

№3 (97)
2022

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:

Асириян Е.Г. (зам. главного редактора), Бузук Г.Н., Генералов И.И.,
Голяк Н.С. (Минск), Дорофеева Т.А., Егорова С.Н. (Казань), Ёршик О.А.
(Минск), Жебентяев А.И. (зам. главного редактора), Жерносек А.К.,
Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатъева 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. (Вышний Волочек), Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л.,
Пиманов С.И., Покачайло Л.И. (Минск), Ржеусский С.Э., Сливкин А.И.
(Воронеж), 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.

Редакционный совет:

Алексеев Н.А. (Минск), Боковинова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,
Борисиевич Е.С., Боровик В.Г. (Гродно), 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), 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. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск),
Матлавска И. (Познань), Наркевич И.А. (Санкт-Петербург),
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 12.03.2009г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

- А. И. Васильев, Е. Н. Тарасова**
ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 5

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

- Г. Н. Бузук**
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.
СООБЩЕНИЕ 6. КВАДРАТНАЯ УСТАНОВКА, КОНСТРУКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ
И СПОСОБ РАСЧЕТА ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА 23

- А. А. Осипова, А. А. Погочкая**
ОБНАРУЖЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ НАДЗЕМНОЙ
И ПОДЗЕМНОЙ ЧАСТЕЙ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ (ALCEA ROSEA) 29

- Н. А. Кузьмичева**
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЛИСТА И ПОБЕГА
ИВЫ ТРЕХТЫЧИНКОВОЙ В СВЯЗИ С ПОЛОЖЕНИЕМ ЦЕНОПОПУЛЯЦИИ
В ПОЙМЕ 35

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

- С. С. Мальчёнкова, Н. С. Голяк**
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО
ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФЕДЕРАТИВНОЙ
РЕСПУБЛИКЕ ГЕРМАНИЯ 44

- В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский**
ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ
КРОВООСТАНАВЛИВЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА 56

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- И. А. Савков, О. М. Хишова**
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ
СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ 65

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Н. В. Лапова**
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЛИСТЬЕВ ИВЫ ОСТРОЛИСТНОЙ 73

О. Г. Сечко, В. М. Царенков, Е. Н. Калиниченко, Т. С. Божок
**СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОНЪЮГАТОВ БЕНЗАМИДА В ОТНОШЕНИИ
MUCOVACTERIUM TERRAE И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ПАТОГЕНОВ 81**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

А. И. Жебеняев
**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ
ПРОЦЕССЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ 93**

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

*А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скоринова,
С. А. Петрович, О. А. Касьян, М. А. Дерябина*
**ОСОБЕННОСТИ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О СВОЕЙ КОММУНИКАТИВНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ ВГМУ 103**

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 661.12(476)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.5>

А. И. Васильев, Е. Н. Тарасова

ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

Статья посвящена изучению ассортимента железосодержащих лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище. Определено, что в Республике Беларусь зарегистрировано 22 наименования лекарственных препаратов железа для приема внутрь и 5 – для инъекционного введения, а также 8 наименований лекарственных препаратов из группы поливитаминов с минеральными веществами, содержащих железо. Лекарственными препаратами первого выбора являются лекарственные формы для приема внутрь. Среди них зарегистрированы лекарственные препараты двухвалентного (41%, 9 наименований) и трехвалентного железа (59%, 13 наименований) преимущественно в виде неорганических солей (82%, 18 наименований). Монопрепараты составляют 55%, комбинированные – 45%. Пероральные лекарственные препараты выпускаются отечественными (50%) и зарубежными (50%) производителями. Витаминно-минеральные комплексы содержат в составе органические (37,5%, 3 наименования) и неорганические (62,5%, 5 наименований) соли железа двухвалентного. Отечественной промышленностью выпускается 1 наименование поливитаминов с железом. Среди парентеральных лекарственных форм белорусскими производителями выпускается раствор для внутримышечного введения.

Среди биологически активных добавок к пище, представленных в аптечном ассортименте, выявлено 60 наименований, содержащих железо двухвалентное и трехвалентное. Количество железа в их составе варьирует от 1,05 до 40 мг. При этом в некоторых БАД к пище содержание железа превышает его суточную потребность в пищевом рационе у женщин (12 наименований, 20%) и мужчин (25 наименований, 42%). Большинство исследуемых БАД к пище имеют рекомендации к применению в качестве дополнительного источника железа, для поддержания в норме уровня гемоглобина и профилактики анемии. Отечественными производителями выпускается 9 наименований (15%) проанализированных БАД к пище.

Ключевые слова: железосодержащие лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, железодефицитная анемия, аптека, ассортимент.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные состояния представляют серьезную угрозу здоровью людей [1, 2]. Дефицит железа в организме развивается постепенно и проходит стадии: прелатентного дефицита железа; латентного дефицита железа; железодефицитной анемии (ЖДА) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЖДА страдают более 2 млрд. человек в мире, а скрытый (прелатентный и ла-

тентный) дефицит железа имеют 3,4 млрд. человек. В Республике Беларусь ЖДА встречается у 30% населения [3].

Наиболее подвержены ЖДА дети первых лет жизни, подростки в период полового созревания, беременные, женщины детородного возраста, пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, пожилые люди [4]. Железодефицитные состояния могут также развиваться у активных доноров крови; у пациентов при частых заборах крови на анализы; у лиц, находя-

щихся на диете с исключением мясных продуктов; у пациентов с высоким ростом и большой массой тела [3].

ЖДА диагностируют по результатам биохимического анализа крови. Часто дефицит железа выявляется при обращении пациента к врачу по поводу другого заболевания. Для ЖДА характерны уменьшение уровня гемоглобина, одышка, быстрая утомляемость, головокружение, шум в ушах, тахикардия, дистрофические изменения со стороны органов и систем, а также снижение трудоспособности и качества жизни человека [5].

При этом в случае прелатентного и латентного дефицита железа уровень гемоглобина не снижается, и клинические симптомы ЖДА не наблюдаются. Для прелатентной стадии характерно снижение уровня ферритина в сыворотке крови, для латентной – дополнительно снижение содержания железа в сыворотке и белках-переносчиках [6].

Поэтому одним из условий комплексного подхода к терапии анемических состояний является их профилактика. Основу профилактики железодефицитного синдрома и ЖДА составляет здоровый образ жизни и рациональное питание с употреблением продуктов, богатых гемовым железом, витаминами и микроэлементами. В случаях несбалансированного питания или увеличенных потребностей организма в железе важно восполнять дефицит данного микроэлемента [7].

Для устранения симптомов ЖДА в амбулаторных и стационарных условиях, а также с целью профилактики врачи назначают лекарственные препараты, которые содержат в своем составе ионы железа различной степени окисления (железосодержащие лекарственные препараты (ЖЛП)) [3, 8].

Цель исследования – провести сравнительный анализ ассортимента ЖЛП, зарегистрированных в Республике Беларусь, а также биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих железо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с железодефицитной анемией», утвержденный постановлением Министерства

здравоохранения Республики Беларусь [9], Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [10], инструкции по применению (листки-вкладыши) лекарственных препаратов (ЛП), информационные ресурсы tabletka.by [11], 103.by [12]. Анализ ассортимента ЛП для профилактики и лечения ЖДА и систематизацию данных осуществляли по показателям: химический состав, количество действующего вещества, производитель, лекарственная форма, цена. Анализ стоимости железосодержащих ЛП, поливитаминов с минеральными веществами и БАД к пище проводили исходя из минимальных и максимальных цен, представленных на сайтах исследуемых информационных ресурсов. Для сравнения применяли медиану. Обработку данных проводили с помощью Microsoft Excel. В работе использовали методы сравнения, группировки данных, контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные принципы классификации ЖЛП, терапии и профилактики железодефицитной анемии

Для лечения и профилактики ЖДА применяют ЖЛП: ионные и неионные; соли железа (II) и соли железа (III) [9].

Ионные ЖЛП – солевые, полисахаридные соединения железа; неионные соединения – как, правило, препараты гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Всасывание железа из ионных соединений происходит преимущественно в двухвалентной форме. Активность утилизации железа из ЛП, содержащих соли трехвалентного железа, зависит от рН желудочного сока. При высокой кислотности желудочного сока образуются труднорастворимые гидроксиды железа [13].

Соли железа (II) всасываются и повышают гемоглобин быстрее, чем ЛП солей железа (III). Однако они чаще вызывают нежелательные реакции; несовместимы с приемом многих ЛП (ЛП кальция, магния, левотироксина, антацидами, фторхинолонами, тетрациклинами, нестероидными противовоспалительными препаратами); с приемом пищевых продуктов (молочных продуктов, хлебных злаков, чая, кофе, яичного желтка и др.). Меньше всего нежелательных реакций характерно для хелатных

форм, в которых железо связано с аминокислотой (бисглицинаты железа) [14].

ЛП солей железа (III) всасываются медленнее, эффект от их приема наступает в течение более длительного времени, но лучше переносятся пациентом. Они имеют меньше взаимодействий с другими ЛП, а также с пищей [13–16].

По химическому составу выделяют также органические и неорганические соли, которые встречаются как среди ЛП, содержащих соли двухвалентного железа, так и трехвалентного железа. Частота нежелательных реакций зависит не только от степени абсорбции, но и от характеристики самого соединения. Органические соли (глюконат, фумарат) обладают лучшей переносимостью, чем неорганические (сульфат) [17].

По анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации ЖЛП относятся к группе В03А «Препараты железа» [18]:

- В03АА07 Пероральные препараты двухвалентного железа;
- В03АВ05 Пероральные препараты трехвалентного железа;
- В03АС Парентеральные препараты трехвалентного железа;
- В03АD04 Препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой;
- В03АЕ10 Препараты железа в комбинации с другими препаратами.

Кроме того, витамины, в состав которых входят соединения железа, относятся к группе А11АА «Поливитамины с минеральными веществами».

По способу применения различают ЖЛП пероральные и парентеральные; в виде твердых и жидких лекарственных форм.

У жидких лекарственных форм для

приема внутрь биодоступность выше по сравнению с твердыми благодаря равномерному распределению по слизистой и большей поверхности всасывания. При этом создаются меньшие локальные концентрации железа, в связи с чем жидкие ЖЛП лучше переносятся, чем твердые. Для ЛП гидроксида железа в комплексе с полимальтозой лекарственная форма не влияет на всасывание, так как гидроксид железа – нерастворимое соединение [15, 17].

Кроме монокомпонентного состава ЖЛП (только соединения двух- или трехвалентного железа), существуют также комбинации с различными микроэлементами и витаминами, которые способны усиливать фармакологическое действие основного ингредиента. Например, некоторые сочетания способствуют лучшему всасыванию железа (аскорбиновая кислота, D, L-серин, медь), обеспечивают антиоксидантную защиту (медь, марганец), запускают созревание белка – переносчика железа трансферрина, ускоряют синтез гемоглобина (марганец), другие используют при сочетанном дефиците, приводящем к анемии (витамин В12, фолиевая кислота) [15, 17, 19].

Нормы физиологических потребностей в железе при потреблении пищевых продуктов для детей старше одного года (в сутки) и взрослых представлены в таблице 1. Дополнительная потребность в железе для женщин во второй половине беременности – 15 мг сверх норм, установленных для конкретного возраста. Верхний допустимый уровень потребления железа в пищевом рационе для взрослого населения Республики Беларусь составляет 40 мг для женщин, 20 мг – для мужчин [20].

Из суточного пищевого рациона, как правило, всасывается 1–2 мг железа [15].

Таблица 1. – Нормы физиологических потребностей в железе для детей старше одного года (в сутки) и взрослых

Возраст	Потребность в железе, мг	
от 1 года до 7 лет	10	
от 7 до 11 лет	12	
от 11 до 14 лет	мальчики	девочки
	12	15
от 14 до 18 лет	юноши	девушки
	15	18
от 18 до 59 лет	мужчины	женщины
	10	18
60 лет и старше	10	

В соответствии с основными принципами лечения ЖДА, сформулированными в 1981 г. гематологом, доктором медицинских наук, профессором Л. И. Идельсоном, терапия данного заболевания базируется на преимущественном применении пероральных лекарственных форм ЖЛП. После нормализации уровня гемоглобина необходимо продолжать лечение еще 1–2 месяца (в общей сложности от 3 до 6 месяцев). Парентеральные лекарственные формы ЖЛП должны применяться только по жизненным показаниям [21].

Клиническим протоколом, утвержденным в Республике Беларусь [9], определено, что для лечения пациентов с ЖДА в амбулаторных условиях ЖЛП назначают перорально в дозе до 200 мг в сутки в пересчете на элементарное железо в течение 4–6 недель до нормализации уровня гемоглобина. Затем уменьшают дозу до 100 мг в сутки в пересчете на элементарное железо и продолжают лечение в течение 2–3 месяцев до содержания уровня ферритина не менее 40 мкг/л.

Эффективность ЖЛП зависит от индивидуальных особенностей организма и от свойств самого ЖЛП. Если не эффективен один ЖЛП, пациенту назначают другой [14].

Профилактический прием ЖЛП показан пациентам из группы риска развития у них дефицита железа [9]:

- беременным женщинам и женщинам в период лактации;
- женщинам с промежутком между беременностями менее 2 лет;
- с наследственными геморрагическими гемостазиопатиями с продолжающимися или рецидивирующими кровотечениями;
- с хронической болезнью почек с установленным дефицитом железа;
- с содержанием ферритина в крови менее 40 мкг/л (тканевой дефицит железа);
- женщинам с длительностью менструаций более 5 дней.

С целью профилактики назначают по 80–100 мг в сутки в течение 3 месяцев 1 раз в год или в такой же дозировке в течение 6 недель 2 раза в год (один из курсов в весенний период). Возможно также применение по 80–100 мг 1 раз в неделю в течение 1 года [9].

Режим дозирования обусловлен низкой биодоступностью ЖЛП для приема внутрь. Всасывание железа небольшое (таблица 2) [15]. Как правило, для поступления в организм 20–30 мг железа достаточно использовать 80–100 мг ЖЛП [16].

Таблица 2. – Всасывание различных соединений железа

Соединение железа	% всасывания от поступающего количества железа
Железа (II) сульфат	от 3–10 до 12–16
Железа (II) лактат	от 7 до 9
Железа (II) фумарат	от 5 до 35
Железа (II) глюконат	от 20 до 22
Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс	10

Необходимо также учитывать, что длительное применение ЖЛП или их передозировка приводит к нежелательным реакциям, требующим обращения к врачу. Поэтому важно строго контролировать поступление железа в организм [15].

Для того чтобы обеспечить индивидуализованную терапию железодefицитных состояний, на фармацевтическом рынке должны быть представлены ЖЛП из различных групп и ценовых категорий.

С учетом классификации ЖЛП, основных принципов терапии и профилактики ЖДА далее проводили анализ ассортимента ЖЛП на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Анализ ассортимента железосодержащих лекарственных препаратов

Согласно законодательству [22] все пероральные ЖЛП подлежат реализации без рецепта врача, инъекционные – по рецепту.

В Республике Беларусь зарегистрировано 22 наименования ЖЛП (из группы В03А «Препараты железа») для приема внутрь и 8 наименований поливитаминов с минеральными веществами, содержащих железо (из группы А11АА «Поливитамины с минеральными веществами»). ЖЛП для инъекционного введения (из группы В03А «Препараты железа») представлены 5 наименованиями (таблица 3).

Таблица 3. – Ассортимент ЖЛП, Республика Беларусь, 01.09.2022

Соединение железа	Торговое наименование ЖЛП	Лекарственная форма	Содержание железа, мг	Производитель	Цена за упаковку, бел. руб.	Пересчет стоимости на дозировку железа 100 мг, бел. руб.
1	2	3	4	5	6	7
Соединения двухвалентного железа (для приема внутрь)						
Железа [II] сульфат	Тардиферон	таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 80 мг № 30	80	Pierre Fabre Medicament, Франция	15,51–23,73	0,65–0,98
Железа [II] глюконат	Ферронал-Белмед	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг № 50	35	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь	7,57–11,92	0,43–0,68
Железа [II] сульфат + аскорбиновая кислота	Сорбифер Дурулес	таблетки, покрытые оболочкой, 320 мг/60 мг № 30	100	EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия	12,08–23,66	0,40–0,79
Железа [II] аспарагинат + железа [II] глицинат + аскорбиновая кислота	Гематовит железо плюс	плитка 30 г № 1	20	ОАО «Эжон», Республика Беларусь	0,58–1,51	2,90–7,55
Железа [II] сульфат + фолиевая кислота	Диаферрум	капсулы № 30	45	СОО «Ферейн», Республика Беларусь	7,35–11,62	0,54–0,86
Железа [II] сульфат + фолиевая кислота	Феррофол	капсулы пролонгированного действия 50 мг/0,5 мг № 30	50	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь	7,51–12,04	0,50–0,80
Железа [II] сульфат + фолиевая кислота	Гино-тардиферон	таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, № 30	80	Pierre Fabre Medicament, Франция	21,69–29,51	0,90–1,23
Железа [II] сульфат + фолиевая кислота	Ферретаб комп	капсулы 152,1 мг/0,5 мг № 30	50	G.L. Pharma GmbH, Австрия	14,46–21,81	0,96–1,45
Железа [II] сульфат + марганца глюконат + меди глюконат	Тотема	раствор для приема внутрь в ампулах 10 мл № 20	50	Laboratoire Innotech International, Франция	14,20–23,58	1,42–2,36
Соединения трехвалентного железа (для приема внутрь)						
Железа [III] гидроксид полимальтозат	Мальгофер	таблетки жевательные 100 мг № 30	100	Vifor (International) Inc., Швейцария	24,55–35,88	0,82–1,20
		капли для приема внутрь 50 мг/мл, 30 мл № 1	50		22,41–28,56	1,49–1,90
		сироп 10 мг/мл, 150 мл № 1	10		Нет в продаже	–

Продолжение таблицы 3.

1	2	3	4	5	6	7	
Железа [III] гидроксид полимальтозат	Феррум Лек	таблетки жевательные 100 мг № 30 сироп 50 мг/5мл, 100 мл № 1	100 10	Lek d.d., Словения	17,55–28,16 7,70–10,78	0,58–0,94 0,77–1,08	
	Феррум ФТ	капли для внутреннего применения 50 мг/мл, 30 мл № 1	50	ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь	11,96–16,67	0,80–1,11	
	Ферролэнд	таблетки жевательные 100 мг № 30 сироп 10 мг/мл, 100 мл № 1	100 10	СПОО «Фармлэнд», Республика Беларусь	12,22–20,14 7,98–13,52	0,40–0,67 0,80–1,35	
	Ферромед	таблетки жевательные 100 мг № 30	100	ИПУП «Мед-Интерпласт», Республика Беларусь	15,00–21,86	0,50–0,73	
Железа [III] гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота	КомплиФер	капли для внутреннего применения 50 мг/мл, 30 мл № 1	50	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	11,17–15,87	0,74–1,06	
	Мальтофер Фол	таблетки жевательные № 30	100	Vifor (International) Inc., Швейцария	0,53–0,80	0,84–1,07	
	Ферролэнд Фол	таблетки жевательные 100 мг+0,35 мг № 30	100	СПОО «Фармлэнд», Республика Беларусь	15,36–24,14	0,51–0,80	
	Ферромед Фол	таблетки жевательные 100 мг/0,5 мг № 30	100	ИПУП «Мед-Интерпласт», Беларусь	16,50–23,69	0,55–0,79	
Железа [III] карбоксимальтозат	Соединения трехвалентного железа (для инъекционного введения)						
	Феринжект	раствор для внутривенного введения 50 мг/мл, 2 мл № 1	100	Vifor (International) Inc., Швейцария	46,42–48,40	46,42–48,40	
	Ферроксид	раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл № 5	100	ООО «Лекфарм», Республика Беларусь	19,30–35,60	3,86–7,12	
	Айрон-Ф	раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл № 5	100	ИПУП «Риб-Фарма», Республика Беларусь	13,50	2,70	
Железа [III] гидроксид декстран	Декстрафер	раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах 2 мл № 5	50	ООО «Здоровье», Украина	13,50–19,70	2,70–3,94	
	Феррум Лек	раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл № 5	100	Lek d.d., Словения	22,33–39,70	4,47–7,94	

Среди пероральных ЛП монокомпонентные – 2 наименования солей железа двухвалентного и 10 наименований солей железа трехвалентного; комбинированные – 7 наименований солей железа двухвалентного и 3 – трехвалентного (таблица 4). Таким образом, монопрепараты представлены в большинстве солями железа трехвалентного (83%, 10 наименований из 12), комбинированные – солями же-

леза двухвалентного (70%, 7 наименований из 10). Комбинированные ЛП, содержащие соли железа (II), представлены комбинациями с фолиевой кислотой (3 наименования), аскорбиновой кислотой (3 наименования), солями меди и марганца (1 наименование). Все комбинированные ЛП, содержащие соли железа (III), включают фолиевую кислоту (3 наименования) (таблица 3).

