прочность на сжатие, Н	Распадаемость, мин
Состав 1	91,42 ± 14,98	10,00 ± 0,85
Состав 2	35,33 ± 2,66	8,68 ± 0,38
Состав 3	56,39 ± 8,58	9,62 ± 0,45

По изученным показателям (прочность на сжатие и распадаемость) разработанные составы таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, получаемых прямым прессованием, соответствовали требованиям ГФ РБ (таблица 4). Порошковая масса содержимого твердых капсул, полученная по предложенным составам без увлажнения и гранулирования, обладала хорошей сыпучестью, что позволяет провести ее инкапсулирование в твердые желатиновые капсулы.

Для дальнейших исследований нами выбран состав 1, в котором в качестве наполнителя используется микрокристаллическая целлюлоза (таблица 1). Микрокристаллическая целлюлоза широко при-

меняется в качестве сухого связывающего вещества для осуществления прямого прессования таблеточной массы, так как в ее присутствии обеспечивается необходимая прочность и распадаемость таблеток (таблица 4).

Для сохранения стабильности лекарственного средства помещают в твердую желатиновую оболочку или покрывают прозрачной метилцеллюлозной оболочкой. Средняя масса таблетки, покрытой водорастворимой пленочной оболочкой, составила 365 мг.

Показатели качества разработанного лекарственного средства в форме таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул пред-

ставлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

По исследованным показателям качества (описание, содержание дубильных веществ, средняя масса таблетки, однородность массы единичных таблеток, однородность массы содержимого твердых капсул, распадаемость таблеток и кап-

сул, упаковка, срок годности) таблетки, покрытые водорастворимой пленочной оболочкой, и твердые капсулы на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной соответствовали требованиям ГФ РБ и разработанным спецификациям на готовое лекарственное средство [3].

Таблица 5. – Показатели качества таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Показатели	Нормы (допустимые пределы)
Описание	По внешнему виду таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной темно-коричневого цвета, без запаха, покрыты водорастворимой пленочной оболочкой на основе метилцеллюлозы.
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, мг	41,10 ± 0,40
Распадаемость, мин	15,35 ± 1,48
Средняя масса таблетки, мг	365 ± 5%
Однородность массы	Отклонение в массе отдельных таблеток от средней массы должно быть не более ± 5% для 18 из 20 таблеток и не более ± 10% для 2 из 20 таблеток.
Упаковка	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) по 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ТУ 1811-002-45094918-97.
Срок годности	2 года

Таблица 6. – Показатели качества твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Показатели	Нормы (допустимые пределы)
Описание	По внешнему виду содержимое твердых капсул сухого экстракта листьев малины обыкновенной светло-коричневого цвета, однородное.
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, мг	40,07 ± 1,48
Средняя масса содержимого, мг	355 ± 7,5%
Однородность массы содержимого капсул	Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы содержимого капсул не должно превышать ± 7,5% для 18 из 20 капсул и не более ± 15% для 2 из 20 капсул.
Распадаемость, мин	12,32 ± 0,48
Упаковка	По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) по 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ТУ 1811-002-45094918-97.
Срок годности	2 года

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны составы и технология получения лекарственного средства на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной в виде таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой,

и твердых капсул. Ядра таблеток предложено получать способом прямого прессования, содержимое твердых капсул получали без увлажнения и гранулирования. Это достигается путем использования специальных вспомогательных веществ: лактозы моногидрата, микрокристалли-

ческой целлюлозы, кремния оксида, которые обеспечивают соответствующие технологические характеристики таблеточной и порошковой массы – сыпучесть и прессуемость.

Разработанные лекарственные средства на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной в виде таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой, и твердых капсул имеют возможность точного подбора дозы, характеризуются простотой производственного процесса, а также портативностью и удобством применения, являются стабильными в процессе хранения и применения, надежно стандартизованы.

### **SUMMARY**

I. A. Savkov, O. M. Khishova  
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT  
OF THE COMPOSITION AND  
TECHNOLOGY FOR PRODUCING  
MEDICINES BASED ON RED  
RASPBERRY LEAVES DRY EXTRACT

The paper presents pharmaceutical development of the composition and technology for producing medicines based on a red raspberry leaves dry extract. When developing the composition and technology of tablets and hard capsules based on a red raspberry leaves dry extract it was proposed to produce tableted and powder mass using wet granulation and direct compression. To develop the composition of tablets and hard capsules using wet granulation the method of mathematical planning of the experiment was used: Latin square 3x3. The influence of the following factors on the quality of the obtained tablets and the contents of hard capsules was studied: disintegrating agents, excipients, concentration of binder solution. Disintegration time and compressive strength of tablets were used as optimization parameters and flowability of the powder mass for hard capsules was also evaluated. Significant effect on tablets disintegration of factors A and B (the nature of the excipient and the disintegrant) was stated. Duncan's multiple rank test was used to propose preference series within these factors. Compressive strength of tablets was not influenced by any factors studied. Based on the studies carried out the composition of the tablets and the contents of hard capsules with the use of wet granulation was proposed.

The development of the composition and technology for obtaining tablets and the contents of hard capsules by direct compression and without wetting and granulation, respectively was made. It is proposed to use microcrystalline cellulose, lactose monohydrate and silicon oxide as additives to make direct compression which will improve technological characteristics of the tablet and powder mass and make it possible to produce tablets and the contents of hard capsules by direct compression and without wetting and granulation. This, in turn, will contribute to an increase in the microbiological purity of the tablets and the contents of hard capsules and increase labor productivity during their production.

To increase the stability of tablets based on dry extract of red raspberry leaves water-soluble film coating is proposed.

Keywords: raspberry, dry extract, tablets, hard capsules, wet granulation, direct compression, water-soluble film shell.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство: ТКП 022-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 58 с.
2. Савков, И. А. Технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 59–64.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.
4. Производство лекарственных средств. Испытания стабильности: ТКП 431-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 72 с.

### **REFERENCES**

1. Manufacturing of medicines. The procedure for the development and launch of medicinal products for production: ТКР 022-2012. Vved2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 58 s. (In Russ.)

2. Savkov IA, Khishova OM. Technology of obtaining dry extract of common raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2020;(4):59–64. (In Russ.)

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

4. Manufacturing of medicines. Stability tests: ТКР 431-2012 (02041). Vved 2013 Mart

1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-vazdravookhraneniia RespBelarus'; 2012. 72 s. (In Russ.)

***Адрес для корреспонденции:***

*210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра промышленной технологии  
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,  
Савков И. А.*

*Поступила 20.12.2021 г.*

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.322:615.454

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.93>**Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский**

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ГЕЛЕЙ НА ИХ ОСНОВЕ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Целью данной работы было изучение фармакологической активности водных экстрактов воска, прополиса, живицы и гелей на их основе, полученных в лабораторных условиях. Методом двукратных разведений исследованы минимальная подавляющая и минимальная бактерицидная концентрации водных экстрактов воска, прополиса, живицы и изучено их комбинированное действие с хлоргексидина биглюконатом методом «шахматной доски». Также изучены антимикробная и местная противовоспалительная активности гелей на их основе. Установлено, что водные экстракты воска и живицы обладают слабым антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Гели на основе прополиса и воска обладают слабым антимикробным действием при концентрации 5%, гели на основе живицы имеют слабую антимикробную активность в концентрации 1% и среднюю антимикробную активность в концентрации 5%. Комбинации водных экстрактов с хлоргексидина биглюконатом не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Установлена высокая противовоспалительная активность гелей на основе водного экстракта прополиса.*

**Ключевые слова:** *местное противовоспалительное действие, антимикробная активность, прополис, живица, воск.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости инфекциями ротовой полости, в том числе заболеваниями периодонта (периодонтитом). Периодонтит является воспалением периодонта, вызванным условно-патологической микрофлорой полости рта. По статистике данные инфекционные заболевания являются одной из ведущих проблем в стоматологической практике [1, 2].

В наши дни ассортимент стоматологических лекарственных препаратов (ЛП) весьма обширен. Они выпускаются в различных лекарственных формах и применяются при лечении различных заболеваний полости рта. Примерно в 80% антимикробных стоматологических препаратов на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, выпускаемых в

мягкой лекарственной форме, в качестве действующих веществ используют комбинацию хлоргексидина биглюконата и метронидазола, к которым у некоторых пациентов наблюдается индивидуальная непереносимость. В связи с этим актуальным является поиск новых комбинаций для лечения периодонтита, в том числе комбинации со сложноконтентными продуктами природного происхождения [3–5].

Целью данной работы было изучение фармакологической активности водных экстрактов воска, прополиса, живицы и гелей на их основе.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектами исследования являлись водные экстракты воска, прополиса, живицы производства ОАО «Данко» и гели

на их основе, полученные в лабораторных условиях. В качестве гелеобразователя использовали гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). Для изготовления геля к воде очищенной добавляли водный экстракт воска, прополиса, живицы, затем

к полученному раствору по частям при перемешивании добавляли необходимое количество ГПМЦ. Оставляли набухать ГПМЦ, периодически перемешивая до полного растворения. Составы полученных гелей представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Исследуемые гели

Состав, №	Водный экстракт живицы 100 мг/мл, мл	Водный экстракт прополиса 100 мг/мл, мл	Водный экстракт воска 100 мг/мл, мл	Вода очищенная, мл	ГПМЦ, г
1	10	-	-	90	1,5
2	50	-	-	50	1,5
3	-	10	-	90	1,5
4	-	50	-	50	1,5
5	-	-	10	90	1,5
6	-	-	50	50	1,5
Основа	-	-	-	100	1,5

Для исследования антимикробной активности использовали следующие музейные штаммы: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК, мг/мл) водных экстрактов воска, прополиса и живицы проводили методом двукратных разведений в жидких средах Сабуро (*Candida albicans*) и Мюллер-Хинтон (*Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*) в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок. В одном планшете изучалась МПК исследуемых веществ по отношению к одному микроорганизму. Для этого во все лунки вносили 100 мкл питательной среды, затем в первую лунку каждого ряда внесли по 100 мкл исследуемого вещества. Последовательно переносили 100 мкл содержимого первой лунки во вторую, из второй в третью и так до двенадцатой, из двенадцатой лунки сливали 100 мкл. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл взвеси суточной бульонной культуры исследуемого микроорганизма с величиной посевной дозы  $10^9$  КОЕ/мл. Планшеты инкубировали при температуре 37 °С на протяжении 18–24 часов. Учет результатов проводили визуально по наличию или отсутствию роста микроорганизмов в среде (наличие мути), содержащей различные концентрации исследуемых веществ. МПК исследуемого вещества по отношению к исследуемому штамму определяли как концентрацию вещества

в последней ячейке, в которой наблюдалась задержка роста.

Минимальную бактерицидную концентрацию (МБК, мг/мл) определяли путем пересева содержимого из последних 2 ячеек, в которых наблюдали отсутствие роста, на агар, после которого проводили повторное термостатирование и инкубацию, отмечали наименьшую концентрацию вещества в ячейке, высеив из которой не показал признаков роста штаммов.

Определение МПК и МБК проводили в серии из 3 повторов в разные дни. В качестве МПК принимали наибольшую концентрацию, подавляющую рост, из трех повторов [6].

Определение антимикробной активности гелей на основе водных экстрактов воска, прополиса и живицы проводили методом диффузии в агар «колодцами» на двух слоях плотной питательной среды, разлитой в чашки Петри. Чашки Петри делили на 3 сектора. В нижнем слое использовали «голодную» среду, представляющую собой подложку объемом  $10,0 \pm 0,3$  мл, на которой строго горизонтально были установлены 3 тонкостенных цилиндра, по одному в каждый сектор, из нержавеющей стали диаметром 10 мм и высотой 10 мм. Вокруг цилиндров заливали верхний слой объемом  $15 \pm 0,5$  мл, содержащий в себе питательную агаризованную среду с соответствующей взвесью суточной культуры исследуемого микроорганизма. После застывания в цилиндры помещали испытуемое вещество объемом  $0,27 \pm 0,02$  мл. Чашки Петри подсушива-

ли при комнатной температуре в течение 30 минут и ставили в термостат на 18–24 часа [7].

Определение комбинированного антимикробного действия водных экстрактов воска, прополиса, живицы и хлоргексидина биглюконата изучали согласно методике «шахматной доски» [8]. Тестирование проводили в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок в формате «шахматной доски» (поле 8 на 8).

Приготовили растворы хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта (X) по 3–5 мл рабочих растворов с концентрацией 16×МПК. В качестве растворителя использовали питательную среду. В ряд лунок А1...А8 планшета 1 внесли по 100 мкл рабочего раствора X, в ряды лунок В1...В8 – Н1...Н8 внесли по 50 мкл питательной среды. С использованием 8-канального дозатора путем последовательного смешивания и переноса 50 мкл жидкости из ряда лунок А1...А8 до ряда G1...G8 приготовили двукратные серийно убывающие разведения X: 16×МПК (ряд А), 8×МПК (ряд В), 4×МПК (ряд С), 2×МПК (ряд D), 1×МПК (ряд E), 0,5×МПК (ряд F), 0,25×МПК (ряд G). Удалили 50 мкл жидкости из ряда лунок G1...G8. Лунки ряда Н не содержат водного экстракта (X).

В вертикальный ряд лунок А8...Н8 планшета 2 внесли по 120 мкл рабочего раствора Y, в вертикальные ряды лунок А1...Н1–А7...Н7 внесли по 60 мкл питательной среды. Планшет 2 использовали только как вспомогательный для приготовления серийных разведений Y. С использованием 8-канального дозатора путем последовательного смешивания и переноса 60 мкл жидкости из вертикального ряда лунок А8...Н8 до вертикального ряда А2...Н2 приготовили двукратные серийно убывающие разведения Y: 16×МПК (ряд 8), 8×МПК (ряд 7), 4×МПК (ряд 6), 2×МПК (ряд 5), 1×МПК (ряд 4), 0,5×МПК (ряд 3), 0,25×МПК (ряд 2). Удалили 60 мкл жидкости из ряда лунок А2...Н2. Лунки ряда 1 хлоргексидина биглюконата (Y) не содержат.