Таблица 4. – Анализ ЖЛП для приема внутрь по химическому составу, Республика Беларусь, 01.09.2022

Исследуемый показатель	Состав							
	Монокомпонентный				Комбинированный			
	Соли железа (II)		Соли железа (III)		Соли железа (II)		Соли железа (III)	
	органическая соль	неорганическая соль	органическая соль	неорганическая соль	органическая соль	неорганическая соль	органическая соль	неорганическая соль
ЛП, количество наименований	1	1	–	10	3	4	–	3
Итого	2		10		7		3	
	12				10			

Твердые лекарственные формы ЛП, содержащих двухвалентное железо, выпускаются в виде 5 лекарственных форм белорусскими и зарубежными производителями: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; капсулы; капсулы пролонгированного действия; плитка. Жидкие лекарственные формы представлены только раствором для приема внутрь зарубежного производства. Лекарственные формы ЛП, содержащих трехвалентное железо, представлены таблетками жевательными, каплями для внутреннего применения и сиропом. Вы-

пускаются отечественными и зарубежными производителями (таблицы 5, 6).

Зарегистрировано 5 наименований ЖЛП на основе солей трехвалентного железа для инъекционного введения. Все они имеют монокомпонентный состав. Растворы для внутримышечного введения выпускаются отечественными и зарубежными производителями, для внутривенного – зарубежным (таблица 3).

Исходя из рекомендаций по профилактике и лечению ЖДА, провели анализ стоимости ЖЛП в пересчете на 100 мг железа. В случае присутствия на фармацевтическом рынке одного наименования ЛП

Таблица 5. – Анализ ЛП для приема внутрь, содержащих железо (II), по лекарственной форме и производителю, Республика Беларусь, 01.09.2022

Лекарственная форма	Производитель			
	Монокомпонентный ЛП		Комбинированный ЛП	
	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный
таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1			1
таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой		1		1
капсулы			1	1
капсулы пролонгированного действия			1	
плитка			1	
раствор для приема внутрь				1
Итого	1	1	3	4

Таблица 6. – Анализ ЛП для приема внутрь, содержащих железо (III), по лекарственной форме и производителю, Республика Беларусь, 01.09.2022

Лекарственная форма	Производитель			
	Монокомпонентный ЛП		Комбинированный ЛП	
	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный
таблетки жевательные	2	2	2	1
капли для внутреннего применения	2	1	-	-
сироп	1	2	-	-
Итого	5	5	2	1

в разных фасовках, в пересчете учитывали упаковку с меньшим числом доз. Наибольшую стоимость имеют лекарственные формы для инъекционного введения, среди пероральных лекарственных форм – плитка (таблица 3).

Анализ медиан минимальных и максимальных цен на ЖЛП в пересчете на 100 мг показал, что меньшую стоимость имеют ЛП отечественного производства и монопрепараты, содержащие соли железа двухвалентного (таблица 7).

Таблица 7. – Анализ ЖЛП для приема внутрь по стоимости в пересчете на 100 мг железа, Республика Беларусь, 01.09.2022

Исследуемый показатель	Состав							
	Монокомпонентный				Комбинированный			
	Соли железа (II)		Соли железа (III)		Соли железа (II)		Соли железа (III)	
	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный
Цена в пересчете на 100 мг железа (медиана, бел. руб.)	0,43–	0,65–	0,74–	0,8–	0,54–	0,93–	0,53–	0,84–
	0,68	0,98	1,06	1,14	0,86	1,34	0,80	1,07
	0,54–0,83		0,77–1,08		0,9–1,23		0,51–0,8	

Все поливитамины с минеральными веществами, содержащие железо, зарегистрированные в Республике Беларусь (8 наименований), представлены комбинированными составами, включающими только соли двухвалентного железа (в большинстве случаев неорганические). Только одно наименование выпускается отечественной промышленностью (таблица 8).

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами) большинство исследуемых поливитаминов с минеральными веществами используются для восполнения дефицита витаминов, минералов и микроэлементов, когда потребность в них не может быть восполнена соответствующей диетой. При этом у большинства наименований содержание железа составляет 1,25–14 мг, что меньше суточной потребности в данном микроэлементе для женщин. Антиоксикапс с железом содержит 20 мг железа,

что превышает суточную потребность в данном микроэлементе в пищевом рационе для мужчин и женщин, и показан в том числе для профилактики ЖДА. Элевит пронаталь включает 60 мг железа, что превышает верхний допустимый уровень потребления железа в пищевом рационе, и применяется при планировании и во время беременности, в период грудного вскармливания при несбалансированном или неполноценном питании (таблица 8).

Анализ ассортимента БАД к пище, содержащих железо

Железо входит также в состав БАД к пище, которые применяются для поддержания функциональной активности организма в его физиологических границах [23]. Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (кон-

Таблица 8. – Ассортимент поливитаминов с минеральными веществами, содержащих железо, Республика Беларусь, 01.09.2022

Соединение железа	Торговое наименование	Лекарственная форма	Содержание железа, мг	Производитель	Цена за упаковку, бел. руб.	Пересчет стоимости на суточную дозу поливитаминов, бел. руб.
Железа [II] сульфат	Антиоксикапс с железом	капсулы № 30	20	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь	4,37–5,34	0,44–0,53
	Максамин форте	таблетки, покрытые оболочкой, № 100	10,36	Англо-Френч Драгс Энд Индастриз, Индия	34,20–42,94	0,34–0,43
	Супрадин	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	10	Bayer Consumer Care AG, Швейцария	25,28–38,36	0,84–1,28
	Компливит	таблетки, покрытые оболочкой, № 60	5	ОАО «Фармстандарт-Уфавита», Российская Федерация	7,90–11,48	0,13–0,19
Железа [II] карбонат сахарат	Супрадин	таблетки шипучие, № 10	1,25	Bayer Consumer Care AG, Швейцария	15,63–24,50	1,56–2,45
Железа [II] фумарат	Элевит пронаталь	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	60	Bayer Consumer Care AG, Швейцария	24,60–40,72	0,82–1,36
	Супервит	таблетки жевательные № 30	14	АО «Киевский витаминный завод», Украина	8,18–15,05	0,27–0,50
	Дуовит	драже № 40	10	KRKA, d.d., Словения	9,37–18,86	0,23–0,47

тролю)», верхний допустимый уровень потребления железа в составе БАД к пище составляет 40 мг для женщин и 20 мг – для мужчин [24].

При анализе ассортимента БАД к пище, представленных в аптечном ассортименте Республики Беларусь, выявлено 60 наименований, содержащих железо. Из них 13,3% (8 наименований) являются дополнительными источниками железа, 86,7% (52 наименования) содержат комплекс витаминов и минеральных веществ. Содержание железа в исследуемых БАД к пище составляет от 1,05 до 40 мг (таблица 9).

12 наименований (20%) БАД к пище содержат железо в количестве, превыша-

ющем его суточную потребность в пищевом рационе для женщин и 25 наименований (42%) – для мужчин. БАД к пище, содержащие железо больше верхнего допустимого уровня его потребления для мужчин, имеют указания для применения женщинами.

БАД к пище с содержанием железа в количестве, близком к нормам его физиологических потребностей в пищевом рационе или превышающем их, рекомендуются в качестве дополнительного источника железа, для поддержания в норме уровня гемоглобина, профилактики анемии, а также снижения риска осложнений при беременности.

Таблица 9. – Аптечный ассортимент БАД к пище, содержащих железо, 01.09.2022

Соединение железа	Торговое наименование	Форма выпуска	Содержание железа, мг	Производитель	Цена за упаковку, бел. руб.	Пересчет стоимости на суточную дозу БАД к пище, бел. руб.	
1	2	3	4	5	6	7	
БАД к пище, содержащие двухвалентное железо							
Дополнительные источники железа							
Железо [II] бисглицинат (хелат)	Джентл айрон легкодоступное железо	капсулы № 90	25	Solgar Inc., США	61,16–100,76	0,68–1,12	
	Блэк железо	капсулы № 60	20	ООО «ВТФ», Россия	20,76–22,46	0,35–0,37	
	Железо хелат доступное Тетралаб	таблетки № 90	16–20	ООО «Квадраг-С», Россия	24,40–38,34	0,27–0,43	
	Ульгравит Сапплементс Железо	капсулы № 60	18	«VP Laboratory LTD», Великобритания	23,00	0,38	
	Железо хелат	таблетки № 30	14	СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь	5,74–8,88	0,19–0,30	
	Железо хелат	таблетки № 60	14	ЗАО «Эвалар», Россия	18,30–36,23	0,31–0,60	
	Железо	таблетки № 60	14	ООО «Коралловый клуб», Россия	25,00	0,42	
	Железа [II] фумарат	ЖЛС железа фумарат	капсулы № 90	20	ООО «Глобал Хэлфкеар», Россия	14,78–7,97	0,16–0,20
	Дополнительные источники витаминов и минералов, содержащие железо						
	Железа [II] бисглицинат + фолиевая кислота	Лефол феррум	таблетки № 30	30	Ламира, Великобритания	25,60–36,55	0,85–,22
Железо 28		капсулы № 90	28	Nature's Bounty, Inc), США	54,50–81,57	0,61–0,91	
Железа [II] глюконат + фолиевая кислота	Легкодоступное железо 18 мг	капсулы № 60	18	Nature's Bounty, Inc), США	39,03	0,65	
	Суправит железо плюс	таблетки шипучие № 20	10	КЕНДИ ЛТД, Болгария	8,56–13,02	0,43–0,65	
Железа [II] фумарат + железа [II] аскорбат	Органическое железо	капсулы № 60	25,5	ООО «Международная компания «Сибирское здоровье», Россия	36,60	0,61	
	Комплекс с железом	капсулы № 30	36	Амбросиа-СупХерб, Израиль	21,52–30,12	0,72–1,00	
Железа [II] бисглицинат (хелат)	Железа бисглицинат+фолат, витамин С, В1, В6, В12 и пребиотик	таблетки № 30	30	ООО «Биотerra», Республика Беларусь	8,40–11,46	0,28–0,38	

Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5	6	7
Железа [II] глюконат	Допельгерц актив витаминно-минеральный комплекс для женщин	таблетки № 15	2,5	Queisser Pharma, Германия	10,10–27,90	0,67–1,86
	Витрум пренатал плюс	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	32 (29–40)	Takeda Pharmaceutical, Япония	20,40–45,36	0,68–1,51
	Элевит второй и третий триместр	капсулы № 30	29	Bayer Consumer Care, Швейцария	49,29–75,34	1,64–2,51
	Специальное драже мерц	драже № 60	20	Mez Pharmaceuticals, Германия	38,68	1,29
	Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn	таблетки № 30	18 ± 20%	ООО «Квадраг-С», Россия	10,28–14,60	0,34–0,49
	Витрум плюс	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	16	Takeda Pharmaceutical, Япония	18,07–37,15	0,60–1,24
	Компливит железо	таблетки, покрытые оболочкой, № 60	15 ± 20%	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия	13,73–13,98	0,23
	Витрум иммунаktiv	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	14	Walmark, Чехия	21,00–34,44	0,70–1,15
	Витрум энерджи	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	14	Walmark, Чехия	17,34–32,22	0,58–1,07
	Дуовит для женщин	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	14	KRKA, d.d., Словения	13,43–28,44	0,45–0,95
Железа [II] фумарат	Элевит планирование и первый триместр	таблетки № 30	14	Bayer Consumer Care, Швейцария	30,48–58,20	1,02–1,94
	Допельгерц актив железо+витамин С+гистидин+фолиевая кислота	таблетки № 30	10	Queisser Pharma, Германия	15,50–26,14	0,52–0,87
	Допельгерц актив Железо+Йод+Фолиевая кислота	таблетки № 30	10	Queisser Pharma, Германия	17,35–20,43	0,58–0,68
	Допельгерц актив менопауза форте	таблетки № 30	10	Queisser Pharma, Германия	24,90–64,24	0,83–2,14

Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5	6	7
	Дуовит для мужчин	таблетки № 30	10	KRKA, d.d., Словения	6,93–27,75	0,23–0,93
	Вирусактив – витаминно-минеральный комплекс осень-весна с антиоксидантами	таблетки № 30	10	ООО «Квадраг-С», Россия	4,82–17,44	0,16–0,58
	Витрум юниор плюс	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 30	9,6	Takeda Pharmaceutical, Япония	12,00–37,29	0,4–1,24
	Витрум центури плюс	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 30	9	Takeda Pharmaceutical, Япония	9,30–44,06	0,31–1,47
	Элевит кормление	капсулы № 30	9	Bayer Consumer Care, Швейцария	35,40–54,72	1,18–1,82
	Витрум кидс плюс	таблетки жевательные № 30	8 (7,2–10)	Takeda Pharmaceutical, Япония	19,00–39,33	0,63–1,31
	Вирусактив – детский витаминно-минеральный комплекс осень-весна	таблетки № 50	5 ± 10%	ООО «Квадраг-С», Россия	5,70–14,77	0,23–0,59
	Компливит сияние	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	5 ± 20%	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия	21,80–36,70	0,73–1,22
	Специальное драже мерц бьюти	драже № 60	2,5	Merz Pharmaceuticals, Германия	35,40	1,18
	Дошпельгерц актив от А до цинка	таблетки № 15	2,1	Queisser Pharma, Германия	10,60–27,46	0,71–1,83
	Феррумнормин комплекс железа с витаминами	капсулы № 30	40	ООО «Глобалмедфарм», Россия	13,37–14,86	0,45–0,50
	Компливит-актив 7+	таблетки № 30	10	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия	14,00–18,63	0,47–0,62
	Олиговит	таблетки, покрытые оболочкой, № 30	10	Галеника, Сербия	10,61–14,88	0,35–0,50
	Дрожжи пивные АМТ с железом	таблетки № 100	5	ОДО «Аматер», Республика Беларусь	1,74–4,20	0,17–0,42
	Дрожжи пивные АМТ с кальцием, магнием и железом	таблетки № 100	5	ОДО «Аматер», Республика Беларусь	1,96–4,73	0,20–0,47
Железа [II] сульфат						

Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5	6	7
Железа [II] сульфат	Витрум юниор	таблетки шипучие № 18	4	НП ЗАО «Малкут», Республика Беларусь	14,17–26,63	0,79–1,48
	Витрум кидс	таблетки шипучие № 18	4	НП ЗАО «Малкут», Республика Беларусь	10,99–25,54	0,61–1,42
	Витус-м	таблетки шипучие № 10	2	НП ЗАО «Малкут», Республика Беларусь	5,34–7,02	0,53–0,70
	Витрум иммунаktiv	таблетки шипучие № 20	2	НП ЗАО «Малкут», Республика Беларусь	10,10–23,13	0,51–1,16
	Витрум энерджи	таблетки шипучие № 20	1,25	НП ЗАО «Малкут», Республика Беларусь	17,34–32,22	0,87–1,61
	БАД к пище, содержащие трёхвалентное железо					
	Дополнительные источники витаминов и минералов, содержащие железо					
	Витаминно-минеральный комплекс от А до Zn для планирующих беременность; беременным и кормящим	таблетки № 30	16,5	ООО «ВТФ», Россия	7,98–14,81	0,53–0,99
	Витаминно-минеральный комплекс от А до Zn для детей 7–14 лет	таблетки № 30	6	Фармацевтическая компания «ВТФ», Россия	9,19–21,68	0,31–0,72
	Железо +витамины С, В6, В12+фолиевая кислота	таблетки шипучие № 20	4,2	PEZ production Europe Kft, Венгрия	12,10–16,27	0,61–0,81
	Железо липосомальное плюс	таблетки шипучие № 20	4	ЗАО «Эвалар», Россия	19,60	0,98
Железа [III] пиррофосфат	Витайм кидзу железо	таблетки жевательные № 60	3	Фармацевтическая компания «ВТФ», Россия	13,90–17,90	0,46–0,60
	Витайм кидзу иммуно	таблетки № 60	3	Фармацевтическая компания «ВТФ», Россия	16,30–17,90	0,27–0,30
	Витаминно-минеральный комплекс от А до Zn	таблетки № 30	2,1–3,5	ЗАО «Эвалар», Россия	9,36–30,03	0,31–1,00
	Витайм кидзу мультивитамины	таблетки № 60	1,667	Фармацевтическая компания «ВТФ», Россия	17,90	0,30
	Свисс энерджи смартвит кидс	таблетки жевательные № 60	1,05	DOMASO Dr. med. Aufbergermaur AG, Швейцария	32,16–42,77	0,54–0,71
Железа [III] фосфат	Витаминно-минеральный комплекс от А до Zn для детей 3–7 лет	таблетки № 30	4	Фармацевтическая компания «ВТФ», Россия	15,46–19,53	0,52–0,65
Аммония железа [III] цитрат	Доппельгерц энерготоник	эликсир 250 мл № 1	3,6–5,4 в сут. дозе	Queisser Pharma, Германия	23,33–42,16	5,83–10,54

БАД к пище, содержащие небольшое количество железа, имеют рекомендации к применению в качестве дополнительных источников витаминов и минералов, для снижения усталости, повышения физической и умственной работоспособности, укрепления иммунитета.

Железосодержащие БАД к пище выпускаются в виде таблеток (25 наимено-

ваний, 41,7%), таблеток, покрытых оболочкой (10 наименований, 16,6%), капсул (11 наименований, 18,3%), жевательных таблеток (3 наименования, 5,0%), таблеток шипучих (8 наименований, 13,3%), драже (2 наименования, 3,3%), эликсира (1 наименование, 1,7%). В аптеках представлено 9 наименований (15%) БАД к пище отечественного производства и 51 (85%) – зарубежного (таблица 10).

Таблица 10. – Анализ ассортимента БАД к пище, содержащих железо, по производителю

Особенности состава	Производитель					
	Республика Беларусь			Зарубежный		
	Количество наименований (содержание железа, мг)					
	II-валентное	Хелатные комплексы	III-валентное	II-валентное	Хелатные комплексы	III-валентное
содержит комплекс витаминов и минералов	7 (1,25–30)	1 (30)	-	29 (2,10–40)	4 (18–36)	11 (1,05–16,50)
содержит только соединения железа	-	1 (14)	-	1 (20)	6 (14,00–25,00)	-
Итого	9			51		

Анализ медиан минимальных и максимальных цен на железосодержащие ЛП «Поливитамин с минеральными веществами» и БАД к пище в пересчете

на суточную дозу показал, что меньшую стоимость имеют ЛП из группы «Поливитамин с минеральными веществами» (таблица 11).

Таблица 11. – Анализ железосодержащих поливитамин с минералами и БАД к пище по стоимости в пересчете на суточную дозу, Республика Беларусь, 01.09.2022

Исследуемый показатель	Поливитамин с минеральными веществами		БАД к пище	
	Республика Беларусь	Зарубежный	Республика Беларусь	Зарубежный
Цена в пересчете на суточную дозу (медиана, бел. руб.)	0,44–0,53	0,34–0,50	0,51–0,7	0,53–0,91
	0,39–0,52		0,53–0,89	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В аптечном ассортименте Республики Беларусь представлены железосодержащие ЛП, поливитамин с минеральными веществами и БАД к пище. Они отличаются по количеству действующих веществ (монокомпонентные и комбинированные), химическому составу (соли железа двухвалентного и трехвалентного, органические и неорганические соединения), количественному содержанию железа, производителю, цене.

Определено, что все ЖЛП для приема внутрь, зарегистрированные в Республике Беларусь, подлежат реализации без рецепта врача (22 наименования из группы В03А «Препараты железа» и 8 наимено-

ваний из группы А11АА «Поливитамин с минеральными веществами»). ЛП для инъекционного введения из группы В03А «Препараты железа» реализуются по рецепту (5 наименований).

Среди пероральных ЖЛП более разнообразен ассортимент ЛП, содержащих трехвалентное железо (59%, 13 наименований из 22). Они включают неорганические соли и выпускаются в виде твердых и жидких лекарственных форм. ЛП, содержащие соли двухвалентного железа, в большинстве выпускаются в виде твердых лекарственных форм, и только одно наименование – в виде жидкой. Парентеральные ЛП содержат соли трехвалентного железа и представлены в форме растворов для внутримышечного и внутривенного введения.

Отечественной промышленностью выпускаются ЛП, содержащие соли двухвалентного и трехвалентного железа. Среди ЛП для приема внутрь доля ЛП белорусского производства составляет 44% (4 наименования из 9) и 54% (7 наименований из 13) солей двухвалентного и трехвалентного железа соответственно. Однако жидкая лекарственная форма, содержащая соединение двухвалентного железа, только зарубежного производства. Среди парентеральных ЛП отечественным производителем выпускается раствор для внутримышечного введения (50%, 2 наименования из 4).

Зарегистрировано также 8 наименований ЛП из группы поливитаминов с минеральными веществами. Большинство из них содержат железо меньше нормы физиологической потребности для женщин (1,25–14 мг) и применяются при несбалансированном питании. Два наименования с содержанием железа 20 и 60 мг используются для профилактики ЖДА. Только одно наименование поливитаминов с минеральными веществами выпускается белорусским производителем.

Ассортимент железосодержащих БАД к пище более разнообразен по сравнению с витаминно-минеральными комплексами, представлен 60 наименованиями. Из них 13,3% являются монокомпонентными и содержат от 14 до 25 мг железа двухвалентного (в основном хелатные комплексы). 86,7% включают комплекс витаминов и минеральных веществ, в том числе железо двух- и трехвалентное в количестве от 1,05 до 40 мг. Некоторые БАД к пище содержат железо в количестве, превышающем его суточную потребность в пищевом рационе: 20% (12 наименований) для женщин и 42% (25 наименований) – для мужчин. Значительная часть исследуемых БАД к пище имеют рекомендации по применению в качестве дополнительного источника железа, для поддержания в норме уровня гемоглобина, профилактики анемии. Отечественными производителями выпускается 15% проанализированных БАД к пище.