С использованием 8-канального дозатора перенесли по 50 мкл из 64 лунок (А1...Н8) планшета 2 в одноименные лунки планшета 1. В лунки А1...Н8 планшета 1 внесли по 100 мкл питательной среды, предварительно ино-

кулированной суспензией 0,5 МакФарланд исследуемого штамма (100 мкл суспензии 0,5 МакФарланд на 9,9 мл питательной среды, концентрация микробных клеток 10<sup>6</sup> КОЕ/мл). Общий объем в каждой из 64 лунок составит 200 мкл (50 мкл X + 50 мкл Y + 100 мкл питательной среды, содержащей 10<sup>6</sup> КОЕ/мл культуры исследуемого микроорганизма). Планшет помещали в герметичный пакет из полиэтилена для предотвращения высушивания. Инкубировали 18–24 ч при температуре 35 ± 2 °С. Учет результатов проводили при наличии достаточного роста исследуемой культуры в лунке, не содержащей X и Y (Н1). В лунках планшета в конечном итоге содержится водный экстракт и хлоргексидина биглюконат в диапазоне их концентраций от 0 до 4 МПК (рисунок 1).

Для учета результатов отмечали МПК<sub>X</sub> и МПК<sub>Y</sub>, МПК X в присутствии Y и МПК Y в присутствии X. Далее индекс фракционной подавляющей концентрации (ФПК) рассчитывали по формуле (1):

$$\Sigma \text{ФПК} = \frac{\text{МПК}_{XY}}{\text{МПК}_X} + \frac{\text{МПК}_{YX}}{\text{МПК}_Y}, (1)$$

где МПК<sub>X</sub> – минимальная концентрация чистого X, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>Y</sub> – минимальная концентрация чистого Y, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>XY</sub> – минимальная концентрация X в присутствии Y, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>YX</sub> – минимальная концентрация Y в присутствии X, при которой отсутствует рост в лунке;

ΣФПК – индекс фракционной подавляющей концентрации.

Интерпретацию результатов расчетов проводили следующим образом: ΣФПК ≤ 0,5 – синергическое комбинированное действие; 0,5 < ΣФПК ≤ 1,0 – аддитивное действие; 1,0 < ΣФПК ≤ 4,0 – нейтральное действие; ΣФПК > 4,0 – антагонизм [8].

Противовоспалительную активность гелей на основе водных экстрактов воска, прополиса и живицы изучали на белых беспородных взрослых мышах массой 18–20 г. Лабораторных животных со-

	1	2	3	4	5	6	7	8	× МПК X	Водный экстракт (X), МПК
A	$\frac{4^*}{0^{**}}$	$\frac{4}{0,06}$	$\frac{4}{0,125}$	$\frac{4}{0,25}$	$\frac{4}{0,5}$	$\frac{4}{1}$	$\frac{4}{2}$	$\frac{4}{4}$	4	
B	$\frac{2}{0}$	$\frac{2}{0,06}$	$\frac{2}{0,125}$	$\frac{2}{0,25}$	$\frac{2}{0,5}$	$\frac{2}{1}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{4}$	2	
C	$\frac{1}{0}$	$\frac{1}{0,06}$	$\frac{1}{0,125}$	$\frac{1}{0,25}$	$\frac{1}{0,5}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	1	
D	$\frac{0,5}{0}$	$\frac{0,5}{0,06}$	$\frac{0,5}{0,125}$	$\frac{0,5}{0,25}$	$\frac{0,5}{0,5}$	$\frac{0,5}{1}$	$\frac{0,5}{2}$	$\frac{0,5}{4}$	0,5	
E	$\frac{0,25}{0}$	$\frac{0,25}{0,06}$	$\frac{0,25}{0,125}$	$\frac{0,25}{0,25}$	$\frac{0,25}{0,5}$	$\frac{0,25}{1}$	$\frac{0,25}{2}$	$\frac{0,25}{4}$	0,25	
F	$\frac{0,125}{0}$	$\frac{0,125}{0,06}$	$\frac{0,125}{0,125}$	$\frac{0,125}{0,25}$	$\frac{0,125}{0,5}$	$\frac{0,125}{1}$	$\frac{0,125}{2}$	$\frac{0,125}{4}$	0,125	
G	$\frac{0,06}{0}$	$\frac{0,06}{0,06}$	$\frac{0,06}{0,125}$	$\frac{0,06}{0,25}$	$\frac{0,06}{0,5}$	$\frac{0,06}{1}$	$\frac{0,06}{2}$	$\frac{0,06}{4}$	0,06	
H	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	0	
× МПК Y	0	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4		

Раствор хлоргексидина биглюконата (Y), МПК

\* – здесь и в дальнейшем количество МПК водного экстракта;

\*\* – здесь и в дальнейшем количество МПК хлоргексидина биглюконата.

Рисунок 1. – Методика «шахматной доски». Финальные концентрации водного экстракта и хлоргексидина биглюконата в лунках, кратные МПК

держали согласно правилам надлежащей лабораторной практики в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде. В работе придерживались требований Директивы Совета Европейского союза по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [9]. Мыши были разделены на 8 групп по 10 животных, по одной группе на изучение состава 1–6, основу и контрольную группу. Под эфирным наркозом животным с помощью горячей воды моделировали ожог задней правой лапки (температура 56–58 °С, время экспозиции – 4 секунды). Сразу после этого на обожженную лапку наносили изучаемый гель. Интактных животных не лечили.

Через сутки после моделирования ожога животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, отсекали обе задние лапки и взвешивали на электронных весах. Об уровне воспаления судили по разнице масс обожженной и здоровой конечности, вызванной появлением экссудата в обожженной лапке, что свидетельствовало о протекании воспалительного процесса.

Противовоспалительную активность

ЛС в процентах определяли по формуле (2) согласно методике [10].

$$A = \frac{P_k - P_{ii}}{P_k} \times 100, \quad (2)$$

где A – противовоспалительная активность, в процентах;

$P_k$  – средняя разница в массе отечной и неотечной конечности в контроле;

$P_{ii}$  – средняя разница в массе отечной и неотечной конечности в исследуемой группе.

Для выбора подходящих методов определения статистической значимости различий между средними значениями выборок проверяли гипотезы о нормальности распределения данных при помощи теста Шапиро-Уилка. Достоверность различий средних величин между массивами данных с непараметрическим распределением оценивали по U-тесту Манна-Уитни, для различий средних величин между массивами данных с параметрическим распределением применяли t-критерий Стьюдента с использованием поправки Бонферрони [11]. Результаты работы обрабатывали с помощью программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 10.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

На первом этапе работы изучили антимикробную активность водных экстрактов воска, прополиса и живицы методом двукратных разведений (таблица 2).