Таким образом, разнообразный ассортимент железосодержащих ЛП и БАД к пище обеспечивает потребности населения Республики Беларусь в лечении и профилактике железодефицитных состояний.

SUMMARY

A. I. Vasiliev, E. N. Tarasova IRON-CONTAINING MEDICINES AND BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD SUPPLEMENTS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF BELARUS

The article is devoted to the research of the range of iron-containing medicinal preparations and biologically active food supplements. The research has shown that 22 names of iron-containing medicinal preparations for oral administration, 5 names of injection medicinal preparations, and also 8 names of medicinal preparations from the group of multivitamins with minerals are registered in the Republic of Belarus. The drugs of first choice are for oral administration. Among them drugs of divalent (41%, 9 names) and trivalent iron (59%, 13 names) are registered mainly in the form of inorganic salts (82%, 18 items). Monopreparations account for 55%, combined ones – 45%. Oral medicinal preparations are produced by domestic (50%) and foreign (50%) manufacturers. Vitamin-mineral complexes contain organic (37,5%, 3 names) and inorganic (62,5%, 5 names) divalent iron salts. The domestic industry produces 1 name of vitamins containing iron. Among parenteral dosage forms Belarusian manufacturers produce solution for intramuscular injections.

Among biologically active food supplements presented in the pharmacy assortment 60 names containing divalent and trivalent iron were identified. The amount of iron in their composition varies from 1.05 to 40 mg. At the same time iron content in some food supplements exceeds its daily requirement in the diet of women (12 names, 20%) and men (25 names, 42%). Most of the food supplements studied have recommendations for use as an additional source of iron, to maintain normal hemoglobin levels and prevent anemia. Domestic manufacturers produce 9 names (15%) of the analyzed food supplements.

Keywords: iron-containing medicinal preparations, biologically active food supplements, pharmacy, assortment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на неё влияющие /

- А. Г. Румянцев [и др.] // Мед. совет. – 2015. – № 6. – С. 62–66.
2. Анемия [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/anaemia#tab=tab_3. – Дата доступа: 01.05.2022.
3. Ромашевская, И. П. Современные подходы к диагностике и терапии железодефицитных анемий / И. П. Ромашевская, В. В. Кошкевич. – Гомель: Респ. науч.-практ. центр радиационной медицины и экологии человека, 2018. – 16 с.
4. Захарова, Л. Анемия: проблема мирового масштаба [Электронный ресурс] / Л. Захарова // Мед. вестник. – 2020. – Режим доступа: <https://medvestnik.by/konspektvracha/anemiya-problema-mirovogo-masshtaba>. – Дата доступа: 01.05.2022.
5. Control of iron deficiency anemia in low and middle-income countries / S. R. Pasricha [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121, N 14. – P. 2607–2617.
6. Железодефицитная анемия: (методические рекомендации для врачей) / сост.: Е. А. Фурсова, И. В. Санникова. – Воронеж: Воронежский гос. мед. ун-т им. Н. Н. Бурденко, 2017. – 14 с.
7. Савчик, А. М. Эколого-эпидемиологические аспекты заболеваемости железодефицитными анемиями населения Брестской области за 2010–2017 гг. / А. М. Савчик, В. А. Стельмах // Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века = Sakharov readings 2020: environmental problems of the XXI century: материалы 20-й международ. науч. конф., 21–22 мая 2020 г., г. Минск, Республика Беларусь: в 2 ч. / под общ. ред. С. А. Маскевича, М. Г. Герменчук. – Минск: ИВЦ Минфина, 2020. – Ч. 2. – С. 161–164.
8. Нагимова, Г. М. Совершенствование фармацевтической помощи потребителям железосодержащих лекарственных препаратов в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.03 / Г. М. Нагимова; Башкирский гос. мед. ун-т. – Москва, 2021. – 28 с.
9. Об утверждении клинических протоколов [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 апр. 2022 г., № 23 // Бизнес-инфо. – Режим доступа: <https://bii.by/>. – Дата доступа: 20.05.2022.
10. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] // Реестры УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: <http://rceth.by/>. – Дата доступа: 01.09.2022.
11. Tabletka.by [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tabletka.by/>. – Дата доступа: 01.09.2022.
12. 103.by [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apteka.103.by/>. – Дата доступа: 01.09.2022.
13. Захарова, И. Н. Выбор препаратов железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей [Электронный ресурс] / И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников, Н. Е. Малова // Русский мед. журн. – 2003. – Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vybor_preparatov_gheleza_dlya_ferrotterapii_ghelezodeficitnoy_anemii_u_detey/#ixzz7ftf9IR00. – Дата доступа: 01.05.2022.
14. Гавриченко, Ж. Железо в дефиците. Коррекция с индивидуальным подходом [Электронный ресурс] / Ж. Гавриченко // Мед. вестн. – 2022. – Режим доступа: <https://medvestnik.by/konspektvracha/zhelezo-v-defitsite-korreksiya-s-individualnym-podkhodom>. – Дата доступа: 01.05.2022.
15. Кирилук, А. А. Железосодержащие лекарственные средства: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (Сообщение 1) / А. А. Кирилук // Вестн. фармации. – 2020. – № 3. – С. 81–97.
16. Кирилук, А. А. Железосодержащие лекарственные средства: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (Сообщение 2) / А. А. Кирилук // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 71–84.
17. Стуклов, Н. И. Эффективность и переносимость препаратов железа. Что важнее? Существует ли оптимальное решение? [Электронный ресурс] / Н. И. Стуклов, М. Ю. Кунина, Е. Н. Семенова // Поликлиника. – 2014. – № 2. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/2188/>. – Дата доступа: 01.05.2022.
18. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://white-medicine.com/atx/>. – Дата доступа: 01.05.2022.
19. Стуклов, Н. И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее: эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Журн. междунар. медицины. – 2013. – № 1. – С. 47–55.
20. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 марта 2011 г. № 16 [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 нояб. 2012 г., № 180: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 нояб. 2015 г., № 111 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226679p&p1=1>. – Дата доступа: 20.05.2022.
21. Идельсон, Л. И. Гипохромные анемии /

Л. И. Идельсон. – Москва: Медицина, 1981. – 190 с.

22. Об установлении перечня лекарственных препаратов, реализуемых без рецепта врача [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 10 апр. 2019 г., № 27: с изм. и доп. : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 нояб. 2021 г., № 120 // Эталон-online. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=w21934175>. – Дата доступа: 20.05.2022.

23. Об утверждении Положения о порядке производства и оборота биологически активных добавок к пище [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 2 дек. 2004 г., № 1537 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: [https://pravo.by/document/?guid=2012&oldDoc=2004-193/2004-193\(046-062\).pdf&oldDocPage=6](https://pravo.by/document/?guid=2012&oldDoc=2004-193/2004-193(046-062).pdf&oldDocPage=6). – Дата доступа: 20.05.2022.

24. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [Электронный ресурс]: решение Комис. таможенного союза, 28 мая 2010 г., № 299 : с изм. и доп. : решение Комис. таможенного союза, 22 февр. 2022 г. – Режим доступа: <https://white-medicine.com/atx/>. – Дата доступа: 01.09.2022.

REFERENCES

1. Rumiantsev AG, Zakharova IN, Chernov VM, Tarasova IS, Zaplatnikov AL, Korovina NA i dr. The prevalence of iron deficiency conditions and factors affecting it. Med sovet. 2015;(6):62–6. (In Russ.)

2. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Anemia [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.who.int/ru/health-topics/anaemia#tab=tab_3. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

3. Romashevskaiia IP, Koshkevich VV. Modern approaches to the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. Gomel', RB: Resp nauch-prakt tsentr radiats meditsiny i ekologii cheloveka; 2018. 16 s. (In Russ.)

4. Zakharova L. Anemia: a global problem [Elektronnyi resurs]. Med vestnik. 2020. Rezhim dostupa: <https://medvestnik.by/konspektvracha/anemiya-problema-mirovogo-masshtaba>. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

5. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. Blood. 2013;121(14):2607–17. doi: 10.1182/blood-2012-09-453522

6. Iron-deficiency anemia: (metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei). Fursova EA, San-

nikova IV, sostaviteli. Voronezh, RF: Voronezhskii gos med un-t im NN Burdenko; 2017. 14 s. (In Russ.)

7. Savchik AM, Stel'makh VA. Ecological and epidemiological aspects of the incidence of iron deficiency anemia in the population of the Brest region for 2010-2017. V: Maskevich SA, Germenchuk MG, redaktory. Sakharovskie chteniia 2020 goda: ekologicheskie problemy XXI veka = Sakharov readings 2020 : environmental problems of the XXI century. Materialy 20-i mezhdunar nauch konf; 2020 Mai 21–22; Minsk, Respublika Belarus' : v 2 ch. Minsk, RB: IVTs Minfina; 2020. Ch. 2. s. 161–4. (In Russ.)

8. Nagimova GM. Improving pharmaceutical assistance to consumers of iron-containing drugs in the Republic of Bashkortostan: avtoref dis ... kand farmatsevt nauk : 14.04.03. Moskva, RF; 2021. 28 s. (In Russ.)

9. On the approval of clinical protocols [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 1 apr 2022 g, № 23. Biznes-info. Rezhim dostupa: <https://bii.by/>. Data dostupa: 20.05.2022. (In Russ.)

10. State Register of Medicinal Products of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Reestry UP «Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia». Rezhim dostupa: <http://rceth.by/>. Data dostupa: 01.09.2022. (In Russ.)

11. Tabletki.by [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://tabletki.by/>. Data dostupa: 01.09.2022. (In Russ.)

12. 103.by [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://apteka.103.by/>. Data dostupa: 01.09.2022. (In Russ.)

13. Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Malova NE. The choice of iron preparations for ferrotherapy of iron deficiency anemia in children [Elektronnyi resurs]. Russkii med zhurn. 2003. Rezhim dostupa: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/vybor_preparatov_gheleza_dlya_feroterapii_ghelezodeficitnoy_anemii_u_detey/#ixzz7ftf9IR00. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

14. Gavrichenkova Zh. Iron is in short supply. Correction with an individual approach [Elektronnyi resurs]. Med vestn. 2022. Rezhim dostupa: <https://medvestnik.by/konspektvracha/zhelezo-v-defitsite-korreksiya-s-individual-nymphodkhodom>. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

15. Kiriliuk AA. Iron-containing medicines: from clinical pharmacology to pharmaceutical care (Message 1). Vestn farmatsii. 2020;(3):81–97. (In Russ.)

16. Kiriliuk AA. Iron-containing medicines: from clinical pharmacology to pharmaceutical care (Message 2). Vestn farmatsii. 2020;(4):71–84. (In Russ.)

17. Stuklov NI, Kunina MIu, Semenova EN. Efficacy and tolerability of iron preparations.

What's more important? Is there an optimal solution? [Elektronnyi resurs]. Poliklinika. 2014;(2). Rezhim dostupa: <https://medi.ru/info/2188/>. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

18. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://white-medicine.com/atx/>. Data dostupa: 01.05.2022. (In Russ.)

19. Stuklov NI, Semenova EN. Treatment of iron deficiency anemia. What is more important: effectiveness or tolerability? Is there an optimal solution? Zhurn mezhdunar meditsiny. 2013;(1):47–55. (In Russ.)

20. On approval of the Sanitary norms and rules "Nutritional requirements of the population: norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Republic of Belarus" and invalidation of the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated March 14, 2011 No. 16 [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 20 noiab 2012 g, № 180 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 16 noiab 2015 g, № 111. Natsional'-nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226679p&p1=1>. Data dostupa: 20.05.2022. (In Russ.)

21. Idel'son LI. Hypochromic anemia. Moskva, RF: Meditsina; 1981. 190 s. (In Russ.)

22. On the establishment of a list of drugs sold without a doctor's prescription [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 10 apr 2019 g, № 27: s izm

i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 8 noiab 2021 g, № 120. Etalon-online. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=w21934175>. Data dostupa: 20.05.2022. (In Russ.)

23. On approval of the Regulations on the procedure for the production and circulation of biologically active food supplements [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 2 dek 2004 g, № 1537. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: [https://pravo.by/document/?guid=2012&oldDoc=2004-193/2004-193\(046-062\).pdf&oldDocPage=6](https://pravo.by/document/?guid=2012&oldDoc=2004-193/2004-193(046-062).pdf&oldDocPage=6). Data dostupa: 20.05.2022. (In Russ.)

24. Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary-epidemiological supervision (control) [Elektronnyi resurs]: reshenie Komis tamozhennogo soiuz, 28 maia 2010 g, № 299 : s izm i dop : reshenie Komis tamozhennogo soiuz, 22 fevr 2022 g. Rezhim dostupa: <https://white-medicine.com/atx/>. Data dostupa: 01.09.2022. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра фармацевтической технологии,

e-mail: tarasovaelena82@mail.ru,

Тарасова Е. Н.

Поступила 19.09.2022 г.

международная практическая конференция
Вывод лекарственных средств на рынок ЕАЭС

**22 - 23 марта 2023
г. Москва +online**



Международная практическая конференция

«Вывод лекарственных средств на рынок ЕАЭС»

ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ: 22-23 марта, 2023

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Москва, Россия

ФОРМАТ: очно и online

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЧИКИ: Евразийская экономическая комиссия, Министерство здравоохранения Российской Федерации, РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Республики Казахстан, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Республики Беларусь, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ Армения, представители отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и многие другие.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Внесение изменений, практический опыт со стороны заявителей и регуляторов
- Приведение в соответствие досье биотехнологического препарата
- Законодательные основы для организации консультаций с регуляторными органами по вопросам государственной регистрации лекарственных средств. Существующая практика в государствах-членах ЕАЭС
- Перспективы сохранения локальной регистрации лекарственных средств в каждом из государств-членов ЕАЭС после 2025 г.
- Подход органов разных государств к документации, подтвержденной в референтном государстве

- Контроль качества лекарственных препаратов в мировой практике во время регистрации, внесения изменений в досье и пострегистрационный контроль качества лекарственных препаратов
- Лабораторная экспертиза:
опыт заявителя – по срокам, особенности записи по разным странам;
подходы регулятора;
опыт по ЕАЭС: когда регуляторы назначают экспертизу, какой срок дается на подачу образцов, часто встречающиеся ошибки;
опыт проведения дистанционных лабораторных экспертиз по ЕАЭС
- Использование результатов фармакоэкономического анализа при регистрации ЛС в ЕАЭС, мнения экспертов в отрасли
- Фармакопея ЕАЭС
- Регистрация гибридных ЛС. Регистрация комбинированных ЛС
- Регистрация биологических препаратов, препаратов из плазмы крови
- Практический опыт после приведения досье в соответствие, с какими трудностями сталкиваются компании
- Регистрация и поддержание (внесение изменений) мастер-файла плазмы в ЕАЭС
- Государственное регулирование обращения лекарственных средств
- Регистрация ЛС в странах СНГ
- Регистрация новых препаратов, опыт регистрации без проведения клинических исследований на территории ЕАЭС
- Приведение в соответствие досье для хорошо изученных ЛП
- Подготовка досье по требованиям ЕАЭС 1, 2, 3, 4, 5 модули
- Приведение в соответствие досье биотехнологического препарата. Опыт новой регистрации биотехнологического препарата. Опыт по дефектурным препаратам в соответствии с ПП 593
- Основные изменения в регуляторных процедурах по Правилам ЕАЭС
- Приведение досье в соответствие в странах признания, ввод в гражданский оборот и проблемы, связанные с этим, для препаратов, приведенных по ЕАЭС

ФОРМАТ КОНФЕРЕНЦИИ:

- очно и online
- не более 70 участников, для удобной коммуникации
- синхронный перевод (русский, английский)
- каждая презентация 40-45 минут
- возможность задавать вопросы после каждого доклада

Для получения программы конференции, пожалуйста, обращайтесь:

+7 499 6776159, + 357 22 007896

info@bravoforums.com

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 631.413

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.23>

Г. Н. Бузук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. СООБЩЕНИЕ 6. КВАДРАТНАЯ УСТАНОВКА, КОНСТРУКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ И СПОСОБ РАСЧЕТА ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА

г. Витебск, Республика Беларусь

Целью настоящей работы является изучение возможности использования квадратной установки G. M. Habberjat для оценки трофности почвы по измерению ее удельного сопротивления. Установлены существенное влияние глубины погружения неизолированных электродов в исследуемый субстрат на величину удельного электрического сопротивления (УЭС) почвы и нелинейный характер зависимости, который хорошо аппроксимировался степенной функцией, независимо от способа расчета геометрического коэффициента установки. Использование точечных электродов позволяет скорректировать влияние глубины погружения электродов в исследуемый объект на результаты измерения удельного электрического сопротивления. Данный факт следует учитывать при проведении измерений удельного электрического сопротивления почвы в природных условиях. Методика может использоваться для оценки трофности почв в местах произрастания лекарственных растений.

Ключевые слова: трофность почвы, установка Habberjat, удельное электрическое сопротивление, измерительные электроды, геометрический коэффициент.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из факторов, оказывающих существенное влияние на вторичный метаболизм растений, в том числе лекарственных, является трофность почвы [1]. Под трофностью почвы чаще всего понимают общую обеспеченность произрастающих растений элементами минерального питания, в том числе макро- и микроэлементами, а также их биодоступность [2].

Исследование трофности почв инструментальными методами – достаточно трудоемкий процесс, который характеризуется значительными временными и материальными затратами. В связи с этим весьма актуальной проблемой является разработка экспресс-методов исследования трофности почв и способов ее косвенной оценки. Один из экспресс-методов исследования трофности почв основан на измерении электропроводности (ЕС) или удельного электросопротивления почвы (ЕР или УЭС). Удельная электропроводность почвы (или просто электропроводность) – показатель, коррелирующий со свойствами почвы, оказывающими влияние на продуктивность растений [3–7].

Для определения трофности почв в полевых и лабораторных условиях нами разработана портативная установка. В ходе ранее выполненных исследований установлено, что на результаты измерения УЭС оказывают влияние изолированность электродов и степень их заглубления в почву [8–9].

Более того, полевые испытания, проведенные с линейной установкой F. Wenner (Wenner array), выявили высокую вариабельность получаемых результатов. Одной из причин этого является влияние на результаты измерений микро- и нанорельефа почвы [10].

При жестком креплении электродов на раме установки в одну линию из-за небольших неровностей почвы добиться одинакового погружения в почву всех четырех электродов не всегда возможно. Это сказывается на площади контакта электродов с почвой и, как следствие, отражается на величине тока, падении напряжения и УЭС.

Уменьшить влияние микро- и нанорельефа на результаты измерений УЭС можно путем уменьшения размеров установки, заменой расположения электродов в одну линию расположением по углам квадрата –

квадратная установка (Square array). Эта установка используется в основном для определения анизотропии или удельного сопротивления в разных направлениях в геологических формациях, для выявления трещин, разломов, потоков подземных вод [11–14].

Целью настоящей работы является изучение возможности использования квадратной установки G. M. Habberjam для оценки трюфности почвы по измерению ее удельного сопротивления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопро-

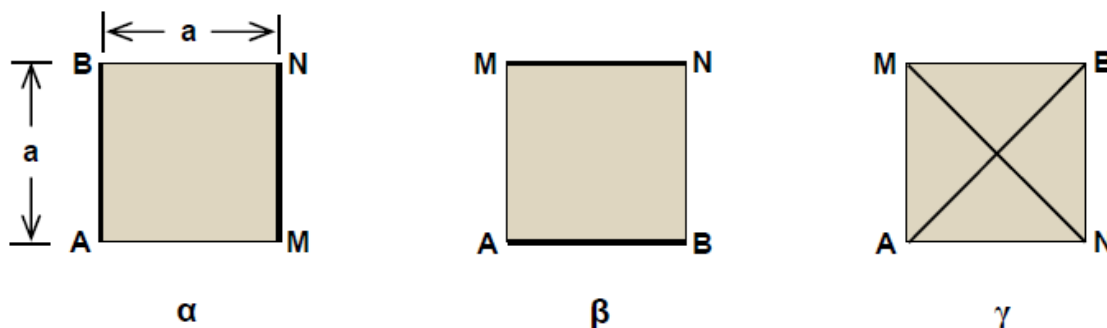


Рисунок 1. – Схема квадратной установки G. M. Habberjam

На электроды АВ установки подавали напряжение. Измеряли силу тока в цепи, а на электродах MN – падение напряжения. Сопротивление рассчитывали по формуле (1):

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

где U – падение напряжения на электродах MN, mV;

I – сила тока, mA;

k – геометрический коэффициент установки.

Величина геометрического коэффициента установки для измерения УЭС зависит от расстояния между электродами и их взаимного расположения относительно друг друга. Для квадратной установки геометрический коэффициент (k1) рассчитывали по формуле [15]:

$$k1 = \frac{2 \cdot \pi \cdot a}{2 - \sqrt{2}}, \quad (2)$$

тивления почвы использовали 4-электродную квадратную установку AMNB, предложенную G. M. Habberjam [11, 12]. Название установки происходит от электродов, образующих форму квадрата, причем четыре стороны массива имеют одинаковую длину. Это делает установку более компактной и пригодной для использования в ограниченном пространстве. В зависимости от расположения электродов относительно друг друга различают α , β и γ ориентацию установки. Расстояние между электродами (a) составляло 20 мм, общая длина электродов – 90 мм, диаметр – 2 мм. Нами использовалась α ориентация квадратной установки (рисунок 1).

где a – расстояние между электродами;
 π – 3,1415.

При использовании точечного электрода расчет геометрического коэффициента (k2) проводили по формуле (3), предложенной F. Wenner [16, 17] для линейной установки:

$$k2 = \frac{4\pi}{\frac{1}{a} + \frac{2}{\sqrt{a^2 + 4z^2}} - \frac{1}{\sqrt{a^2 + z^2}}}, \quad (3)$$

где a – расстояние между электродами;
 z – глубина погружения точечного электрода в исследуемый объект;
 π – 3,1415.

Глубина проникновения электрического поля в почву зависит от расстояния между электродами и составляет для линейной установки F. Wenner – 0,52·a, в то время как для квадратной установки варьирует от 0,45·a до 1,00·a [13, 18–20].

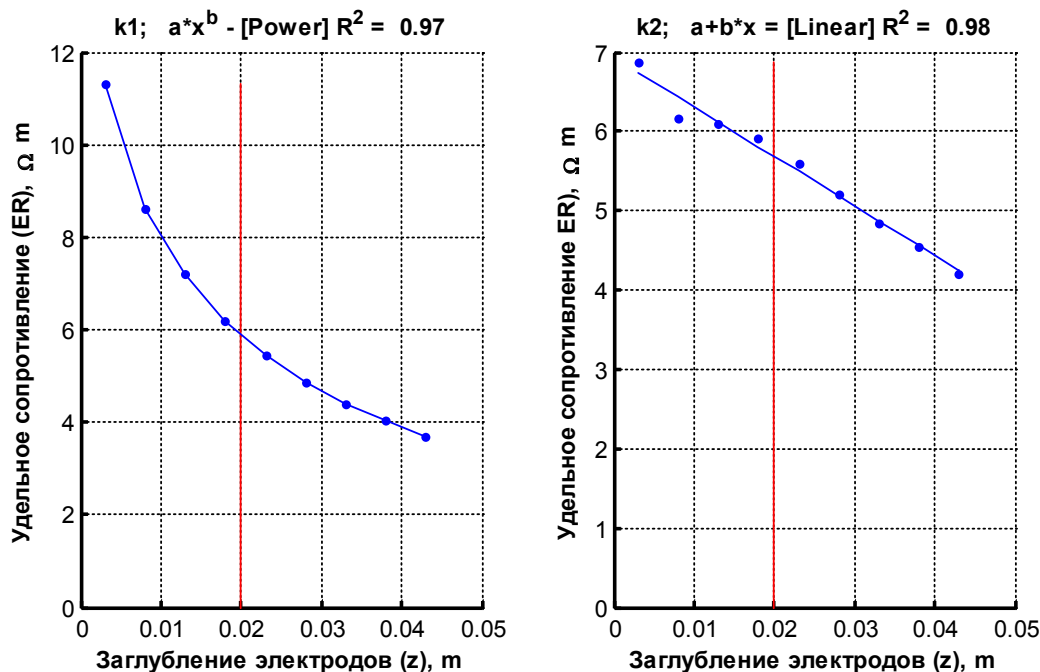
При использовании квадратной уста-

новки глубинность исследования уменьшается при наличии больших контрастов удельного сопротивления в почве [13].

Методика проведения измерений УЭС почвенной пасты и водного экстракта почв с помощью разработанной нами установки, а также детали конструкции неизолированного и точечного электродов описаны нами в предыдущих сообщениях 1 и 2 [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использованный в работе водный экстракт почвы представляет собой гомогенный объект. Предполагалось, что зависимость УЭС от глубины погружения электрода в водный экстракт почвы будет представлять линию, параллельную оси абсцисс. Однако в эксперименте получены другие результаты (рисунок 2).



Обозначения: вертикальная линия означает заглубление электродов, равное расстоянию между ними ($a = z$). $k1$ и $k2$ означают геометрический коэффициент установки, рассчитанный по формулам (2) и (3) соответственно

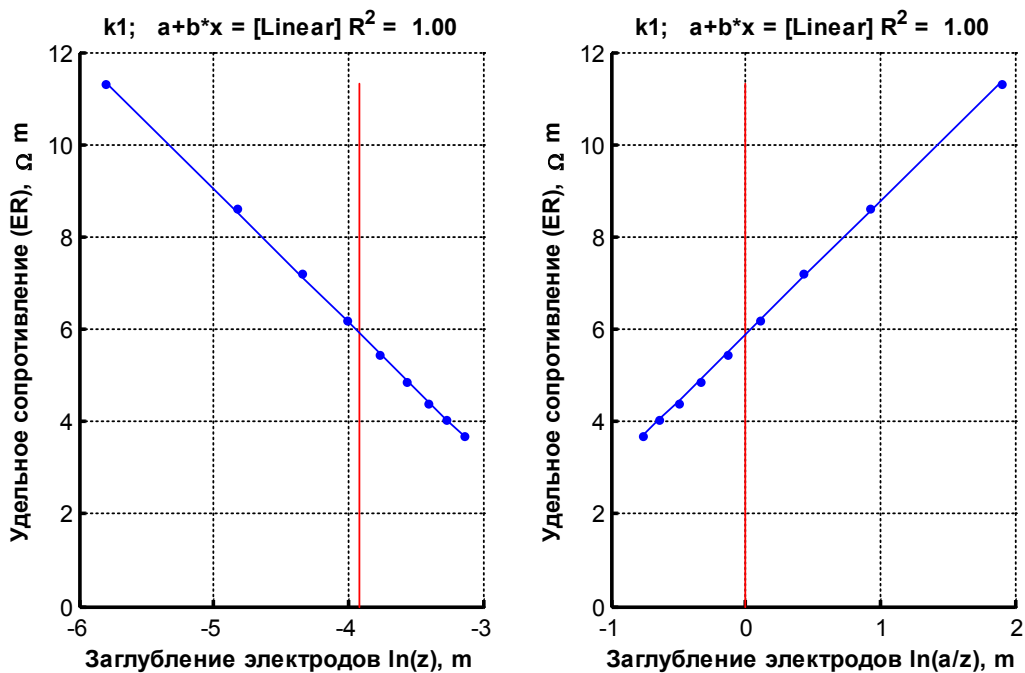
Рисунок 2. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в водный экстракт почвы

При применении неизолированных электродов УЭС водного экстракта почвы снижалось с увеличением глубины погружения электродов (рисунок 2). Способ расчета геометрического коэффициента оказывал существенное влияние на характер зависимости УЭС от глубины погружения электрода в почвенный экстракт. Для геометрического коэффициента $k1$ такая зависимость описывалась степенной функцией $y = ax^b$, для коэффициента $k2$ – линейной функцией $y = ax$.

Зависимости УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в почвенный экстракт для геометрического коэффициента $k1$ хорошо линеаризируется при их представлении в полулогарифмическом масштабе (рисунок 3), в то

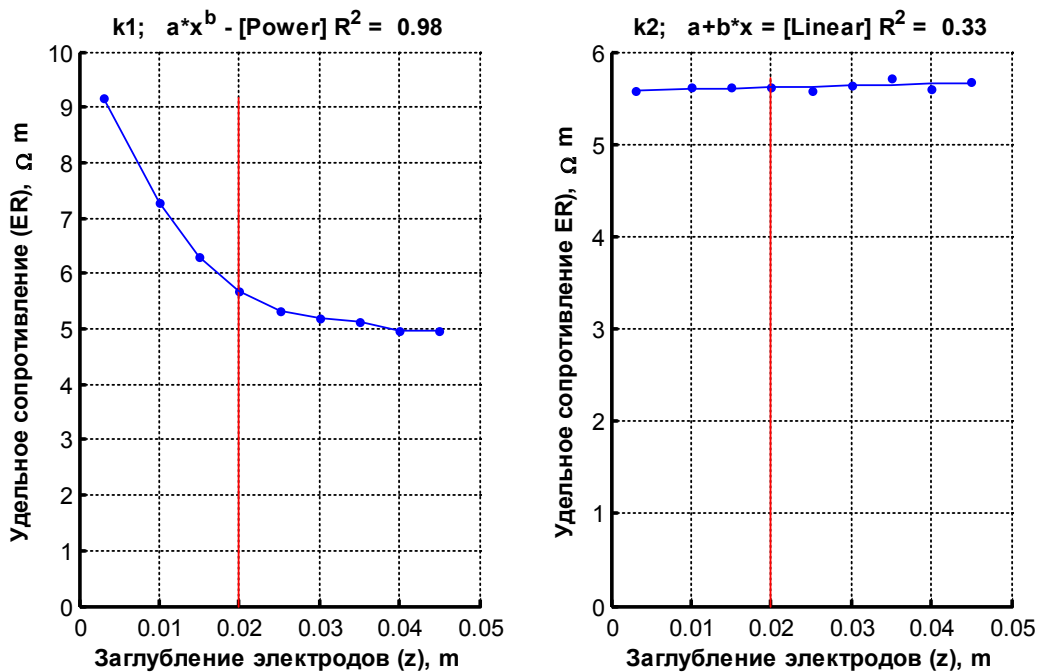
время как для геометрического коэффициента $k2$ линеаризовать зависимость не удалось.

При использовании точечных электродов и формулы (2) для расчета геометрического коэффициента, а также неизолированных электродов, зависимость УЭС от глубины погружения электродов в почвенный экстракт носит нелинейный характер, описываемый степенной функцией (рисунок 2). Использование для расчета геометрического коэффициента формулы (3) приводит к практически полному исчезновению зависимости УЭС от глубины погружения точечных электродов в исследуемый объект (почвенный экстракт) (рисунок 4). Методика определения УЭС на квадратной уста-



Обозначения те же, что и на рисунке 2.

Рисунок 3. – Линеаризация зависимости УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в водный экстракт почвы



Обозначения те же, что и на рисунке 3.

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

новке G. M. Habberjam с применением точечных электродов и формулы (3) для расчета геометрического коэффициента

может использоваться для оценки трофности почв в местах произрастания лекарственных растений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При измерении удельного электрического сопротивления с помощью квадратной установки Г. М. Habberjam установлено, что на результаты измерения оказывают влияние характер используемых электродов и формула расчета геометрического коэффициента установки. При применении неизолированных электродов, а также точечных электродов и формулы (2) для расчета геометрического коэффициента установки зависимость величины УЭС почвы от глубины погружения электродов носит нелинейный характер, аппроксимируемый степенной функцией. При применении точечных электродов и формулы (3) для расчета геометрического коэффициента исключается влияние глубины погружения электродов в исследуемый объект на получаемые результаты. Таким образом, при оценке трофности почв в местах произрастания лекарственных растений возможно использование квадратной установки Г. М. Habberjam при условии применения точечных электродов и формулы (3) для расчета геометрического коэффициента.

SUMMARY

G. N. Buzuk
 DETERMINATION OF SOIL
 TROPHICITY BY ELECTROPHYSICAL
 METHOD. MESSAGE 6. SQUARE
 DEVICE, ELECTRODE DESIGN
 AND GEOMETRIC COEFFICIENT
 CALCULATION METHOD

The aim of this work is to study the possibility of using a square device of G. M. Habberjam to assess soil trophicity by measuring its resistivity. Significant influence of immersion depth of uninsulated electrodes in the substrate studied on the amount of specific electrical resistivity (SER) of the soil and nonlinear nature of dependence which was well approximated by the power function regardless of the method of calculating geometric coefficient of the device were established. The use of point electrodes makes it possible to adjust the influence of electrodes immersion depth in the object studied on the results of measuring electrical resistivity. This fact should be taken into account when measuring specific electrical resistivity of the soil in natural conditions. The technique

can be used to assess soil trophicity in places where medicinal plants grow.

Keywords: soil trophicity, Habberjam device, electrical resistivity, measuring electrodes, geometric coefficient.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погоцкая, А. А. Морфометрия *Chelidonium majus* L.: взаимосвязь размеров, формы листа и содержания алкалоидов и фенольных соединений / А. А. Погоцкая, Г. Н. Бузук, О. В. Созинов // Вестн. фармации. – 2010. – № 3. – С. 26–39.
2. 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.
3. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. – Москва–Дмитров: Москов. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – 2004. – 48 с.
4. Electrical resistivity survey in soil science: a review / A. Samouëlian [et al.] // Soil and tillage research. – 2005. – Vol. 83, N 2. – P. 173–193.
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 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. Reynolds, J. M. An introduction to applied and environmental geophysics / J. M. Reynolds. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2011. – 796 p.
8. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 1. Устройство и лабораторная методика / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2021. – № 3. – С. 32–40.
9. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 2. Конструкция электродов и способ расчета геометрического коэффициента / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 46–52.
10. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 5. Полевые испытания / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2022. – № 2. – С. 65–76.
11. Habberjam, G. M. The use of a square configuration in resistivity prospecting / G. M. Habberjam, G. E. Watkins // Geophysical prospecting. – 1967. – Vol. 15, N 3. – P. 445–467.
12. Habberjam, G. M. The effects

of anisotropy on square array resistivity measurements / G. M. Habberjam // *Geophysical prospecting*. – 1972. – Vol. 20, N 2. – P. 249–266.

13. Lane, Jr. J. W. Use of a square array direct current resistivity method to detect fractures in crystalline bedrock in New Hampshire / Jr. J. W. Lane, F. P. Haeni, W. M. Watson // *Groundwater*. – 1995. – Vol. 33, N 3. – P. 476–485.

14. Application of cross-square array and resistivity anisotropy for fracture detection in crystalline bedrock / O. O. Bayewu [et al.] // *Arab. J. of Geosciences*. – 2016. – Vol. 9, N 4. – P. 1–16.

15. Moreira, S. S. A comparative evaluation of vertical fractures using different azimuthal electrical resistivity survey arrays / S. S. Moreira, L. A. P. Bacellar, P. R. A. Aranha // *Near Surface Geophysics*. – 2019. – Vol. 17, N 4. – P. 345–357.

16. 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.

17. Kaufhold, S. 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.

18. Edwards, L. S. A modified pseudosection for resistivity and IP / L. S. Edwards // *Geophysics*. – 1977. – Vol. 42, N 5. – P. 1020–1036.

19. Szalai, S. Depth of investigation and vertical resolution of surface geoelectric arrays / S. Szalai, A. Novák, L. Szarka // *J. of Environmental and Eng. Geophysics*. – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 15–23.

20. Udosen N. I. Characterization of electrical anisotropy in North Yorkshire, England using square arrays and electrical resistivity tomography N. I. Udosen, N. J. George // *Geomechanics and Geophysics for Geo-Energy and Geo-Resources*. – 2018. – Vol. 4, N 3. – P. 215–233.

REFERENCES

1. 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.)

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

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

4. 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

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

8. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 1. Device and laboratory technique. *Vestn farmatsii*. 2021;(3):32–40. doi: 10.52540/2074-9457.2021.3.32. (In Russ.)

9. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 2. The design of the electrodes and the method of calculating the geometric coefficient. *Vestn farmatsii*. 2021;(4):46–52. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.46. (In Russ.)

10. Buzuk GN. Determination of trophicity and soils by the electrophysical method. Message 5. Field trials. *Vestn farmatsii*. 2022;(2):65–76. doi: 10.52540/2074-9457.2022.2.65. (In Russ.)

11. Habberjam GM, Watkins GE. The use of a square configuration in resistivity prospecting. *Geophys Prospect*. 1967;15(3):445–67. doi: 10.1111/j.1365-2478.1967.tb01798.x

12. Habberjam GM. The effects of anisotropy on square array resistivity measurements. *Geophys Prospect*. 1972;20(2):249–66. doi: 10.1111/j.1365-2478.1972.tb00631.x

13. Lane Jr JW, Haeni FP, Watson WM. Use of a square array direct current resistivity method to detect fractures in crystalline bedrock in New Hampshire. *Groundwater*. 1995;33(3):476–85. doi: 10.1111/j.1745-6584.1995.tb00304.x

14. Bayewu OO, Oloruntola MO, Mosuro GO, Laniyan TA, Fatoba JO, Folorunso IO et al. Application of cross-square array and resistivity anisotropy for fracture detection in crystalline bedrock. *Arab J of Geosciences*. 2016;9(4):1–16. doi: 10.1007/s12517-016-2305-1

15. Moreira SS, Bacellar LAP, Aranha PRA. A comparative evaluation of vertical fractures using different azimuthal electrical resistivity survey arrays. *Near Surf Geophys*. 2019;17(4):345–57. doi: 10.1002/nsg.12047

16. 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

17. 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

18. Edwards LS. A modified pseudosection for resistivity and IP. *Geophysics.* 1977;42(5):1020–36. doi: 10.1190/1.1440762

19. Szalai S, Novák A, Szarka L. Depth of investigation and vertical resolution of surface geoelectric arrays. *J Environ Eng Geophys.* 2009;14(1):15–23. doi: 10.2113/JEEG14.1.15

20. Udosen NI, George NJ. Characterization of electrical anisotropy in North Yorkshire,

England using square arrays and electrical resistivity tomography. *Geomech Geophys Geo Energy Ge Resour.* 2018;4(3):215–33. doi: 10.1007/s40948-018-0087-5

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 21.09.2022 г.

УДК 615.32:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.29>

А. А. Осипова, А. А. Погочкая

ОБНАРУЖЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ НАДЗЕМНОЙ И ПОДЗЕМНОЙ ЧАСТЕЙ ШТОК-РОЗЫ РОЗОВОЙ (ALCEA ROSEA)

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

Проведено исследование полисахаридного состава надземной (трава, цветки, стебли, листья, черешки) и подземной (корни) частей шток-розы розовой методами качественного химического анализа и тонкослойной хроматографии. В результате проведения качественных химических реакций установлено наличие полисахаридов (слизи) в траве шток-розы розовой. В ходе хроматографического изучения на хроматограммах при дневном свете обнаружены зоны адсорбции красного и коричневого цвета различной интенсивности окраски, соответствующие зонам моносахаридов (арабиноза и галактоза), содержащихся в изучаемых частях шток-розы розовой, а также неидентифицированное вещество в виде зон адсорбции оранжевого цвета. Преобладающим компонентом в надземной части растения является арабиноза, в подземной части шток-розы розовой преобладает галактоза. Различная интенсивность окраски пятен косвенно позволяет судить о различиях в количественном содержании данных компонентов в отдельных частях растения. Все части шток-розы розовой имеют в химическом составе биологически активные вещества из группы полисахаридов и, таким образом, вносят свой вклад в общее содержание данных соединений в растении, а также влияют на экономическую ценность сырья шток-розы розовой при его заготовке. В ходе сравнительного хроматографического исследования установлено сходство моносахаридного состава травы шток-розы розовой и алтея лекарственного. Полученные результаты доказывают актуальность дальнейшего исследования шток-розы розовой методами фармакогностического анализа и перспективность использования данного растения в качестве источника биологически активных веществ.

Ключевые слова: шток-роза розовая, качественный химический анализ, тонкослойная хроматография, надземная часть, подземная часть, полисахариды, моносахариды, слизи.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительная доля аптечного ассортимента лекарственных средств принадлежит препаратам растительного происхождения, поскольку мно-

гие потребители отдают предпочтение лечению фитопрепаратами. Это обуславливает необходимость поиска новых видов лекарственного растительного сырья и проведения его фармакогностического анализа.

Одним из потенциально возможных лекарственных растений можно считать шток-розу розовую (*Alcea rosea*) – представителя семейства Мальвовые (*Malvaceae*). Растение относится к многолетним, распространено на территории нашей страны как культивируемое, встречается достаточно часто в парках, на клумбах и успешно произрастает в условиях города. Шток-роза характеризуется широким спектром форм, окрасок и размеров цветков, что повысило декоративное значение этого растения во многих странах мира и увеличило его экономическую ценность. Растение может долго сохраняться на месте бывшей культуры и со временем «дичать» [1, 2].

Широкая распространенность шток-розы как декоративного растения объясняется такими преимуществами, как высокая биомасса, наличие хорошей корневой системы, простота культивирования, а также высокая конкурентоспособность и обильное образование семян [3].

В настоящее время растение не используется в официальной медицине, однако о применении шток-розы в народной медицине известно с древних времён [4].

Проведенные исследования доказывают наличие фармакологической активности для данного растения. У цветков шток-розы выявлены противомикробная активность, а также положительные эффекты для сердечно-сосудистой, выделительной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта [5–10].

Шток-роза обладает вяжущим и смягчительным эффектом и может использоваться при лечении заболеваний дыхательных путей и органов желудочно-кишечного тракта. Извлечения шток-розы применяются как иммуностимулирующее средство, а также для облегчения симптомов цистита. Цветки растения обладают смягчающим и успокаивающим эффектом и используются при воспалении кожи, появлении сыпи и фурункулов [1, 10].

Такое разнообразие эффектов объясняется присутствием в шток-розе различных групп биологически активных веществ. Исходя из литературных данных, химический состав растения включает фенольные соединения (фенолокислоты и флавоноиды), белки, микроэлементы и некоторые другие группы соединений.

Однако, следует отметить, что основной группой биологически активных веществ, содержащихся в растении, являются высокомолекулярные кислые полисахариды, представленные слизями. Помимо слизей, полисахариды шток-розы также представлены пектиновыми веществами [11] и крахмалом [5].

Если раньше растительные полисахариды считались инертными и применялись только как вспомогательные вещества при изготовлении лекарственных препаратов, то на сегодняшний день они рассматриваются как отдельная группа биологически активных веществ, которая привлекает внимание исследователей по различным причинам. Среди них следует отметить нетоксичность, экологичность производства, а также широкий спектр фармакологической активности и минимальное число нежелательных реакций [12, 13].