Из данных таблицы 2 следует, что по отношению к *Staphylococcus aureus* МПК

всех экстрактов одинакова и составляет 25,0 мг/мл. По отношению к *Pseudomonas aeruginosa* наибольшей активностью обладает водный экстракт воска (12,5 мг/мл). Наибольшей активностью по отношению к *Candida albicans* обладает водный экстракт живицы (МПК и МБК 12,5 мг/мл).

Таблица 2. – Результаты определения МПК и МБК водных экстрактов, мг/мл (n = 3)

Водный экстракт		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
воска	МПК	25,0	12,5	12,5
	МБК	25,0	25,0	25,0
прополиса	МПК	25,0	50,0	50,0
	МБК	25,0	50,0	50,0
живицы	МПК	25,0	25,0	12,5
	МБК	25,0	25,0	12,5

Метод двукратных разведений позволяет определить антимикробную активность по наличию помутнения. Водные экстракты прополиса сами по себе опалесцировали, что не позволило объективно оценить их антимикробную активность. В

связи с этим использовали метод измерения зоны задержки роста, для чего были приготовлены гели на основе водных экстрактов живицы, прополиса и воска. Результаты исследования их антимикробной активности представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Противомикробная активность исследуемых образцов, изученная методом измерения зоны задержки роста, мм (n = 3)

Исследуемый образец	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Гель живицы 1% (Состав № 1)	13 ± 0,0	12 ± 0,0	-
Гель живицы 5% (Состав № 2)	15,6 ± 0,5	18,6 ± 0,5	14,3 ± 0,5
Гель прополиса 1% (Состав № 3)	-	-	-
Гель прополиса 5% (Состав № 4)	-	11,3 ± 0,5	11,3 ± 0,5
Гель воска 1% (Состав № 5)	-	-	-
Гель воска 5% (Состав № 6)	-	13,3 ± 0,5	-
Основа	-	-	-

Согласно данным таблицы 3, наибольшей антимикробной активностью среди изученных образцов по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам и грибам обладают гели, содержащие в своем составе водный экстракт живицы.

При проведении анализа ассортимента стоматологических ЛС установлено, что одним из основных активных компонентов стоматологических препаратов, обладающих антимикробным действием, является хлоргексидина биглюконат [4]. Поэтому были изучены комбинации этого антисептика с водными экстрактами воска, прополиса и живицы. Результаты

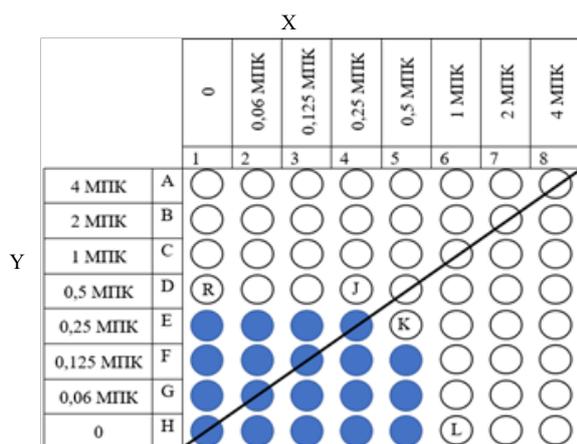
исследования их комбинированного действия по отношению к *Staphylococcus aureus* представлены на рисунках 2–4.

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта живицы и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 2):

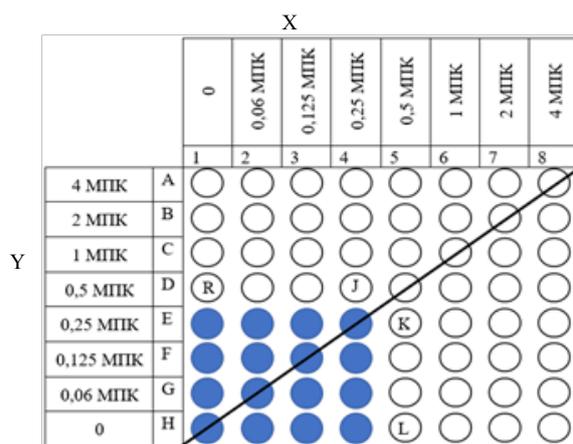
$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{1} + \frac{0,5}{0,5} = 1,5;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{1} + \frac{0,5}{0,5} = 1,5;$$

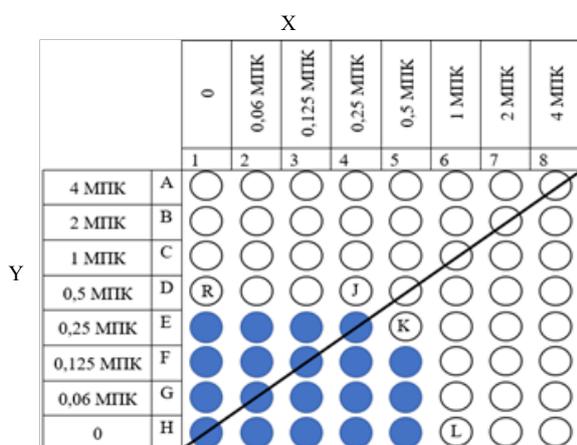
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$