Ранее проведённое нами исследование водных извлечений корней шток-розы розовой позволило сделать вывод о наличии полисахаридов и слизей, а также о сходстве компонентного состава данных соединений с таковым у близкородственного лекарственного растения алтея лекарственного (*Althaea officinalis*). Выявлено, что основными компонентами моносахаридного состава корней шток-розы розовой являются арабиноза и галактоза [14].

Помимо корней, лекарственным растительным сырьём для алтея лекарственного является трава, которая используется для изготовления препарата «Мукалтин». Основным показанием к применению данного препарата является наличие воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем [15]. Эффект мукалтина достигается за счёт группы полисахаридов – слизей, содержащихся в экстракте травы алтея лекарственного [16].

Исходя из вышесказанного, представляет интерес изучение моносахаридного состава надземной части шток-розы розовой, в том числе в сравнении с травой алтея лекарственного.

Целью работы является качественное обнаружение полисахаридов в надземной и подземной частях шток-розы розовой методами качественного химического анализа и тонкослойной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили измельчённые части шток-розы розовой – корни, трава, цветки, листья, а также стебли и черешки, собранные на территории Витебской области (г. п. Богушевск). Заготовка надземной части растения осуществлялась летом (июль – август) в период цветения, заготовка корней – осенью (конец сентября – начало октября) в период отмирания надземной части.

Обнаружение полисахаридов в траве шток-розы розовой проводили с помощью качественного химического и хроматографического методов анализа.

В процессе качественного химического анализа проводили реакции идентификации слизей – реакцию с раствором натрия гидроксида и реакцию осаждения слизей 96%-м спиртом этиловым. Для этого 1,0 г измельченной травы помещали в колбу, прибавляли 50 мл воды и кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. После полного оседания частиц сырья надосадочную жидкость процеживали через вату. В две градуированные пробирки помещали по 2 мл водного извлечения и прибавляли 6 мл спирта этилового 96%, после чего нагревали на водяной бане при температуре 60 °С в течение 5 минут. Оценивали аналитический эффект реакции. Далее содержимое одной из пробирок фильтровали через стеклянный фильтр, а осадок на фильтре растворяли в 1 мл раствора натрия гидроксида и оценивали результаты.

Для определения моносахаридного состава частей шток-розы розовой использовали метод тонкослойной хроматографии. Для этого готовили извлечения из корней, травы, листьев, цветков, стеблей и черешков в соотношении сырьё-экстрагент (раствор кислоты серной *P*) 1:10 и проводили гидролиз в течение 1 часа.

В качестве неподвижной фазы использовали пластинки Cellulose (Merck KGaA, Germany), подвижной фазы – систему растворителей (*бутанол P* – *кислота уксусная P* – *вода P*) (БУВ) 4:1:2 (об/об/об). Растворами сравнения являлись 1%-е водные растворы стандартных веществ – *арабинозы P* и *галактозы P*. Наносимые объёмы проб – 1,5 мкл.

После прохождения фронта подвижной фазы не менее 10 см от линии старта и высушивания в токе тёплого воздуха пла-

стинку проявляли анилинфталатным реактивом (0,93 г анилина и 1,66 г фталевой кислоты растворяли в 100 мл *n*-бутанола).

Обработанную пластинку нагревали в течение 20 минут в сушильном шкафу при температуре 105 °С, а затем просматривали в видимом свете.

Далее проводили сравнительное исследование моносахаридного состава травы шток-розы и близкородственного лекарственного растения алтея лекарственного методом тонкослойной хроматографии по методике, изложенной выше. В качестве объекта сравнения использовали измельчённую траву алтея лекарственного.

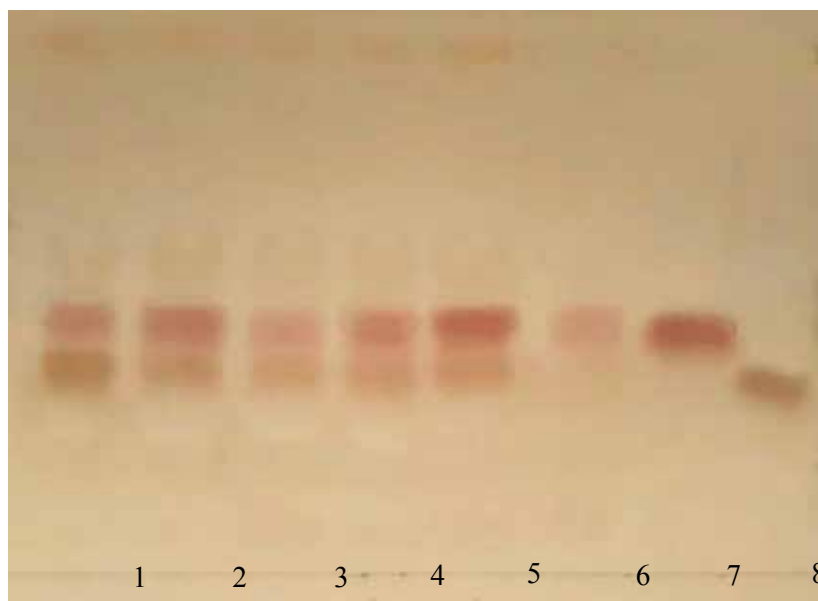
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения предварительной информации о наличии полисахаридов в траве шток-розы розовой проводили качественные химические реакции. В результате проведения реакции со спиртом этиловым после нагревания на водяной бане наблюдали формирование сгустков белого цвета в обеих пробирках. После фильтрования содержимого одной из пробирок и растворения осадка в натрия гидроксиде раствор приобретал жёлтую окраску. Данные аналитические эффекты свидетельствуют о наличии в траве шток-розы розовой слизей.

В результате исследования моносахаридного состава подземной и надземной частей шток-розы розовой на хроматограмме при дневном свете обнаруживались зоны адсорбции красного и коричневого цвета, соответствующие зонам сахаридов, содержащихся в корнях, траве, цветках, листьях, стеблях и черешках шток-розы розовой, а также зонам стандартных веществ арабинозы и галактозы (рисунок 1). Помимо этого, в верхней части хроматограммы обнаруживалось неидентифицированное вещество в виде пятен оранжевого цвета.

Различная интенсивность окраски пятен позволяет сделать предположение о преобладании арабинозы в надземной, а галактозы – в подземной частях растения.

Сходство качественного химического состава указанных частей шток-розы предполагает их дальнейшее изучение для обоснования выбора морфологической группы сырья. При одинаковом качественном химическом составе различная интенсивность окраски пятен косвенно позволя-



1 – корни; 2 – трава; 3 – листья; 4 – цветки;
5 – стебли; 6 – черешки; 7 – арабиноза; 8 – галактоза

Рисунок 1. – Хроматография сахаров различных частей шток-розы розовой

ет судить о различиях в количественном содержании данных компонентов.

Поскольку доля стеблей в заготовленной траве исследуемого растения достаточно высока, изучение их качественного состава и определение количественного содержания биологически активных веществ является необходимым для того, чтобы не допустить снижения качества сырья.

Черешки листьев шток-розы также вносят определённый вклад в сырьевую массу, так как имеют значительную длину и ширину, вследствие чего представляют интерес для изучения.

Использование цветков в качестве группы лекарственного растительного сырья нецелесообразно вследствие трудоёмкости их заготовки (небольшое количество на стебле, малая биомасса и др.).

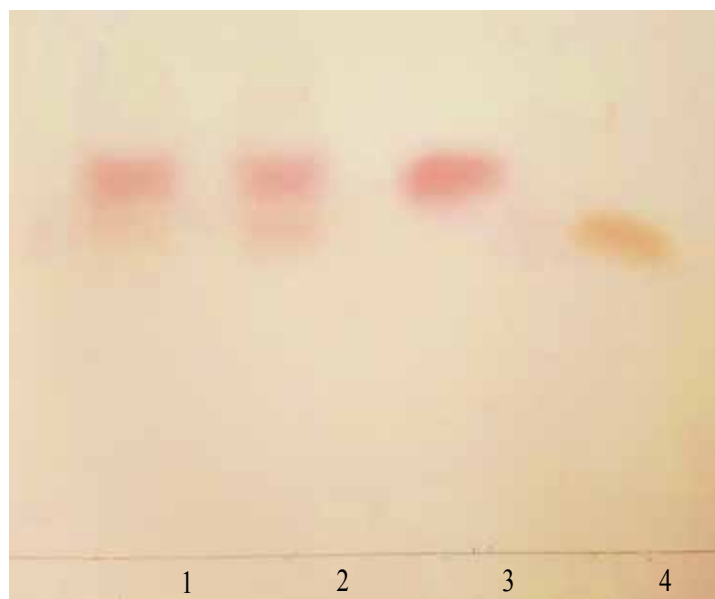
Результаты тонкослойной хроматографии свидетельствуют о том, что все части шток-розы розовой имеют в химическом составе биологически активные вещества из группы полисахаридов и, таким образом, вносят свой вклад в суммарное содержание данных соединений в растении. Кроме того, полученные результаты указывают на экономическую ценность сырья шток-розы розовой, поскольку позволяют не регламентировать содержание стеблей и черешков листьев в траве растения при её заготовке.

В Республике Беларусь для лечения заболеваний дыхательной системы широко используется препарат «Мукалтин», получаемый из травы алтея лекарственного, в связи с чем возникла необходимость анализа химического состава надземной части данного растения в сравнении с близкородственным видом шток-розой розовой.

В результате сравнительного изучения моносахаридного состава травы шток-розы розовой и травы алтея лекарственного на хроматограммах при дневном свете наблюдали пятна красного и коричневого цвета, соответствующие зонам моносахаридов, содержащихся в исследуемых объектах, а также зонам стандартных веществ – арабинозы и галактозы (рисунок 2).

Результаты сравнительного хроматографического исследования указывают на сходство моносахаридного состава травы шток-розы розовой и травы близкородственного лекарственного растения алтея лекарственного. Интенсивность окраски пятен косвенно указывает на большее содержание галактозы в траве шток-розы розовой в сравнении с травой алтея лекарственного.

Сходство компонентного состава надземной части официального лекарственного растения алтея лекарственного и шток-розы розовой позволяют прогнозировать аналогичное фармакологическое действие.



1 – алтея лекарственного трава; 2 – шток-розы розовой трава; 3 – арабиноза; 4 – галактоза
Рисунок 2. – Хроматограмма сахаров травы алтея лекарственного и шток-розы розовой

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом качественного химического анализа установлено, что в состав полисахаридного комплекса травы шток-розы розовой входят слизи.

В результате проведенного хроматографического исследования установлено наличие в надземной части шток-розы розовой полисахаридных компонентов – арабинозы и галактозы. Данные соединения выявлены во всех органах растения – стеблях, цветках, листьях и черешках.

Интенсивность окраски пятен косвенно указывает на преобладание арабинозы в надземной, а галактозы – в подземной частях растения. Различия в интенсивности окраски пятен объясняются разницей в количественном содержании моносахаридов в зависимости от части шток-розы.

Результаты сравнительного хроматографического исследования отражают сходство моносахаридного состава травы алтея лекарственного и шток-розы розовой, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения шток-розы розовой методами фармакогностического анализа, а также исследования фармакологической активности.

Таким образом, как надземная, так и подземная части шток-розы розовой представляют интерес как возможные источники биологически активных веществ (полисахаридов).

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

SUMMARY

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya
IDENTIFICATION
OF POLYSACCHARIDE COMPONENTS
OF HOLLYHOCK
(*ALCEA ROSEA*) ABOVEGROUND AND
UNDERGROUND PARTS

A comparative investigation of polysaccharide composition of hollyhock aboveground (herb, flowers, stems, leaves, petioles) and underground (roots) parts was carried out by methods of qualitative chemical analysis and thin-layer chromatography. As a result of qualitative chemical reactions the presence of polysaccharides (mucilage) in hollyhock herb was established. In the process of chromatographic study red and brown adsorption zones of different color intensity corresponding to the zones of monosaccharides (arabinose and galactose) contained in the studied parts of hollyhock as well as unidentified substance in the form of orange adsorption zones were found on chromatograms in the daylight. The predominant component in the aboveground part of the plant is arabinose, in hollyhock underground part galactose prevails. Different

intensity of staining indirectly allows to judge about the differences in the quantitative content of these components in separate parts of the plant. All parts of hollyhock have biologically active substances from the group of polysaccharides in their chemical composition and thus contribute to the total content of these compounds in the plant as well as effect economic value of hollyhock raw material while storing it. In the process of a comparative chromatographic study similarity of monosaccharide composition of hollyhock herb and sweatweed herb was established. The results obtained prove the relevance of further research of hollyhock by the methods of pharmacognostic analysis and the prospects of using this plant as a source of biologically active substances.

Keywords: hollyhock, qualitative chemical analysis, thin-layer chromatography, aboveground part, underground part, polysaccharides, monosaccharides, mucilage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hollyhock / M. R. Shehzad [et al.] // Medicinal Plants of South Asia / ed.: M. A. Hanif [et al.]. – 2020. – Chap. 29. – P. 381–391.
2. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И. А. Губанов [и др.]. – Москва: Т-во науч. изданий КМК, Ин-т технол. исслед., 2013. – 665 с.
3. Tolerance and distribution of Cadmium in an ornamental species *Althaea rosea* Cavan [Electronic resource] / Y. Huang [et al.] // Intern. j. of phytoremediation. – 2020. – Vol. 22, N 7. – P. 713–724. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885282>. – Date of access: 15.09.2021.
4. 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.
5. Fahamiya, N. A comprehensive review of *Althaea rosea* Linn / N. Fahamiya, M. Shiffa, M. Aslam // Indo Amer. J. of Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 6, N 11. – P. 6888–6894.
6. Lim, T. K. *Alcea rosea* [Electronic source] / T. K. Lim // Edible Medicinal and Non Medicinal Plants. – New York: London: Springer, 2014. – P. 292–299. – Mode of access: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-8748-2_20#citeas. – Date of access: 27.10.2021.
7. Al-Snafi, A. E. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: a review / A. E. Al-Snafi // Intern. J. of

Pharmtech Research. – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 1378–1385.

8. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Extracts Obtained from the Flowers of *Alcea Rosea* L. / T. Mert [et al.] // Hacettepe Univ. J. of the Fac. of Pharmacy. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 17–24.

9. A survey on *Hibiscus rosa-sinensis*, *Alcea rosea* L. and *Malva neglecta* Wallr as antibacterial agents / S. M. Seyyednejad [et al.] // Asian Pacific J. of Tropical Medicine. – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 351–355.

10. *Althaea rosea* Cavanil and *Plantago major* L. suppress neoplastic cell transformation through the inhibition of epidermal growth factor receptor kinase / E. Choi [et al.] // Molecular medicine rep. – 2012. – Vol. 6, N 4. – P. 843–847.

11. Бубенчиков, Р. А. Новые растительные источники биологически активных полисахаридов / Р. А. Бубенчиков, И. Л. Дроздова // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 16–17.

12. Пептид-полисахаридные комплексы слизи ламинарии, корня алтея, семян льна / А. П. Нечипоренко [и др.] // Науч. журн. НИУ ИТМО. Сер.: Процессы и аппараты пищевых производств. – 2020. – № 1. – С. 3–17.

13. Zhang, L. Isolation, Characterization, and Biological Activities of polysaccharides from Medicinal Plants and Mushrooms / L. Zhang, N. Reddy, S. R. Kooyalamudi // Studies in Natural Products Chemistry. – 2014. – Vol. 42, N 1. – P. 117–151.

14. Осипова, А. А. Идентификация биологически активных веществ в корнях штокрозы розовой / А. А. Осипова, А. А. Погочкая // Беликовские чтения: материалы X Междунар. науч.-практ. конф. / редкол.: М. В. Черников [и др.]. – Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2022. – С. 140–147.

15. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – 2021. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank/>. – Дата доступа: 29.09.2021.

16. 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.

REFERENCES

1. Shehzad MR, Hanif MA, Rehman R, Bhatti IA, Hanif A. Hollyhock. In: Hanif MA, Khan MM, Nawaz H, Byrne HJ, editors. Medicinal Plants of South Asia. 2020. chap. 29. p. 381–91
2. Gubanov IA, Kiseleva KV, Novikov VS, Tikhomirov VN. Illustrated guide to plants of Central Russia. Vol. 2. Angiosperms (Dicotyledonous: Dioecious). Moskva, RF: T-vo nauch izdaniy KMK, In-t tekhnol issled; 2013. 665 s. (In

Russ.)

3. Huang Y, Zu L, Zhang M, Yang T, Zhou M, Shi C et al. Tolerance and distribution of Cadmium in an ornamental species *Althaea rosea* Cavan [Electronic resource]. Int J Phytoremediation. 2020;22(7):713–24. Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885282>. Date of access: 15.09.2021. doi: 10.1080/15226514.2019.1707771

4. Karomatov ID, Ashurova NA, Tuksanova ZI. Stock rose is a promising medicinal plant. Biologiya i integrativnaya meditsina. 2018;(2):111–6. (In Russ.)

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

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

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

8. Mert T, Fafal T, Kivcak B, Yalcin HT. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Extracts Obtained from the Flowers of *Alcea Rosea* L. Hacett Univ J Fac Pharm. 2010;30(1):17–24

9. Seyyednejad SM, Koochak H, Darabpour E, Motamedi H. A survey on *Hibiscus rosa-sinensis*, *Alcea rosea* L. and *Malva neglecta* Wallr as antibacterial agents. Asian Pac J Trop Med. 2010;3(5):351–5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(10\)60085-5](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60085-5)

10. Choi E, Cho SD, Shin JA, Know KH, Cho NP, Shim JH. *Althaea rosea* Cavanil and *Plantago major* L. suppress neoplastic cell transformation through the inhibition of epidermal growth factor receptor kinase. Mol Med Rep. 2012;6(4):843–7. doi: 10.3892/mmr.2012.977

11. Bubenchikov RA, Drozdova IL. New

plant sources of biologically active polysaccharides. Farmatsiia. 2005;(4):16–7. (In Russ.)

12. Nechiporenko AP, Minevich IE, Nechiporenko UIu, Sitnikova VE, Gromova DA. Peptide-polysaccharide complexes of kelp mucus, marsh-mallow root, flax seeds. Nauch zhurn NIU ITMO. Ser: Protsessy i apparaty pishchevykh proizvodstv. 2020;(1):3–17. doi: 10.17586/2310-1164-2020-10-1-3-17. (In Russ.)

13. Zhang L, Reddy N, Koyyalamudi SR. Isolation, Characterization, and Biological Activities of polysaccharides from Medicinal Plants and Mushrooms. Studies in Natural Products Chemistry. 2014;42(1):117–51. doi: 10.1016/B978-0-444-63281-400005-7

14. Osipova AA, Pogotskaia AA. Identification of biologically active substances in the roots of stock rose pink. V: Chernikov MV, Kononov DA, Goverdovskaia EV., Chizhikova TS, redaktsionnaya kollegiya. Belikovskie chteniya. Materialy X Mezhdunar nauch-prakt konf. Piatigorsk, RF: Reklamno-informatsionnoe agentstvo na Kavminvodakh; 2022. s. 140–7. (In Russ.)

15. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Register of Medicinal Products of the Republic of Belarus [Elektronnyy resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.rceth.by/Refbank/>. Data dostupa: 29.09.2021. (In Russ.)

16. Mirsoatova M, Ordabaeva SK, Makhova EG. Development of the composition of mucaltin syrup. Vestn Iuzhno-Kazakhstanskoi gos farmatsevt akad. 2016;2(4):153–4. (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 21.09.2022 г.

УДК 615.32:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.35>

Н. А. Кузьмичева

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЛИСТА И ПОБЕГА ИВЫ ТРЕХТЫЧИНКОВОЙ В СВЯЗИ С ПОЛОЖЕНИЕМ ЦЕНОПОПУЛЯЦИИ В ПОЙМЕ

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

В статье представлены результаты изучения морфологических признаков листьев и побегов ивы трехтычинковой из 50 естественных популяций, которые расположены

на территории с координатами от 21 до 37 градусов восточной долготы и от 47 до 60 градусов северной широты. Ценопопуляции ивы трехтычинковой относятся к трем типам ивняков, один из которых подразделяется на три ассоциации. Морфологические признаки ивы трехтычинковой в разных типах и ассоциациях ивняков достоверно различаются, что говорит об их зависимости от эдафических условий. Наиболее близки к средним показателям по виду признаки листа и побега ив из ивняков трехтычинковых канареечниковых. Наименьшие значения показателей морфологических признаков отмечены в ивняках трехтычинковых остроосоковых. Максимальных размеров листья ивы трехтычинковой достигают в ивняках мезофитно-разнотравных, то есть заготовку их в качестве лекарственного растительного сырья рациональнее всего производить в непосредственной близости к руслам рек.

Ключевые слова: ива трехтычинковая, *Salix triandra* L., морфологические признаки, типы ивняков, поймы рек.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная растительность пойм весьма разнообразна и представляет собой эколого-динамический ряд сообществ, сменяющих друг друга в пространстве и во времени параллельно с развитием самой поймы. Вниз по речной долине происходит закономерное изменение экологических режимов: увеличивается относительное содержание мелкого аллювия, повышается трофность почв, ухудшается их аэрируемость и т. д. Подобные изменения происходят и в экологическом ряду от коренного берега до уреза воды (по мере удаленности от русла) [1]. Следствием вышесказанного является значительная изменчивость морфологических признаков пойменных видов в зависимости от положения в пойме.

Ива трехтычинковая (*Salix triandra* L.) – один из эврибионтных видов интразональной растительности, произрастает в поймах малых и крупных рек, встречается очень часто. В ее листьях обнаружено высокое содержание флавоноидов, основным из которых является рутин [2], что позволяет рассматривать этот вид ивы как потенциальный источник лекарственного растительного сырья.

Ранее нами было показано, что на изменчивость морфологических признаков ивы трехтычинковой значительное влияние оказывают экологические факторы. Из них наиболее важную роль играют эдафические факторы, в частности, гранулометрический состав почвы [3], а они, в свою очередь, тесно связаны с положением в пойме.

Известно, что сообщества ивы трехтычинковой представлены в основном следующими типами [4]:

1) Ивняк трехтычинковый ежевично-

канареечниковый – коренной тип, развивающийся на прирусловых отмелях крупных рек и небольших речек. Подразделяется на 3 ассоциации: а) ивняк трехтычинковый мезофитно-разнотравный (**St-Hm**) – развивается непосредственно у русла; б) ивняк трехтычинковый канареечниковый (**St-Pha**) – произрастает на более плодородных супесчаных почвах с залеганием грунтовых вод на глубине 20–90 см; в) ивняк трехтычинковый крапивно-ежевичный (**St-Ud-Rc**) занимает наиболее высокие участки поймы с залеганием грунтовых вод на глубине 150–250 см. В каждом конкретном участке поймы этот ряд может быть представлен не полностью.

2) Ивняк трехтычинковый остроосоковый (**St-Ca**) развивается на суглинистых отложениях в прирусловье крупных и средних рек.

3) Ивняк трехтычинковый щучково-лабазниковый (**St-Dc-Fu**). Характерен для внепойменных местообитаний с более или менее выраженной застойностью почвенно-грунтового увлажнения.

Экземпляры ивы трехтычинковой в составе этих выделенных типов и ассоциаций отличаются большим разнообразием размеров и форм листовой пластинки, размерами побега и другими признаками. Морфологические признаки, как правило, изменяются не изолированно, а во взаимосвязи друг с другом, и изучать их следует, на наш взгляд, в совокупности и по возможности в большом количестве. Для ученых, занимающихся изучением рода *Salix* (саликологов), это тем более необходимо, так как у ив существует удивительная внутривидовая и даже внутриндивидуальная изменчивость формы и размеров листа, и в то же время – сходство формы листа у видов неродственных [5].

Цель исследования – установление степени различий по комплексу морфологических признаков групп *Salix triandra* L. в зависимости от их положения в пойме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали гербарные образцы ивы трехтычинковой, собранные автором совместно с И. Ф. Мазаном в экспедициях 1985–1990 гг., а также автором в 2002–2005 гг. в естественных местообитаниях на территории современной Латвии, Литвы, Республики Беларусь, Украины и европейской части Российской Федерации.

Заготовку проводили в конце вегета-

ционного периода (август – начало октября) от неповрежденных экземпляров ивы трехтычинковой, отбирали нормально развитые побеги в средней части кроны на высоте около 1,5 м над уровнем земли. На каждом побеге изучали не менее 10 листьев, расположенных в средней части побега и ближе к его основанию, поскольку именно они в наибольшей степени подвержены влиянию экологических факторов.

Всего было изучено 356 образцов из 50 природных популяций (таблица 1), причем в 11 из них были заложены экологические ряды. Географические координаты местонахождений определяли, используя общедоступную информацию [6].

Таблица 1. – Географическая характеристика местонахождений ивы трехтычинковой

№	Географическая характеристика местообитания ценопопуляций <i>Salix triandra</i> L.	Ассоциация*	Широта, град.	Долгота, град.
1	2	3	4	5
1	Россия, Ленинградская обл., окр. г. Волхов	St-Dc-Fu	59,92	32,34
2	Россия, Новгородская обл., окр. г. Боровичи, пойма р. Мста	St-Ud-Rc, St-Pha, St-Hm	58,39	33,92
3	Россия, Псковская обл., пойма р. Синяя (при впадении в р. Великая)	St-Ud-Rc	57,14	28,69
4	Россия, окр. г. Тверь, пойма р. Волга.	St-Ud-Rc, St-Pha, St-Hm	56,85	35,92
5	Россия, Тульская обл., окр. г. Белев, пойма р. Ока	St-Hm	53,80	36,13
6	Россия, Орловская обл., Кромской р-н, окр. г. Шахово, пойма р. Ока	St-Ud-Rc	52,75	35,87
7	Россия, окр. г. Белгород, пойма р. Сев. Донец.	St-Ud-Rc, St-Hm	50,60	36,60
8	Латвия, г. Огре, пойма р. Огре	St-Ud-Rc	56,81	24,61
9	Латвия, г. Огре, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc, St-Pha	56,80	24,58
10	Латвия, г. Екабпилс, пойма р. Западная Двина	St-Pha	56,51	25,86
11	Латвия, г. Даугавпилс, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc	55,86	26,53
12	Латвия, г. Пиедруя, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc	55,80	27,43
13	Литва, г. Шилуте, пойма р. Шиша	St-Ud-Rc	55,34	21,46
14	Литва, Таурагский уезд, окр. г. Юрбаркас	St-Dc-Fu	55,08	22,77
15	Литва, г. Каунас, пойма р. Неман	St-Ud-Rc	54,89	23,90
16	Беларусь, Витебская обл., Верхнедвинский р-н, д. Устье, р. Сарьянка при впадении в р. Западная Двина	St-Ud-Rc, St-Pha	55,83	27,88
17	Беларусь, Витебская обл., г. Верхнедвинск, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc, St-Pha	55,77	27,93
18	Беларусь, Витебская обл., г. Дисна, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc	55,57	28,22
19	Беларусь, Витебская обл., г. Полоцк, пойма р. Западная Двина	St-Ud-Rc, St-Pha	55,48	28,75
20	Беларусь, Витебская обл., Браславский р-н, д. Видзы, оз. Маруга	St-Dc-Fu	55,41	26,63

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5
21	Беларусь, Витебская обл., пос. Руба, р. Западная Двина	St-Ud-Rc, St-Pha, St-Dc-Fu	55,30	30,30
22	Беларусь, Гродненская обл., Островецкий р-н, д. Михалишки, пойма р. Виляя	St-Pha	54,81	26,18
23	Беларусь, Витебская обл., г. Орша, пойма р. Днепр	St-Ud-Rc	54,54	30,46
24	Беларусь, Минская обл., г. Вилейка, пойма р. Виляя	St-Hm	54,50	26,94
25	Беларусь, Гродненская обл., Сморгонский р-н, д. Новое Село	St-Dc-Fu	54,49	26,62
26	Беларусь, Могилевская обл., г. Шклов, пойма р. Днепр	St-Hm	54,22	30,30
27	Беларусь, Могилевская обл., д. Дашковка, пойма р. Днепр	St-Pha	53,74	30,28
28	Беларусь, Гродненская обл., Новогрудский р-н, д. Гнесичи, пойма р. Неман	St-Ud-Rc	53,70	26,19
29	Беларусь, Гродненская обл., Лидский р-н, д. Белица, пойма р. Неман	St-Hm	53,64	25,32
30	Беларусь, Могилевская обл., г. Быхов, пойма р. Днепр	St-Pha	53,52	30,27
31	Беларусь, Минская обл., г. Несвиж, пойма р. Уша	St-Pha	53,20	26,66
32	Беларусь, Могилевская обл., г. Рогачев, пойма р. Днепр	St-Ud-Rc	53,08	30,07
33	Беларусь, Гродненская обл., г. Слоним, пойма р. Щара	St-Ud-Rc	53,08	25,33
34	Беларусь, Могилевская обл., Бобруйский р-н, д. Доманово, пойма р. Березина	St-Pha	53,03	29,28
35	Беларусь, Гомельская обл., г. Стрешин, пойма р. Днепр	St-Ud-Rc	52,73	30,12
36	Беларусь, Гомельская обл., а. г. Васильевка	St-Dc-Fu	52,25	31,50
37	Беларусь, Гомельская обл., г. Петриков, пойма р. Припять	St-Ca	52,12	28,48
38	Беларусь, Гомельская обл., г. Мозырь, пойма р. Припять	St-Ca	52,04	29,28
39	Беларусь, Гомельская обл., г. Лоев, пойма р. Днепр	St-Ud-Rc	51,97	30,79
40	Украина, окр. г. Чернигов, пойма р. Десна.	St-Pha	51,50	31,29
41	Украина, Киевская обл., окр. г. Переяслав-Хмельницкий, пойма р. Трубеж	St-Pha, St-Hm	50,01	31,40
42	Украина, Киевская обл., окр. г. Переяслав-Хмельницкий, р. Трубеж, старица	St-Ud-Rc, St-Hm	50,07	31,47
43	Украина, Харьковская обл., окр. г. Чугуев, пойма р. Сев. Донец	St-Ud-Rc, St-Pha	49,87	36,72
44	Украина, Днепропетровская обл., Верхнеднепровский р-н, окр. д. Успенка, пойма р. Днепр	St-Hm	48,62	34,37
45	Украина, Днепропетровская обл., Верхнеднепровский р-н, окр. д. Анновка, пойма р. Днепр	St-Hm	48,73	33,98
46	Украина, Днепропетровская обл., Петриковский р-н, окр. д. Елизаветовка, пойма р. Орель	St-Ca	48,62	34,65
47	Украина, Запорожская обл., Ореховский р-н, окр. г. Камышеваха, пойма р. Конка	St-Ca	47,72	35,53
48	Украина, Днепропетровская обл., Синельниковский р-н, окр. д. Васильевка-на-Днепре	St-Hm	48,20	35,20
49	Украина, Днепропетровская обл., Васильковский р-н, кр. д. Великоалександровка, пойма р. Волчья	St-Ca	48,37	35,92
50	Украина, Николаевская обл., окр. г. Вознесенское	St-Dc-Fu	47,62	31,53

Примечание: расшифровка сокращенных названий ассоциаций ивы трёхтычинковой [4]: **St-Ud-Rc** – ивняк трёхтычинковый крапивно-ежевичный. **St-Pha** – ивняк трёхтычинковый канареечниковый. **St-Hm** – ивняк трёхтычинковый мезофитно-разнотравный. **St-Ca** – ивняк трёхтычинковый остроосоковый. **St-Dc-Fu** – ивняк трёхтычинковый щучково-лабазниковый.

Выделение типов и ассоциаций ивняков производили, руководствуясь доминантно-детерминантными критериями, изложенными в монографии В. И. Парфёнова и И. Ф. Мазана [4]. Макроскопический анализ проводили по фармакопейным методикам [7]. Измеряли следующие показатели: длина побега текущего года, толщина побега в его средней части и между 3 и 4 листом, угол отхождения побега, длина междоузлия, длина листа, ширина листа, положение наибольшей ширины листа, угол верхушки и основания листа, длина черешка. Для измерений использовали не менее 6 побегов из каждой популяции и от 60 до 100 листьев. Всего изучено 356 побегов и более 3 тысяч листьев.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми статистическими методами с помощью программы Excel. Рассчитывали средние значения и их стандартные отклонения ($X \pm s_x$), коэффициент вариации C_v в %, проводили однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность влияния комплекса эдафических факторов на морфологические признаки листа и побега оценивали по F-критерию Фишера [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Побеги ивы трехтычинковой прутьевидные, желтовато-зеленые или коричнево-бурые. Прилистники почковидные, яй-

цевидные, овальные или округлые. Черешки с двумя железками. Листья простые, черешковые, голые, неклеякие. Имеют эллиптическую форму, на верхушке длинно- или коротко-заостренные. Жилкование перисто-сетчатое. Края листа железисто-зубчатые. Цвет верхней стороны листьев темно-зеленый, нижней – более светлый зеленый или сизый, сизо-зеленый.

Географические координаты изученных местообитаний находились в пределах от 47,62 до 59,92 градуса северной широты и от 21,46 до 36,72 градуса восточной долготы. Всего изучено 65 ценопопуляций из 50 местообитаний.

Размерные показатели побегов и листьев по каждой изученной ценопопуляции изменяются в широких пределах, но размах варьирования находится, как правило, в пределах нормы [9]. Средние значения морфологических параметров листа и побега по типам ивняков трехтычинковых, а также коэффициенты вариации отдельных признаков представлены в таблице 2. Вариабельность всех изученных морфологических признаков находится в интервале от 10,8% до 43,7%, то есть не выходит за пределы нормальной изменчивости (до 44%), и лишь в одном случае ее превышает – коэффициент вариации угла верхушки листа в ивняке трехтычинковом остроосоковом составил 57,5%.

Таблица 2. – Морфологические показатели листа и побега ивы трехтычинковой ($\frac{X \pm s_x}{C_v}$)

Морфологические признаки	Ценопопуляции с участием <i>Salix triandra</i> L.				
	St-Ud-Rc	St-Pha	St-Hm	St-Ca	St-Dc-Fu
1	2	3	4	5	6
1. Длина побега, мм	$\frac{310,0 \pm 7,7}{16,2}$	$\frac{305,4 \pm 12,6}{21,1}$	$\frac{340,0 \pm 11,3}{24,0}$	$\frac{307,4 \pm 11,2}{19,1}$	$\frac{300,5 \pm 12,9}{20,2}$
2. Толщина побега между 3 и 4 листом, мм	$\frac{1,0 \pm 0,02}{15,9}$	$\frac{0,9 \pm 0,03}{20,1}$	$\frac{0,9 \pm 0,03}{24,5}$	$\frac{0,6 \pm 0,03}{26,5}$	$\frac{0,9 \pm 0,04}{21,9}$
3. Толщина побега в средней части, мм	$\frac{1,7 \pm 0,05}{18,8}$	$\frac{1,6 \pm 0,05}{16,7}$	$\frac{1,5 \pm 0,04}{19,5}$	$\frac{0,9 \pm 0,02}{10,8}$	$\frac{1,8 \pm 0,04}{11,3}$
4. Угол отхождения побега, град.	$\frac{46,4 \pm 1,2}{17,6}$	$\frac{47,2 \pm 1,8}{19,5}$	$\frac{43,0 \pm 1,2}{19,5}$	$\frac{36,6 \pm 1,3}{19,1}$	$\frac{37,7 \pm 1,4}{17,5}$
5. Длина междоузлия, мм	$\frac{11,5 \pm 0,4}{23,4}$	$\frac{10,6 \pm 0,5}{25,6}$	$\frac{12,1 \pm 0,3}{20,0}$	$\frac{10,7 \pm 0,5}{26,4}$	$\frac{10,6 \pm 0,4}{19,1}$
6. Длина листа, мм	$\frac{61,6 \pm 1,7}{18,6}$	$\frac{61,5 \pm 1,9}{15,5}$	$\frac{66,9 \pm 1,9}{20,9}$	$\frac{51,4 \pm 2,1}{20,7}$	$\frac{61,8 \pm 2,8}{21,3}$
7. Ширина листа, мм	$\frac{15,4 \pm 0,5}{19,9}$	$\frac{15,5 \pm 0,7}{24,2}$	$\frac{17,3 \pm 0,7}{30,5}$	$\frac{11,5 \pm 0,6}{26,4}$	$\frac{15,0 \pm 0,8}{23,9}$
8. Угол основания листа, град.	$\frac{65,0 \pm 1,8}{18,7}$	$\frac{63,8 \pm 2,7}{21,2}$	$\frac{66,1 \pm 1,7}{18,3}$	$\frac{39,3 \pm 2,8}{36,5}$	$\frac{62,9 \pm 2,1}{15,4}$

Продолжение таблицы 2.

9. Угол верхушки листа, град.	$\frac{39,0 \pm 1,3}{22,1}$	$\frac{37,2 \pm 1,5}{21,0}$	$\frac{39,3 \pm 1,3}{24,2}$	$\frac{21,1 \pm 2,3}{57,5}$	$\frac{35,8 \pm 1,2}{15,8}$
10. Положение наибольшей ширины листа, мм	$\frac{30,0 \pm 1,0}{22,9}$	$\frac{29,0 \pm 1,1}{19,5}$	$\frac{32,1 \pm 1,1}{23,8}$	$\frac{23,7 \pm 1,1}{23,1}$	$\frac{28,4 \pm 1,2}{20,6}$
11. Длина черешка, мм	$\frac{9,0 \pm 0,5}{35,1}$	$\frac{8,8 \pm 0,4}{24,1}$	$\frac{9,5 \pm 0,4}{31,5}$	$\frac{6,9 \pm 0,4}{32,8}$	$\frac{10,1 \pm 0,9}{43,7}$
12. Отношение длины листа к его ширине	$\frac{4,1 \pm 0,1}{14,9}$	$\frac{4,1 \pm 0,1}{15,8}$	$\frac{4,0 \pm 0,1}{21,7}$	$\frac{4,6 \pm 0,1}{15,6}$	$\frac{4,2 \pm 0,1}{12,2}$

Сравнительный анализ морфологических признаков для большей наглядности был проведен путем построения морфограмм (рисунок), где высота столбика пропорциональна нормированному отклонению значения признака в группе от среднего, выраженному в процентах. Номера признаков соответствуют указанным в таблице 2.

Самые большие отклонения от средних значений обнаружены у ивы трехтычинковой, произрастающей вблизи русла рек на субстрате из мелкого седимента (в составе ивняка остроосокового St-Ca). Они достигают 40% и касаются всех размерных признаков. Побеги ивы в этих условиях тонкие, отходят под острым углом, листья мелкие, узкие, с короткими черешками. Если же субстрат в приустьевье более крупный, песчаный, то развивается ивняк мезофитно-разнотравный (St-Hm) и показатели листьев отклоняются от средних значений в противоположную сторону. Листья достигают максимальных размеров, становятся относительно более широкими, черешки, побеги и междоуз-

лия – более длинными. Толщина побегов и их угол отхождения остаются близкими к средним значениям.

Чем дальше от русла развивается ивняк, тем толще становятся побеги: в ивняке канареечниковом (St-Pha) – на 5%, в ивняке крапивно-ежевичном (St-Ud-Rc) – на 11%, во внепойменных местообитаниях – на 19% больше средних значений. В пойменных фитоценозах изменяется и форма листовой пластинки: увеличивается угол верхушки и основания листа.

Для выяснения достоверности различий морфологических признаков ивы трехтычинковой из различных типов и ассоциаций ивняков трехтычинковых был проведен дисперсионный анализ. Его результаты приведены в таблице 3.

Побеги ивы трехтычинковой из разных типов и ассоциаций достоверно различаются практически по всем изученным признакам, за исключением длины побега. Наибольшее влияние комплекс экологических условий поймы оказывает на толщину побега и углы основания и верхушки листа. Таким образом, мор-

Таблица 3. – Влияние положения ценопопуляции в пойме (или вне поймы) на изменчивость морфологических признаков *Salix triandra* L.