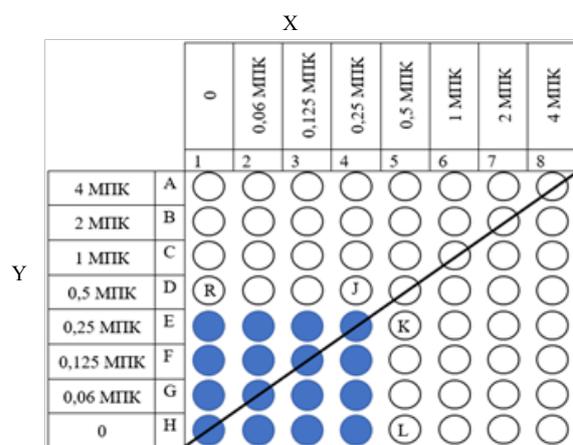
a



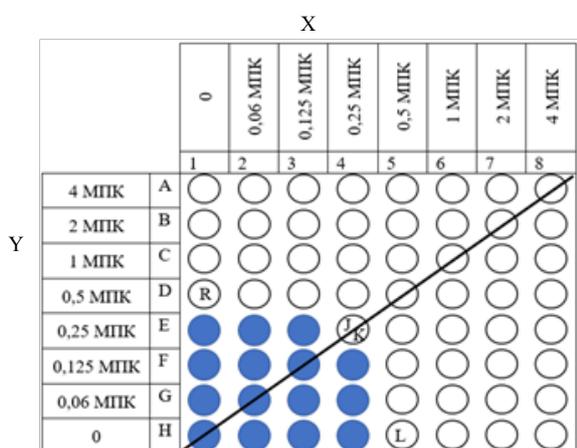
a



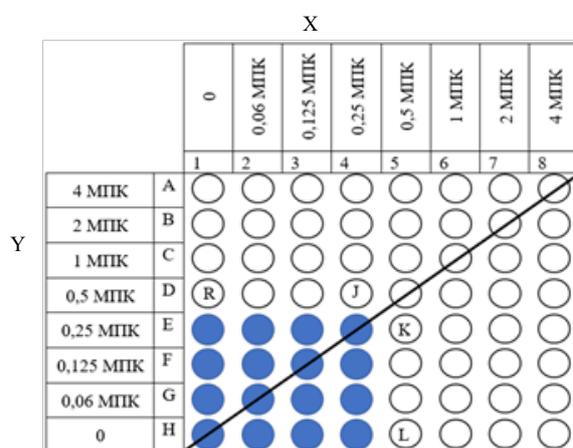
b



b



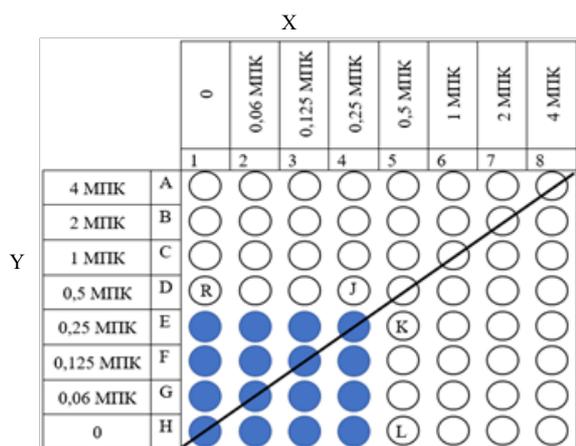
c



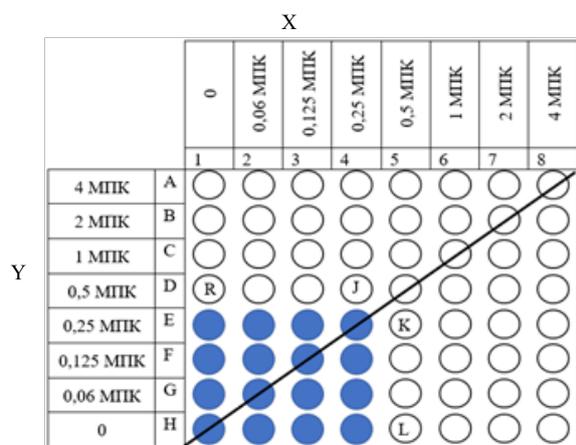
c

Здесь и в дальнейшем: R – МПК<sub>Y</sub>, J – МПК<sub>XY</sub>,  
 K – МПК<sub>X</sub>, L – МПК<sub>XY</sub>, а – первый опыт,  
 б – второй опыт, с – третий опыт.  
 Рисунок 2. – Комбинированное  
 антимикробное действие хлоргексидина  
 биглюконата (Y) и водного экстракта  
 живицы (X) по отношению к  
*Staphylococcus aureus*, n = 3

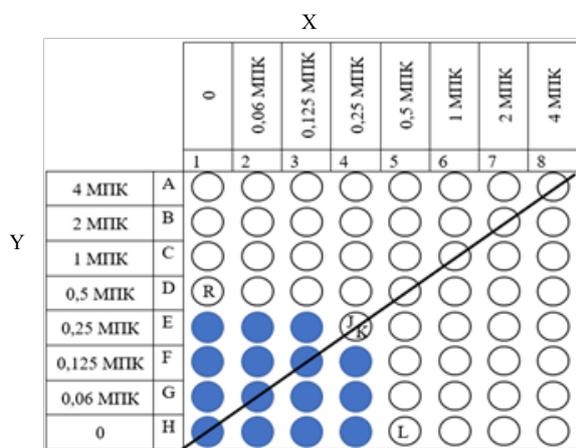
Рисунок 3. – Комбинированное  
 антимикробное действие хлоргексидина  
 биглюконата (Y) и водного экстракта  
 воска (X) по отношению к *Staphylococcus  
 aureus*, n = 3



a



b



c

Рисунок 4. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта прополиса (X) по отношению к *Staphylococcus aureus*, n = 3

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта воска и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 3):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта прополиса и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 4):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$

Установлено, что комбинации водных экстрактов и хлоргексидина биглюконата обладают нейтральным (индифферентным) совместным действием по отношению к *Staphylococcus aureus* (индекс ФПК 1,3–2,0).

Далее была изучена активность исследуемых комбинаций по отношению к *Candida albicans*, результаты представлены на рисунках 5–7.

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта живицы и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 5):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

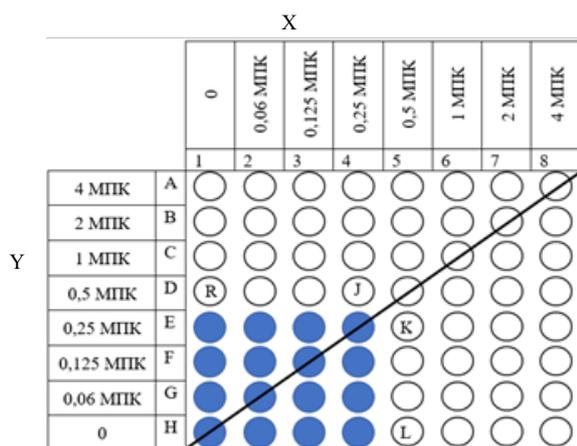
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта воска и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 6):

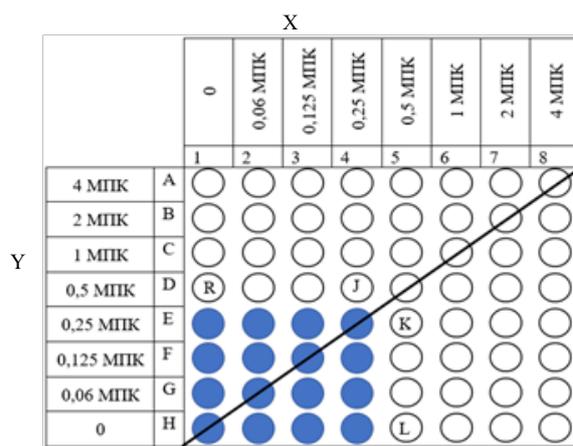
$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

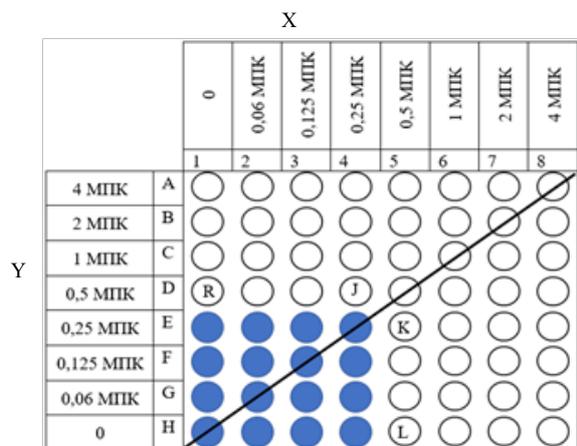
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$



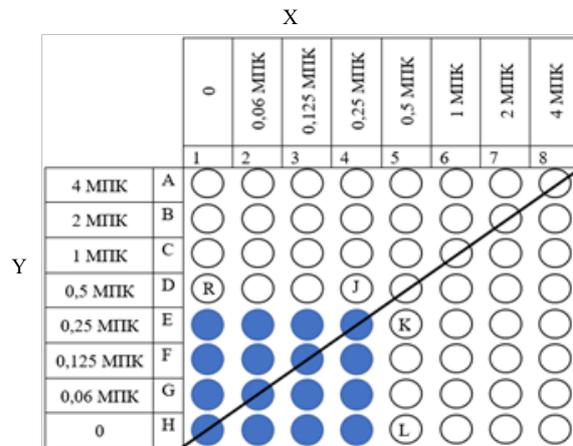
a



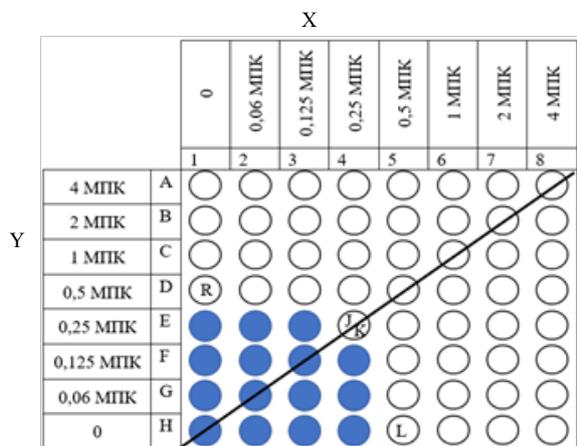
a



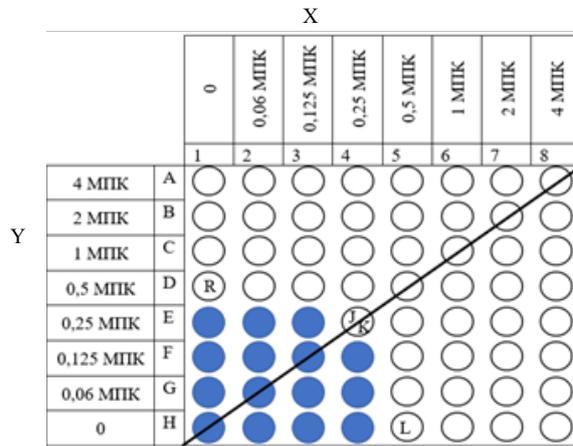
b



b



c



c

Рисунок 5. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта живицы (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

Рисунок 6. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта воска (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

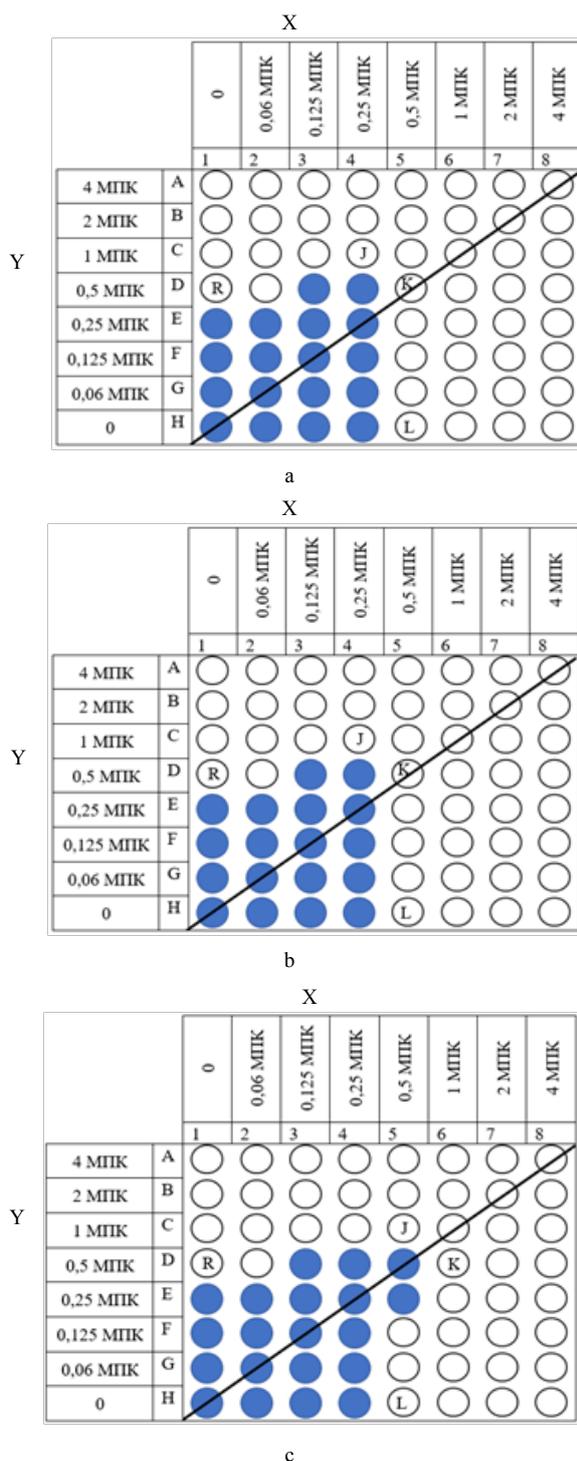


Рисунок 7. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта прополиса (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта прополиса и хлоргексидина би-

глюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 7):

$$\sum \Phi П К_a = \frac{1,0}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 3,0;$$

$$\sum \Phi П К_b = \frac{1,0}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 3,0;$$

$$\sum \Phi П К_c = \frac{1}{0,5} + \frac{0,5}{0,25} = 4,0;$$

Определено, что комбинации хлоргексидина биглюконата с водными экстрактами воска, живицы и прополиса по отношению к *Candida albicans* обладают нейтральным (индифферентным) действием. Результаты математической обработки полученных данных представлены в таблице 4.

Установлено, что комбинации исследуемых веществ не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Таким образом, использование их сочетаний при лечении инфекционных заболеваний полости рта нецелесообразно.

Была изучена местная противовоспалительная активность гелей составов 1–6 на лабораторных животных (мышах). Результаты представлены на рисунке 8.

Проведена статистическая обработка полученных экспериментальных данных. Выборки проверены на нормальность при помощи критерия Шапиро-Уилка. Установлено, что выборки имеют непараметрическое распределение, следовательно, для их дальнейшей статистической обработки использовали непараметрические методы статистики (U-тест Манна-Уитни). Однако традиционно для подобных исследований используется t-критерий Стьюдента. Достоверность различий средних величин между массивами данных при исследовании противовоспалительной активности гелей по критериям Манна-Уитни и Стьюдента представлены в таблице 5.