Морфологические признаки	$X \pm s_x$	Достоверность влияния	
		$F_{\text{выч}}$	$F_{\text{кр}}$
1. Длина побега, мм	$316,8 \pm 5,1$	2,39	$n = 356;$ $a = 5;$ $F_{\text{кр}} (p < 0,05) = 2,41;$ $F_{\text{кр}} (p < 0,01) = 3,39$
2. Толщина побега между 3 и 4 листом, мм	$0,9 \pm 0,02$	14,96	
3. Толщина побега в средней части, мм	$1,5 \pm 0,03$	47,69	
4. Угол отхождения побега, град.	$42,8 \pm 0,7$	10,39	
5. Длина междоузлия, мм	$11,3 \pm 0,2$	2,43	
6. Длина листа, мм	$61,6 \pm 1,0$	7,25	
7. Ширина листа, мм	$15,3 \pm 0,3$	9,23	
8. Угол основания листа, град.	$60,8 \pm 1,2$	24,26	
9. Угол верхушки листа, град.	$35,6 \pm 0,8$	20,70	
10. Положение наибольшей ширины листа, мм	$29,3 \pm 0,5$	7,38	
11. Длина черешка, мм	$8,9 \pm 0,2$	4,24	
12. Отношение длины листа к его ширине	$4,2 \pm 0,1$	2,93	

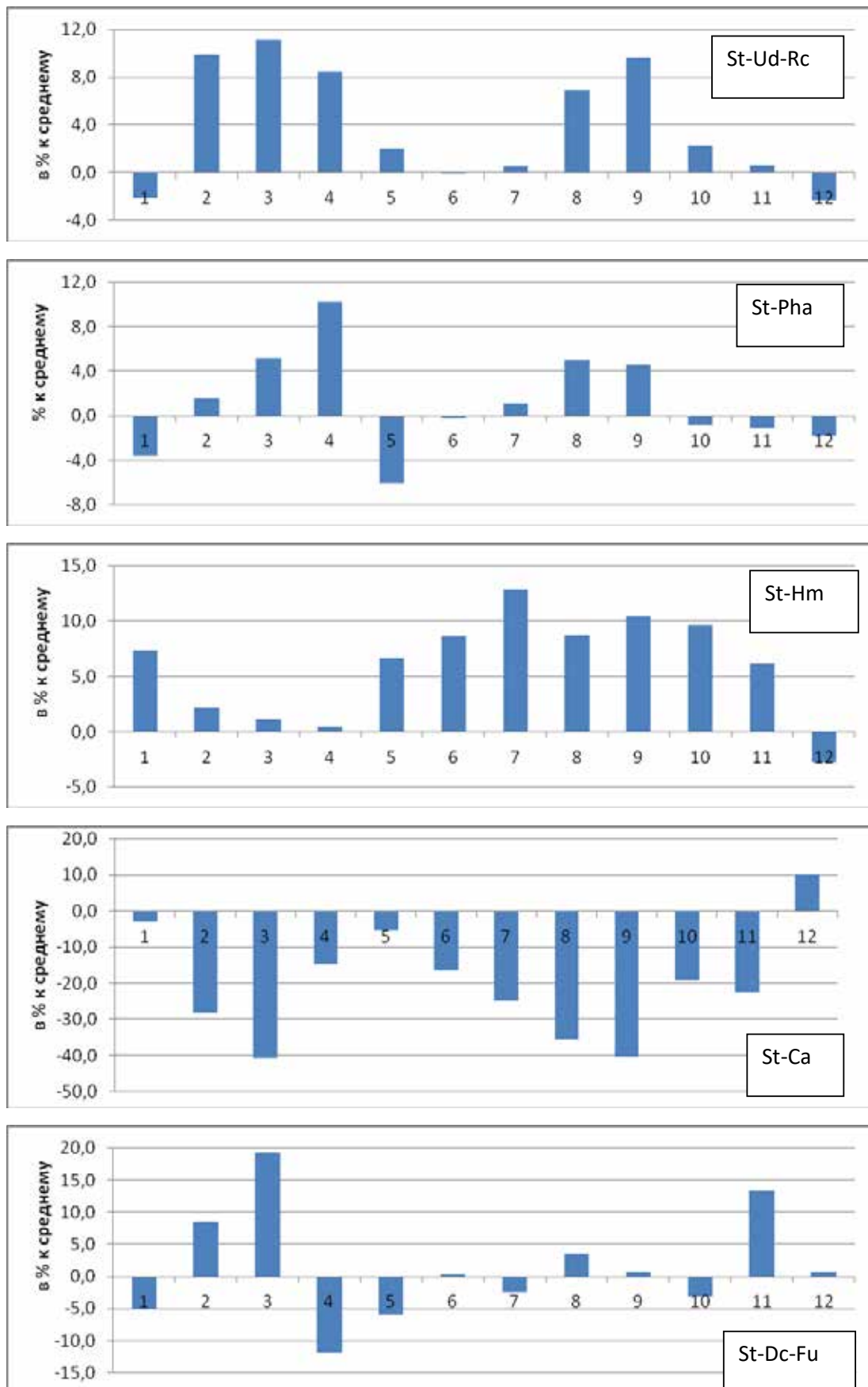


Рисунок. – Морфограммы признаков листа и побега ивы трехтычинковой (названия фитоценозов приведены в таблице 1, номера признаков – в таблице 2)

фологические признаки ивы трехтычинковой закономерно изменяются в зависимости от условий места произрастания в пойме или вне поймы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические признаки ивы трехтычинковой, произрастающей в интразональных условиях, в большой степени зависимы от расположения заросли в пойме. Поэтому в данном исследовании все изученные экземпляры были сгруппированы именно по этому признаку.

В ивниках трехтычинковых остроосоковых, которые развиваются на мелком глинистом седименте, листья и побеги имеют самые маленькие размеры. Особи ив из застойно-увлажненных местообитаний характеризуются более толстыми побегами и длинночерешковыми листьями. Из трех ассоциаций, расположенных на разном расстоянии от русла рек на более крупном седименте, наиболее близки к средним показателям по виду признаки листа и побега ив из ивняков трехтычинковых канареечниковых. Оптимальные условия для роста ивы трехтычинковой отмечены в ивняке трехтычинковом мезофитно-разнотравном. Листья ивы трехтычинковой достигают здесь максимальных размеров, то есть заготовку их в качестве лекарственного растительного сырья экономичнее всего производить в непосредственной близости к руслам рек.

SUMMARY

N. A. Kuzmichova
MORPHOLOGICAL VARIABILITY
OF *SALIX TRIANDRA* L. LEAVES
AND SHOOTS IN THE CONNECTION
WITH THE LOCATION OF
COENOPOPULATION IN FLOODPLAIN

The article describes the results of research of morphological features of *Salix triandra* leaves and shoots from 50 natural populations which are located on the territory with coordinates from 21 to 37 degrees of eastern longitude and from 47 to 60 degrees of northern latitude. Coenopopulations of *Salix triandra* belong to 3 types of willow beds, one of them is divided into 3 associations. Morphological features of *Salix triandra* in different types and associations of willow beds differ reliably which confirms their dependence from

edaphic conditions. Morphological features of willow leaves and shoots from willow beds of *Salicetum triandrae phalaridosum* are the closest to average values. The smallest values of morphological features are marked in willow beds of *Salicetum triandrae caricosum acutae*. Plants from *Salicetum triandrae mesophyto-heteroherbosum* species have the largest leaves in willow beds of mesophytic and forb herbs, that is storage of willow leaves as medicinal plant raw material is most reasonable in the floodplains near the stream canal.

Keywords: *Salix triandra* L., morphological features, variability, types of willow beds, floodplain.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баровский, Н. А. Гидролого-морфологическая оценка условий формирования и трансформации широкопойменных русел средних рек / Н. А. Баровский // Эрозия почв и русловые процессы / под ред. Р. С. Чалова. – Москва, 2008. – Вып. 16. – С. 114–132.
2. Кузьмичова, Н. А. Флаваноидны састаў лістоў некаторых пойменных відаў вярбы / Н. А. Кузьмичова, У. Л. Шалюта, І. Ф. Мазан // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біялаг. навук. – 1993. – № 1. – С. 12–17.
3. Кузьмичева, Н. А. Эдафически обусловленная изменчивость пойменных видов ив / Н. А. Кузьмичева, И. Ф. Мазан // Ботаника (исследования): сб. науч. тр. – Минск: Наука і тэхніка, 1992. – Вып. 31. – С. 65–80.
4. Парфенов, В. И. Ивы (*Salix* L.) Белоруссии: таксономия, фитоценология, ресурсы / В. И. Парфенов, И. Ф. Мазан. – Минск: Наука и техника, 1986. – 167 с.
5. Гашева, Н. А. Диагностические признаки представителей рода *Salix*, используемые для определения видов ив, произрастающих в Тюменской области / Н. А. Гашева // Вестн. экологии, лесоведения и ландшафтоведения. – 2006. – № 6. – С. 109–122.
6. Карта для определения высоты местности и профиля высот с учетом кривизны земли [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://22dx.ru/online/karta-vy-sot/>. – Дата доступа: 27.08.2022.
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. Зайцев, Г. Н. Методика биометрических

расчетов. Математическая статистика в экспериментальной ботанике / Г. Н. Зайцев. – Москва: Наука, 1973. – 256 с.

9. Кузьмичева, Н. А. Анализ изменчивости содержания флавоноидов и морфологических показателей у ивы трехтычинковой (*Salix Triandra* L.) / Н. А. Кузьмичева / Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біялаг. навук. – 1992. – № 1. – С. 118–119.

REFERENCES

1. Barovskii NA. Hydrological and morphological assessment of the conditions for the formation and transformation of wide-floodplain channels of medium-sized rivers. V: Chalov RS, redactor. Eroziia pochv i ruslovyie protsessy. Moskva, RF; 2008. vyp. 16. s. 114–32. (In Russ.)

2. Kuz'michova NA, Shaliuta UL, Mazan IF. Flavonoid composition of leaves of some floodplain willow species. Vestsi Nats akad navuk Belarusi. Ser biialag navuk. 1993;(1):12–7. (Belarusian)

3. Kuz'micheva NA, Mazan IF. Edaphically determined variability of floodplain willow species. V: Botanika (issledovaniia): sb nauch tr. Minsk, RB: Navuka i tekhnika; 1992. vyp. 31. s. 65–80. (In Russ.)

4. Parfenov VI, Mazan IF. Willows (*Salix* L.) of Belarus: taxonomy, phytocenology, resources. Minsk, RB: Nauka i tekhnika; 1986. 167 s. (In Russ.)

5. Gasheva NA. Diagnostic features of representatives of the genus *Salix* used to identify

willow species growing in the Tyumen region. Vestn ekologii, lesovedeniia i landshaftovedeniia. 2006;(6):109–22. (In Russ.)

6. Map for determining the height of the terrain and the profile of heights, taking into account the curvature of the earth [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://22dx.ru/online/karta-vysot/>. Data dostupa: 27.08.2022. (In Russ.)

7. 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.)

8. Zaitsev GN. Method of biometric calculations. Mathematical statistics in experimental botany. Moskva, RF: Nauka; 1973. 256 s. (In Russ.)

9. Kuz'micheva NA. Analysis of the variability of the content of flavonoids and morphological parameters in the willow three-stamen (*Salix Triandra* L.). Vestsi Nats akad navuk Belarusi. Ser biialag navuk. 1992;(1):118–9. (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

e-mail: kuzm_n-a@mail.ru,

Кузьмичева Н. А.

Поступила 21.09.2022 г.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.2:615.012(430)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.44>

С. С. Мальчёнкова, Н. С. Голяк

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФЕДЕРАТИВНОЙ РЕСПУБЛИКЕ ГЕРМАНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье описывается современное состояние аптечного изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия (ФРГ). Приведены данные о количестве розничных и больничных аптек, о численности фармацевтического персонала, занятого в аптечном изготовлении; объеме рецептуры в миллионах единиц за период с 2017 по 2021 год. Освещено законодательное регулирование экстемпорального изготовления, которое кроме Европейской и немецкой фармакопей в значительной степени опирается на национальный Кодекс лекарственных средств. Приведены примеры стандартных и магистральных прописей и технологии их изготовления для таких лекарственных форм, как капсулы, суппозитории, кремы, мази и растворы. Для мягких лекарственных форм указаны наиболее употребительные в изготовлении основы. Описаны общие требования к оснащенности производственных аптек для изготовления растворов для парентерального введения и офтальмологических средств. Освещены причины расширения ассортимента экстемпоральных лекарственных препаратов (использование готовых лекарственных форм, легализация для медицинского применения препаратов каннабиса, постоянная связь аптек с Центральной лабораторией, в задачи которой входит оперативное консультирование в случае затруднений в изготовлении лекарственных препаратов и контроле их качества).

Ключевые слова: экстемпоральное изготовление, производственные аптеки, Кодекс лекарственных средств ФРГ, капсулы, цитостатики, каннабиноиды, метадон.

ВВЕДЕНИЕ

Изготовление лекарственных средств в условиях аптеки позволяет обеспечить персонализированный подход в терапии заболеваний у многих групп населения. Производственные аптеки изготавливают лекарственные препараты с индивидуальным дозированием для детей и пожилых людей, составы без консервантов и стабилизаторов для пациентов с реакциями гиперчувствительности, разнообразные лекарственные средства для лечения дерматологических заболеваний. О важности экстемпорального изготовления говорит тот факт, что практически во всех странах Европы – Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Бельгии, Польше – функционируют производственные аптеки. В Европе и США чаще используют термин «компаундинг», который обозначает изготовле-

ние лекарственного препарата по рецепту врача для конкретного пациента. Эта сфера деятельности аптечных организаций за рубежом активно развивается, услуга пользуется спросом у населения, так как позволяет удовлетворить индивидуальные потребности в фармакотерапии. Компаундинг эффективно увеличивает приверженность пациента лечению и решает проблему индивидуальной непереносимости некоторых вспомогательных веществ [1].

Страны постсоветского пространства, в том числе Республика Беларусь, сохранили аптечное изготовление как важную составляющую часть фармации. Однако количество производственных аптек постепенно снижается. Согласно Официальному статистическому сборнику Министерства здравоохранения Республики Беларусь по состоянию на 01.01.2019 в стране функционировало 173 производ-

ственные аптеки, в 2018 г. их количество составляло 179, а в 2017 г. – 184. Кроме этого, 113 аптек учреждений здравоохранения готовят экстемпоральные лекарственные препараты для отделений больниц. Большинство аптек первой категории расположены в областных и районных центрах. Значительную часть их рецептуры составляют дерматологические средства для наружного применения (мази, суспензии, водно-спиртовые растворы), растворы для электрофореза, стандартные фармакопейные растворы, порошки для детей из готовых пероральных лекарственных форм (таблеток или капсул). Ассортимент изготавливаемых лекарственных препаратов сокращается. Практически не встречаются индивидуальные прописи на суппозитории, водные извлечения из лекарственного растительного сырья, сложные по составу порошки, растворы для парентерального введения. На фоне упрощения экстемпоральных составов и сокращения аптечного изготовления в странах постсоветского пространства интересным является опыт его развития в странах Западной Европы.

Цель данной статьи – описать современную экстемпоральную рецептуру аптек Германии и выявить причины ее роста и развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами являлись данные официальных изданий Федеральной ассоциации аптекарей ФРГ за 2017–2021 гг., публикации в специализированных интернет-изданиях. Применялись теоретические методы исследования: контент-анализ, синтез, сравнение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие сведения об экстемпоральном изготовлении в ФРГ

Все немецкие аптеки имеют рецептурно-производственные отделы и обязаны при поступлении рецепта врача на экстемпоральный лекарственный препарат изготовить его. По состоянию на начало 2022 г. в ФРГ функционирует 18 461 розничная аптека. В среднем на 100 000 жителей приходится 23 аптеки, хотя географически они распределены неравномерно. Наибольшее количество сосредоточено в землях Нордрейн-Вестфалия (3 882), Бавария (2 967), Баден-Вюртемберг (2 340). За пятилетний период (2017 – нач. 2022 гг.) наблюдается отрицательная динамика в развитии аптечных организаций: в среднем на каждую открытую аптеку приходится более 4 закрытых (таблица 1).

Таблица 1. – Изменение числа розничных и больничных аптек в ФРГ за 2017–2022 гг. [2–4]

Год		2017	2018	2019	2020	2021
Розничные аптеки	Общее количество	19 748	19 423	19 075	18 753	18 461
	Открыто	120	97	107	85	77
	Закрыто	395	422	455	407	369
	Динамика	-275	-325	-348	-322	-292
Больничные аптеки	Общее количество	379	375	372	371	366

Розничные аптеки управляются только дипломированными специалистами с высшим фармацевтическим образованием – аптекарями – и находятся в их собственности. Некоторые аптеки могут управляться несколькими аптекарями и функционировать как открытая торговая компания (OHG-аптеки), что в первую очередь связано с недостатком специалистов. Кроме того, не воспрещается на временной основе арендовать аптеку, например, если собственник по причине возраста или болезни не может ею управлять. В населенных пунктах, не имеющих аптек, организовываются терминалы по приему рецептов.

Все аптеки имеют право доставлять рецептурные и ОТС (over-the-counter, безрецептурные) препараты на дом. В ФРГ отсутствуют крупные аптечные сети. Из общего числа розничных аптек 10 353 составляют аптеки без филиалов, остальные – это так называемые «головные», которые имеют в своем подчинении не более трех дочерних аптек.

Больничные аптеки не являются общедоступными. На их площади размещаются производственные, административные, помещения хранения или логистические

модули. Они обеспечивают отделения больниц как готовыми, так и лекарственными средствами собственного изготовления, включая лекарственные препараты для онкологических пациентов и составы для парентерального питания для недоношенных детей. Кроме того, больничные аптеки осуществляют контроль качества лекарственных средств, сопровождают клинические исследования, консультируют персонал больниц по различным вопросам рационального использования лекарственных препаратов. Управляющие больничными аптеками являются высококвалифицированными специалистами, которые часто имеют учёную степень. Всего на начало 2022 г. функционирует 371 больничная аптека, что составляет

примерно 2% от общего числа аптечных организаций.

Количество аптекарей с высшим фармацевтическим образованием, фармацевтов со средним фармацевтическим образованием, фармацевтических инженеров, работающих в аптеках по состоянию на начало 2022 г., составило около 160 000 человек (таблица 2). Право отпускать препараты промышленного производства и изготавливать лекарственные средства по индивидуальным назначениям и требованиям отделений больниц имеют аптекари, технические ассистенты и фармацевтические инженеры. Последние выпускались фармацевтическими инженерными школами Германской Демократической Республики до 1994 г.

Таблица 2. – Изменение численности фармацевтического персонала аптек, занятого в том числе изготовлением лекарственных средств, в период с 2017 по 2021 год [2–4]

Год		2017	2018	2019	2020	2021
Аптекари	Розничные аптеки	51 098	52 048	52 876	52 996	53 285
	Больничные аптеки	2 382	2 445	2 539	2 667	2 774
Фармацевтические инженеры		5 591	5 298	4 975	4 661	4 389
Технические ассистенты		65 823	66 906	68 277	68 765	68 323

За 2021 г. аптеками ФРГ было изготовлено 12,07 млн. лекарственных средств по рецептам врачей для пациентов с обязательным медицинским страхованием. Среди них 5,81 млн. составляют стандартные прописи, остальные – лекарственные препараты для заместительной терапии опиоидной зависимости (2,19 млн.) и медицинского каннабиса (0,29 млн.), а также противоопухолевые (2,19 млн.) и различные парентеральные растворы (1,71 млн.) (рисунок 2). Причем под стандартной рецептурой подразумевают лекарственные средства в виде различных лекарственных форм, изготавливаемые «на заказ» по индивидуальным рецептам, если в ассортименте лекарственных препаратов промышленного производства нет необходимой по возрасту пациента дозировки или неприемлем путь их введения. Кроме того, аптеки организуют внутриаптечную заготовку лекарственных препаратов, которые были сняты с промышленного производства или поставки которых больше не осуществляются в земли ФРГ. В среднем аптеками ежедневно обслуживается до 1,2 тыс. рецептов на цветки каннабиса и 6,5 тыс. рецептов на метадон и левометадон.

Из каждой 1000 выписанных стандартных составов более четверти приходится на рецепты для детей до 15 лет и пожилых старше 65 лет.

Немецкие аптеки оснащены всем необходимым оборудованием для проведения контроля качества лекарственных средств. Ежегодно в аптеках осуществляется до 6 миллионов анализов изготовленных лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Центральная лаборатория (г. Эшборн, Гессен) разрабатывает методики контроля качества для новых экстемпоральных составов, научно обосновывает технологию их изготовления, а также способы преодоления возможных несовместимостей. Все аптеки на добровольной основе могут отправлять свою рецептуру в Центральную лабораторию для независимой оценки доброкачественности лекарственных препаратов по различным параметрам (подлинность, содержание, значение рН, плотность, размер частиц и др.) [2–4].

Все производственные аптеки ФРГ находятся в негосударственной собственности и являются самостоятельными юридически и финансово, то есть способны

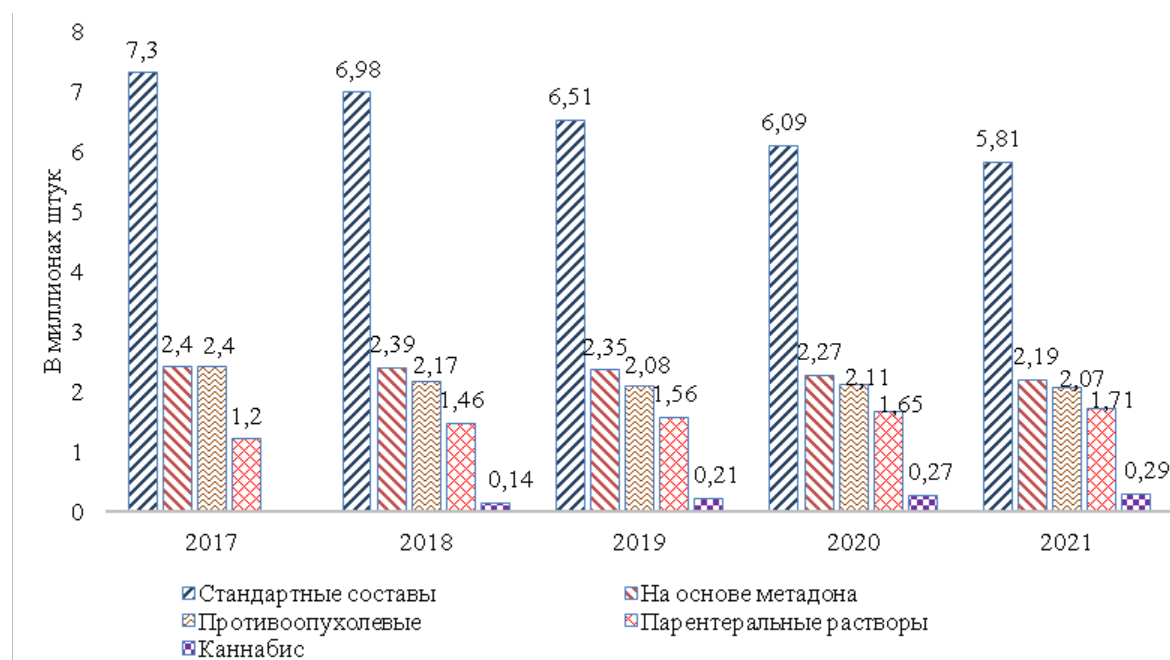


Рисунок 2. – Экстемпоральная рецептура ФРГ за 2017–2021 гг. [2–4]

выбирать компанию-поставщика фармацевтических субстанций, оборудования и вспомогательных материалов для экстемпорального изготовления. Большое значение имеют доступность для аптек субстанций в малой фасовке и наличие возможностей для проведения их анализа.