Определено, что гели на основе водных экстрактов воска и живицы снижают свою местную противовоспалительную активность при повышении концентрации. Гель на основе водного экстракта прополиса обладает высокой местной противовоспалительной активностью и повышает ее при увеличении концентрации.

Таблица 4. – Средние индексы ФПК комбинаций хлоргексидина биглюконата и водных экстрактов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (n = 3)

Водный экстракт	ΣФПК	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
живицы	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,5
воска	2,0 ± 0,0	1,6 ± 0,5
прополиса	1,6 ± 0,5	3,3 ± 0,5

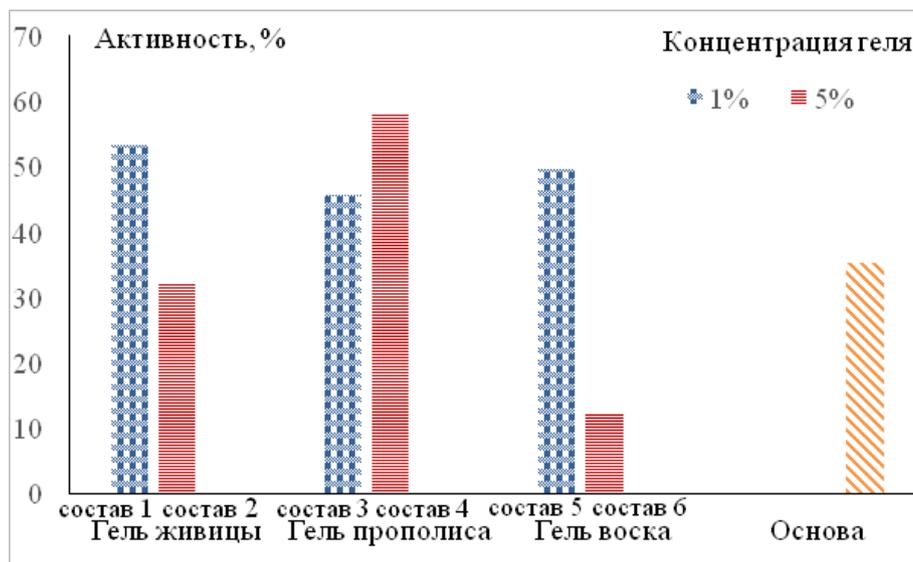


Рисунок 8. – Местная противовоспалительная активность 1% и 5% гелей на основе прополиса, воска и живицы

Таблица 5. – Результаты статистической обработки попарного сравнения средних показателей групп исследования противовоспалительной активности опытных гелей и сравнение их с критерием значимости (U-тест Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, критерий значимости 0,05,) (n = 10)

Состав, №	У-тест	t-тест	Гель живицы		Гель прополиса		Гель воска	
			1%, состав № 1	5%, состав № 2	1%, состав № 3	5%, состав № 4	1%, состав № 5	5%, состав № 6
Контр. группа	U-тест	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	0,064	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0002</b>	0,140
	t-тест	<b>0,005</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,027</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,00001</b>	0,110
Основа	U-тест		0,150	0,939	0,521	0,151	0,259	0,089
	t-тест		0,134	0,852	0,277	0,123	0,194	0,052
1	U-тест			0,259	0,496	0,450	0,186	<b>0,009</b>
	t-тест			0,259	0,590	0,961	0,383	<b>0,001</b>
2	U-тест				0,450	0,131	0,406	0,307
	t-тест				0,260	0,122	0,202	0,148
3	U-тест					0,290	0,734	<b>0,009</b>
	t-тест					0,513	0,972	<b>0,001</b>
4	U-тест						0,521	<b>0,009</b>
	t-тест						0,469	<b>0,002</b>
5	U-тест							<b>0,0008</b>
	t-тест							<b>0,0005</b>

Примечание: жирным шрифтом показаны статистически достоверные отличия средних двух групп.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Показано, что водные экстракты живицы, прополиса и воска обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus* (МПК = 25,0 мг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МПК = 12,5–50,0 мг/мл), *Candida albicans* (МПК = 12,5–50,0 мг/мл). Установлено, что 1% гели на основе водных экстрактов воска и прополиса не обладают антимикробной активностью. Определено, что ни один гель на основе водных экстрактов в концентрации 1% не проявляет активности по отношению к *Candida albicans*. Показано, что наибольшей антимикробной активностью обладает гель живицы 5% (зона задержки роста = 14,3–18,6 мм). Установлено, что комбинации исследуемых веществ не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Определена высокая противовоспалительная активность гелей на основе водного экстракта прополиса, увеличивающаяся при повышении концентрации геля с 1 (противовоспалительная активность 46%) до 5% (противовоспалительная активность 58%).

**SUMMARY**

R. V. Krauchanka, S. E. Rzhеussky  
**PHARMACOLOGICAL ACTIVITY  
 OF AQUEOUS EXTRACTS  
 OF MULTICOMPONENT PRODUCTS  
 OF NATURAL ORIGIN AND GELS  
 BASED ON THEM**

The purpose of this article was to study pharmacological activity of wax, propolis and oleoresin aqueous extracts and gels based on them obtained in the conditions of the laboratory. Minimum suppressive and minimum bactericidal concentrations of wax, propolis and oleoresin aqueous extracts are obtained by a two-fold dilution method and their combined action with chlorhexidine bigluconate by the "checkerboard method" were studied. Antimicrobial and local anti-inflammatory activity of gels based on them was also studied. It was found that wax and oleoresin aqueous extracts have a weak antimicrobial effect against gram-positive and gram-negative microorganisms. Gels based on propolis and wax have a weak antimicro-

bial effect in concentration of 5%, gels based on oleoresin have a weak antimicrobial activity in concentration of 1% and an average antimicrobial activity in concentration of 5%. Combinations of aqueous extracts with chlorhexidine bigluconate have neither synergistic nor additive effect, i.e. combination of substances has the same effect on microorganisms as the substances separately. High anti-inflammatory activity of gels based on an aqueous extract of propolis was established.

Keywords: local anti-inflammatory effect, antimicrobial activity, propolis, oleoresin, wax.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – Москва: Мед. информ. агентство, 2007. – 80 с.
2. Адасенко, А. А. Стоматологический статус у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / А. А. Адасенко // Актуальные проблемы современной медицины 2010: материалы 64-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне / под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьюка. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2010. – С. 432–433.
3. Актуальные аспекты разработки и стандартизации стоматологического фитопрепарата «Дентос» / Н. Р. Шагалиева [и др.] // Фундам. исследования. – 2013. – № 10. – С. 1490–1494.
4. Кравченко, Р. В. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2020. – № 1. – С. 37–42.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. В. П. Фисенко. – Москва: Ремедиум, 2000. – 399 с.
6. Векторная теория в контроле качества противомикробной активности препарата, на примере мази «Левомеколь» / Н. Н. Бойко [и др.] // Вестн. фармации. – 2015. – № 3. – С. 74–81.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

8. Тапальский, Д. В. Методы определения чувствительности к комбинациям антибиотиков грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью: инструкция по применению / Д. В. Тапальский, Л. В. Лагун. – Гомель, 2017. – 27 с.

9. Надлежащая лабораторная практика = Nalezhnaya laboratornaya praktika : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 28.03.08. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.

10. Яремчук, А. А. Изучение противовоспалительной и репаративной активности мази Комбисепт / А. А. Яремчук, О. М. Хишова, Н. П. Половко // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 111–115.

11. Гинзбург, А. И. Статистика / А. И. Гинзбург. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 128 с.

### REFERENCES

1. Grudianov AI, Ovchinnikova VV. Prevention of inflammatory periodontal diseases. Moskva, RF: Med inform agentstvo; 2007. 80 s. (In Russ.)

2. Adasenko AA. Dental status in patients with diseases of the oral mucosa. V: Kabak SL, Leontiuk AS, redactory. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny 2010. Materialy 64-i Mezhdunar nauch konf studentov i molodykh uchenykh, posviashchenoi 65-letiiu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine. Minsk, RB: Belarus gos med un-t; 2010. s. 432–3. (In Russ.)

3. Shagalieva NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Bairikov IM, Shcherbovskikh AE. Actual aspects of the development and standardization of the dental phytopreparation "Dentos". Fundam issledovaniia. 2013;(10):1490–94. (In Russ.)

4. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Market Analysis of Dental Soft Medicines. Vestn farmatsii. 2020;(1):37–42. (In Russ.)

5. Fisenko VP, redaktor. Guidelines for

the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moskva, RF: Re-medium; 2000. 399 s. (In Russ.)

6. Boiko NN, Zaitsev AI, Dmitrievskii DI, Osolodchenko TP. Vector theory in the quality control of the antimicrobial activity of the drug, on the example of the ointment "Levomekol". Vestn farmatsii. 2015;(3):74–81. (In Russ.)

7. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redaktor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

8. Tapal'skii DV, Lagun LV. Methods for determining the sensitivity to antibiotic combinations of gram-negative bacteria with extreme and complete antibiotic resistance: instruktsiia po primeneniiu. Gomel', RB; 2017. 27 s. (In Russ.)

9. Good Laboratory Practice = Nalezhnaia laboratornaia praktika : ТКП 125-2008. Vved 2008 Mart 28. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Rесп Belarus'; 2008. 34 s. (In Russ.)

10. Iaremchuk AA, Khishova OM, Polovko NP. Study of the anti-inflammatory and reparative activity of Combicept ointment. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2012;11(3):111–5. (In Russ.)

11. Ginzburg AI. Statistics. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2002. 128 s. (In Russ.)

### Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. раб.: +375298154190,

e-mail: xolelo2014@gmail.com,

Кравченко Р. В.

Поступила 28.09.2021 г.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской (фармакология, клиническая фармакология) и фармацевтической отраслям науки (утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 01.04.2014 № 94 <https://vak.gov.by/node/6384>).

Журнал «Вестник фармации» включен в базу данных Российского индекса научного цитирования и индексируется в информационно-аналитической системе SCIENCE INDEX, поисковой системе Академия Google (Google Scholar), научной электронной библиотеке Cyberleninka. Статьям присваивается цифровой идентификатор объекта DOI. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции, практические рекомендации.

**Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.ВУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85 %, для обзоров – не менее 75 %.**

Рукописи статей рецензируются по принципу «двойное слепое рецензирование» независимыми экспертами, назначаемыми редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

**Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).**

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (**150–200 слов**), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*, позволяющие индексировать статью.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, название учреждения, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать в статье в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

**Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:**

1. Рукопись статьи направляется в редакцию обычной или электронной почтой вместе с направлением и сопроводительным письмом (образцы см. на сайте). Материалы представляются на бумажном носителе в 1 экземпляре и в электронном виде. При направлении материалов по электронной почте все сопроводительные документы могут быть присланы в отсканированном виде.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Текст должен быть набран в Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12 пт. Одинарный межстрочный интервал. Страницы не нумеруются.

3. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

4. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются **согласно порядку цитирования в тексте**. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

5. Статья оформляется следующим образом:

- индекс УДК, выравнивание по левому краю;
- инициалы, фамилии авторов – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- название статьи – полужирный шрифт, прописными буквами, по центру страницы;
- учреждение – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- названия разделов статьи – прописными буквами, шрифт полужирный курсив, выравнивание по центру страницы;
- текст статьи – абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по ширине; интервалы между абзацами не допускаются.

6. Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей


Примечание: \* –

7. Пример оформления рисунка:



Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

В №3 (93), 2021 журнала «Вестник фармации» на С. 66 в таблице по техническим причинам была допущена опечатка. Следует читать:

Таблица 1. – Полные энергии систем ( $E$ , а.е.), энергии высших занятых атомных и молекулярных орбиталей (ВЗМО, eV) и нижних вакантных атомных и молекулярных орбиталей (НВМО, eV), дипольные моменты ( $D$ , Дб) соединений **1–8**, вычисленные в вакууме

№ соединения *	$E$ , а.е.	ВЗМО, eV	НВМО, eV	$D$ , Дб
<b>1</b>	-1192,31715469	-5,162	-2,276	6,24
<b>2</b>	-4103,14701248	-5,421	-3,568	2,17
<b>3</b>	-76,36045574	-6,320	0,815	1,97
<b>4</b>	-5219,07402666	-5,506	-3,938	9,29
<b>5</b>	-288,79669325	-7,854	-0,696	0
<b>6</b>	-5507,91134423	-5,288	-3,584	5,09
<b>7</b>	-5507,90628875	-5,287	-3,606	9,68
<b>8</b>	-5796,77755374	-5,315	-3,619	10,14

Примечание: \* **1** – кортизон; **2** – симметричный тетраэйкозофуллерен; **3** – вода; **4**–(8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-фуллеренол[ $C_{60}(OH)_{23}$ ]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-дион); **5** – атом радона  $^{222}Rn$ ; **6** – атом  $^{222}Rn$  снаружи кластера; **7** – атом  $^{222}Rn$  внутри кластера; **8** – два атома  $^{222}Rn$ , снаружи и внутри.

Приносим свои извинения авторам статьи.

Редколлегия журнала

### **Вниманию рекламодателей!**

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 4 (94), 2021

Регистрационный номер: 112  
Подписные индексы: для организаций – 001402  
для индивидуальных подписчиков – 00140

**Витебский государственный медицинский университет**  
**210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08**  
**admin@vsmu.by**  
**ЛП № 02330/453 от 30.12.2013**

Секретарь Е.В. Игнатьева  
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,  
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова  
Корректоры Т.Ю. Васильева (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)  
Подписано в печать: 31.12.2021 г. Формат 1/8.  
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,85.  
Уч.-изд. л. 13,25. Тираж 100. Заказ № 906.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете  
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала  
ссылка на «Вестник фармации» обязательна