Регулирование экстемпорального изготовления

Изготовление лекарственных средств в немецких аптеках осуществляется в соответствии с Европейской фармакопеей, Фармакопеей ФРГ (Deutsches Arzneibuch), гомеопатической фармакопеей, Кодексом лекарственных средств. Важную роль в регулировании экстемпорального изготовления играет Кодекс лекарственных средств, первое издание которого вышло в 1972 г. Кодекс является дополнением к фармакопее и содержит монографии на фармацевтические субстанции и лекарственные средства, которые отсутствуют в Европейской и немецкой фармакопеех. Монографии Кодекса являются стандартами, признанными промышленными производителями и Федеральным институтом лекарственных средств и медицинских продуктов. Описание технологии официальных и часто встречаемых прописей, а также составов, которые впервые вводятся в практику или вызывают трудности при изготовлении в аптеках, содержит Сбор-

ник рецептур, который издается с 1983 г. В настоящее время Кодекс лекарственных средств и Сборник рецептур объединены в одно издание DAC/NRF, которое содержит:

- 263 монографии на фармацевтические субстанции и 35 на вспомогательные вещества;
- 238 стандартизированных рецептурных прописей;
- инструкции по проведению входящего аптечного контроля для 970 исходных материалов (субстанций, реактивов, тары и т. д.);
- инструкции по изготовлению различных лекарственных форм, а также необходимые для этого таблицы и другую справочную информацию;
- инструкции по изготовлению, контролю качества и информации о сроках хранения внутриаптечной заготовки;
- информацию о сроках годности лекарственных средств, изготовленных в аптеке;
- информацию о несовместимостях и путях их преодоления;
- шаблоны и инструкции для взаимодействия фармацевтов с медицинским персоналом (врачами).

Монографии и тексты DAC/NRF разрабатываются специальной комиссией совместно с Центральной лабораторией и актуализируются каждые полгода. Таким

образом достигается стандартизация процессов производства и контроля качества лекарственных препаратов аптечного изготовления [5]. На каждый изготовленный в условиях аптеки лекарственный препарат технический ассистент по ходу изготовления составляет протокол с указанием расчетов и результатов контроля качества.

Номенклатура экстемпоральных лекарственных средств. Капсулы

Порошки как лекарственная форма отсутствуют в рецептуре немецких аптек, исключение составляют присыпки для наружного применения. Альтернативой порошкам для перорального применения являются капсулы. Изготовленные капсулы пациенты принимают, запивая водой либо растворив содержимое в подходящей жидкости. Аптеками закупаются желатиновые капсулы восьми типоразмеров из желатина животного происхождения фармацевтического качества или из гипромеллозы для вегетарианцев. Наполнение капсул производится с помощью стандартных устройств – капсулонаполняющих машин из пластика или нержавеющей стали. Для изготовления капсул используются микронизированные субстанции, а в качестве наполнителя – маннитол с добавлением 5% аэросила для улучшения сыпучести порошка. Размер частиц маннитола менее 50 мкм, поэтому он формирует гомогенные

смеси с активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ). Технологическая схема изготовления капсул включает получение в ступке порошковой смеси, определение ее насыпной плотности, заполнение капсул. Насыпная плотность порошка должна быть в пределах 0,475–0,575 г/мл [6]. Для капсулирования гидрохлортиазида, фуросемида, спиронолактона и других диуретиков обычно используют капсулы голубого цвета, β -блокаторов – красного, мелатонина – оранжевого. Разный цвет капсул создает удобство для пациентов, которым назначены два и более лекарственных средства.

В зависимости от дозировки капсулы могут изготавливаться двумя методами. Метод А применяют для капсул с высоким содержанием действующего вещества, которое занимает более 50% объема капсулы. Метод В используют для низкодозированных капсул с содержанием АФИ менее 20 мг или менее 10% от массы капсулы. Если насыпная плотность порошков неизвестна, то ее определяют с помощью мерного цилиндра. На практике приходится узнавать только насыпную плотность действующего вещества (например, порошка, полученного измельчением таблеток) для определения замещаемого им объема наполнителя. Номенклатура и дозировка капсул, чаще всего изготавливаемых в аптеках, представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Номенклатура и дозировка капсул, изготавливаемых *ex tempore* [6]

Действующее вещество	Доза на 1 капсулу, мг	Действующее вещество	Доза на 1 капсулу, мг
Каптоприл	2	Силденафил	2
Гидрохлортиазид	0,5–5	Спиронолактон	2–10
Гидрокортизон	1–2	Дронабинол	2,5–10
Метопролол	1–10	Амфетамин	5–10
Пропранолол	2–7	Неомицина сульфат	250

Капсулы с гидрохлортиазидом изготавливают методом растворения. Рассчитанную массу гидрохлортиазида растворяют в ацетоне и смешивают с половинным количеством наполнителя до улетучивания запаха ацетона. Затем добавляют оставшийся наполнитель и заполняют капсулы. Таким образом значительно уменьшаются потери гидрохлортиазида из-за его адсорбции на поверхности ступки и пестика.

Для лечения пациентов старше 65 лет с множественной миеломой существуют назначения капсул с талидомидом по 200

мг [7]. Субстанция талидомида токсична, кроме того, при измельчении она электризуется. Поэтому талидомид сплавляют на водяной бане с макроголом 4000. Полученной густой жидкостью с помощью шприца наполняют капсулы. Метод сплавления с гидрофобной базой описан для капсул с дронабинолом. Дронабинол – это синтетический каннабиноид, который применяется как миорелаксант, противорвотное, обезболивающее средство при разных патологических состояниях. Субстанция дронабинола представляет собой желтоватую

густую нерастворимую в воде жидкость и хранится в аптеке в преднаполненных шприцах. Для изготовления капсул твердый жир Софтисан с добавлением аскорбилпальмитата в качестве антиоксиданта расплавляют на водяной бане, вносят дробинабол и перемешивают. Капсулы наполняют с помощью шприца [8].

Ректальные лекарственные формы

Ассортимент ректальных лекарственных форм обширен и включает не только официальные прописи суппозитория с ихтиолом, таннином, глицерином, цинка оксидом, парацетамолом и кодеином, но и ректальные тампоны, а также различные составы для детей и пожилых из готовых

лекарственных форм (таблица 4). Изготовление суппозитория в условиях аптеки ведут методом выливания, используя в качестве основы твердый жир. Твердый жир под разными марками (Витепсол, Новата, Суппоцир) и разных типов закупается аптеками у крупных поставщиков фармацевтической продукции. Суппозиторную массу выливают либо в металлические формы, либо сразу в контурную ячейковую упаковку заводского изготовления, верх которой закрывается специальной самоклеящейся лентой. DAC/NRF содержит коэффициенты замещения для более чем 120 веществ, из которых могут быть изготовлены суппозитории по индивидуальному рецепту врача [9].

Таблица 4. – Номенклатура и дозировка суппозитория ex tempore [12]

Действующее вещество	Доза на суппозиторий, мг	Действующее вещество	Доза на суппозиторий, мг
Хлоралгидрат	500	Парацетамол	40–125
Парацетамол / Кодеина фосфат	500/1000 или 20/60	Фенобарбитал	50 или 100
Диклофенак	12,5	Прогестерон	25
Будесонид	2	Неомицин	21
Цинка оксид	300	Ихтиол	300

Ректальные суппозитории изготавливают как для детей, так и для взрослых. Например, диазепам доступен в виде готовых лекарственных форм (суппозитории, ректальный раствор и гель) в дозировке 5 мг и 10 мг. Однако в детской практике применяются дозы менее 5 мг. Поскольку фармацевтическая субстанция диазепама аптеками не закупается, суппозитории изготавливают из суппозитория промышленного производства, сплавляя их с необходимым количеством твердого жира. Растворимость диазепама в твердом жире достигает 2,25%, то есть для растворения 5 мг диазепама достаточно около 0,3 грамма твердого жира. Значит, аптека может изготовить качественные суппозитории для новорожденных и детей младшей возрастной группы с дозировкой менее 5 мг и массой одного суппозитория 1 грамм. Суппозиторную массу разливают в формы с помощью пластиковой пипетки и хранят при температуре не выше 25 °С из-за опасности рекристаллизации диазепама [10].

Для лечения остроконечных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека, изготавливают ректальные тампоны для взрослых с имиквимодом из ориги-

нального крема «Альдара». Каждый паке-тик крема содержит 12,5 мг имиквимода. Крем сплавляют с твердым жиром с низким гидроксильным числом. Вначале подготавливают марлевые заготовки, концы которых скручивают в жгуты. Марлевая основа препятствует продвижению тампона вверх в прямую кишку. Основу расплавляют на водяной бане и смешивают с кремом. При расчетах фактор замещения крема принимают за единицу. Полученную массу выливают в суппозиторные формы, в каждую из лунок вставляют марлевую заготовку, оставляя сверху ленты марли для извлечения тампона после использования [11].

Масло какао как основа для суппозитория ex tempore применяется немецкими аптеками крайне редко. Исключение составляют магистральные прописи фитотерапевтов с эфирными маслами. Так, в состав суппозитория от кашля для детей входят эфирные масла чабреца, эвкалипта и лаванды. Основа – сплав твердого жира с маслом какао. Липофильная основа способствует хорошему распределению масел в суппозиторной массе. Суппозитории не нуждаются в добавлении консервантов и

могут храниться в течение одного года. Для расчета доз эфирных масел используют научную литературу и инструкции поставщиков и производителей. Изготовление суппозитория с жидкими АФИ осуществляется по методу Мюнцеля с двукратным выливанием массы. При расчетах основы фактор замещения не используется. На водяной бане сплавляют твердый жир и масло какао. В емкость с дозатором каплемером отмеривают эфирные масла. Примерно половину от общей массы расплавленной основы переносят к эфирным маслам. Полученную смесь разливают в формы. Оставшийся объем ячеек формы дозаполняют основой. После застывания суппозитория их извлекают из формы и снова расплавляют на водяной бане в той же емкости с дозатором. Массу выливают вторично [13].

Лекарственные формы для наружного применения (*Externa*)

Под общим понятием “externa” понимают лекарственные формы для наружного применения на кожу и слизистые. В качестве основ для мягких лекарственных форм аптеки используют готовые одно- или многокомпонентные смеси различного состава. Перечень и состав некоторых часто используемых основ приведен в таблице 5. Перед изготовлением фармацевт проверяет совместимость основы (базы) и действующих веществ либо самостоятельно подбирает соответствующую основу. По данным немецкого Общества по дерматофармации, три из десяти рецептов, выписанных дерматологами, являются экстенпоральными.

Среди externa различают стандартизированные по качественному составу и ко-

Таблица 5. – Примеры составов различных типов основ для externa [12, 14]

Основа	Состав
Гидрофобные мази	
Мазь восковая простая (Unguentum cereum)	Масло арахисовое (70%), воск желтый (30%), оксинекс (0,1%)
Абсорбционные основы	
Мазь ланолиновая абсорбционная DAB (Deutsches ArzneiBuch)	Цетилстеариловый спирт (0,5%), ланолин безводный (6%), вазелин (93,5%)
Гидрофильные мази	
Мазь полиэтиленгликолевая	Макрогол 300 (50%), макрогол 1500 (50%)
Гидрофобные кремы (эмульсия в/м)	
Мазь ланолиновая водная DAB	Ланолин (1,25%), глицерола моноолеат (1,52%), вазелин желтый (23,61%), вазелин белый (23,61%), вода (50%)
Ланолин DAB	Парафин (15%), вода (20%), ланолин безводный (65%)
Гидрофобный базовый крем DAC (Deutscher Arzneimittel Codex)	Триглицеролдистеарат (3%), изопропилпальмитат (2,4%), гидрофобный гель для основ (24,6%), сорбат калия (0,14%), к-та лимонная (0,07%), магния сульфат (0,5%), глицерол (85%), вода (64,29%)
Амфифильные кремы	
Амфифильный базовый крем DAC (Unguentum basale)	Глицерола моностеарат (4%), цетиловый спирт (6%), нейтральное масло (7,5%), вазелин белый (25,5%), макрогола-20-глицеролмоностеарат (7%), пропиленгликоль (10%), вода (40%)
Гидрофильные кремы (эмульсия м/в)	
Ионогенный гидрофильный крем SR DAC (Standartrezeptur)	Смесь неионных эмульгаторов (21%), этилгексиллаурат (10%), глицерин (5%), сорбат калия (0,14%), кислота лимонная (0,07%), вода (63,79%)
Неионный гидрофильный крем DAB	Цетилстеариловый спирт (9%), парафин (10,5%), вазелин белый (10,5%), вода (70%)
Эмульсионные основы для лосьонов	
Гидрофильная эмульсионная основа	Вода (85,79%), глицерин (5%), триглицериды (5%), сорбитанмоностеарат (2%), макрогола стеарат (2%), сорбат калия (0,14%), лимонная кислота (0,07%)
Эмульсия мочевины 5% или 10%	Мочевина (5% или 10%), молочная кислота (1%), лактат натрия (4%), гидрофильная эмульсионная основа до 100,0

личественному содержанию, проверенные на совместимость компонентов и основы прописи, а также индивидуальные рецепты, выписанные на основе требований и подходов персонализированного лечения (таблица 6). Последние могут представлять трудности для фармацевтов при проверке на совместимость ингредиентов. В этом случае аптека направляет запрос о возможности изготовления лекарственного средства в Центральную лабораторию.

Наружные лекарственные формы отпускаются из аптек в алюминиевых тубах или в полипропиленовых емкостях с дозатором и навинчивающейся крышкой. Обязательный этап контроля для externa – проверка значения pH. Ниже приведены примеры технологии и преодоления трудностей при изготовлении в аптеке типичных externa – гидрофильного крема с эритромицином 2% и спиртового раствора третиноина 0,05%.

Таблица 6. – Примеры рецептуры лекарственных форм для наружного применения [12, 14]

Действующее вещество и дозировка	Лекарственные формы
Хлорамфеникол 1%	Крем, раствор
Клиохинол 5%	Лосьон, суспензия
Клотримазол 1%	Лосьон, гель, крем, мазь, паста
Дитранол 0,05%, 0,1%, 1%, 2%	Мазь, паста
Дитранол 0,1% с салициловой кислотой 0,5%	Мазь
Эритромицин 1%, 2%, 4%	Лосьон, крем, гель, раствор
Гентамицина сульфат 0,1%	Лосьон
Миконазол 2%	Гель для полости рта
Дексаметазон 0,01%, 0,025%, 0,05%	Крем, мазь
Триамцинолон 0,025%, 0,05%, 0,1%	Мазь, крем, гель, лосьон
Бетаметазона валеарат 0,025%, 0,05%, 0,1%	Крем
Клобетазола пропионат 0,025%, 0,05%	Крем, мазь
Мочевина 3%, 5%, 10%	Мазь, крем, лосьон
Метронидазол 0,5%, 1%, 2%, 3%	Крем, лосьон
Салициловая кислота 5%, 7%, 10%	Мазь, крем, раствор
Окись цинка 1%, 10%, 20%, 30%	Мазь, крем, паста
Третиноин 0,025%, 0,05%, 0,1%	Мазь, крем, раствор
Гризеофульвин 5% с салициловой кислотой 5%	Крем
Полидоканол 1%, 3%, 5%, 10%	Лосьон, крем, мазь
Клиндамицина гидрохлорид 1,2%	Гель
Окситетрациклин 1%	Крем, мазь, спиртовой раствор

Эффективность и химическая стабильность эритромицина находятся в узком интервале pH 8–8,5. Эмульсионная основа содержит в своем составе 30% гидрофильного крема и 70% воды. В кислых амфифильных и гидрофильных основах присутствуют консерванты лимонная и сорбиновая кислоты, из-за чего основание эритромицина разрушается. Ощелачивание основ (например, трометамолом) приводит к снижению эффективности консервантов. Для обеспечения микробиологической стабильности применяется pH-независимый консервант пропиленгликоль в концентрации 20%. Порошок эритромицина смешивают с пропиленгликолем в ступке, добавляют основу и на поверхность насыпают трометамол, перемешива-

ют до однородного состояния. С помощью индикаторной бумаги измеряют pH [15].

Формы с третиноином или ретиноевой кислотой изготавливаются аптеками в индивидуальной концентрации, но не более чем 0,1%. Третиноин легко окисляется, светочувствителен и хранится при температуре 2–8 °С. Оптимум его химической стабильности находится в диапазоне pH 3–5. В качестве растворителя ретиноида используют смесь пропиленгликоля и спирта 96%, а стабилизируют его бутилгидрокситолуолом [16].

Глазные лекарственные формы (Ophthalmica)

Изготовление офтальмологических лекарственных препаратов производится

в асептических условиях в специально отведенном чистом помещении либо в шкафу с ламинарным потоком стерильного воздуха. Основной принцип изготовления: лекарственное средство не должно соприкасаться с внешней средой. Поэтому стадии дозирования растворителя осуществляют одноразовыми шприцами, а приготовленный раствор фильтруют в стерильные контейнеры для отпуска, которые в заводских условиях были упакованы и запечатаны в прозрачный полиэтиленовый пакет. В пакете кроме контейнера находится навинчивающаяся крышка с дозатором капель. Пакет можно вскрыть только после полного завершения процесса изготовления для маркировки. Фильтрация раствора происходит в «закрытой системе», состоящей из шприца, фильтрующей насадки (шприцевого фильтра) и иглы. После забора изготовленного раствора на шприцевой фильтр надевают иглу, чтобы проколоть упаковочный пакет и ввести раствор в контейнер, который закрывают крышкой, не разрывая пакет. Обязательный завершающий этап изготовления – проверка на целостность фильтрационной системы (Bubble Point Test) [17].

При изготовлении мягких глазных лекарственных форм соблюдается такой же «принцип закрытой системы». Для дозирования основы и перемешивания используют одноразовые шприцы. Примером может служить изготовление глазного крема. Водный раствор веществ забирают шприцем, на который фиксируют фильтрующую насадку. С другой стороны насадки устанавливают другой шприц и, надавливая на поршень первого, раствор фильтруют во второй шприц. Затем третьим шприцем набирают простерилизованную подходящим способом еще теплую основу. Третий и второй шприцы соединяют с помощью адаптера (Luer-Lock-Adapter) и, двигая поршни шприцев то в одну, то в другую сторону, гомогенизируют крем [18].

Парентеральные противоопухолевые лекарственные формы (цитостатики)

Под названием «цитостатики» понимают растворы лекарственных веществ для парентерального введения, применяемые для химиотерапии онкологических заболеваний. В общем виде изготовление сводится к разбавлению готовых растворов до

необходимой концентрации. Изготовление ведут только аккредитованные аптеки, в которых есть отдельное асептическое помещение (Zyto-Labor) с установленным шкафом ламинарного потока воздуха с рабочей зоной класса чистоты А [19]. По данным Федерального союза немецких фармацевтических ассоциаций в период с 2015 по 2020 год аптеками Германии было изготовлено более 10 миллионов доз растворов различных наименований цитостатиков. Растущие объемы индивидуального изготовления, строгие правила контроля исходных компонентов и готовых экстемпоральных препаратов, детальное нормирование процесса изготовления, а также необходимость постоянного обучения персонала привело к объединению аптек, занятых изготовлением парентеральных растворов цитостатиков, в Ассоциацию немецких онкофармацевтов [20].

Лекарственные формы с медицинским каннабисом и метадон

В начале 2000 г. в экстемпоральную рецептуру Германии вошли лекарственные формы с метадон, а с 2017 г. – с медицинским каннабисом. Любая из аптек может осуществлять рецептурный отпуск цветков каннабиса в виде высушенного сырья или лекарственных средств с дро-набинолом в капсулах. В 2021 г. аптеками было изготовлено почти 290 тыс. лекарственных форм с каннабисом по индивидуальным рецептам, что в два раза больше, чем в 2018 г. [2, 4].

Являясь звеном паллиативной помощи, немецкие аптеки принимают на себя все социальные и психологические риски, связанные с обеспечением лекарственными препаратами лиц с опиоидной зависимостью. По данным Федерального союза аптек на начало 2022 г. 2300 розничных аптек на добровольной основе специализируются на изготовлении лекарственных средств для заместительной терапии. К числу изготавливаемых лекарственных препаратов относятся метадон, левометадон, бупренорфин, морфин, диаморфин, дигидрокодеин и кодеин. В отличие от кодеина и морфина период полувыведения метадона может достигать 22 часов, то есть его однократного приема достаточно, чтобы избежать абстинентного синдрома на протяжении суток [19]. Поэтому 73,4% «заместительной» рецептуры приходит-

ся на метадон и левометадон [2]. Для их изготовления готовый раствор метадона (Поламидон, Полафлюкс) разбавляют до индивидуально необходимой концентрации. Отмеривание раствора метадона осуществляется отдельными дозирующими устройствами – диспенсерами, которые фиксируются на горлышке заводского флакона. Упаковку раствора производят в одноразовые пластиковые ампулы для питья по 15 мл, для закрытия которых используется специальный прибор. Состав и количество вспомогательных веществ регламентируется статьей DAC/NRF на «аптечный» метадон [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производственные аптеки ФРГ – хозяйствующие субъекты, которые самостоятельно закупают необходимые фармацевтические субстанции, вспомогательные материалы, реактивы и оборудование для экстенпорального изготовления лекарственных препаратов. При отсутствии фармацевтической субстанции основой для приготовления лекарственных средств с индивидуальным дозированием часто становятся готовые лекарственные препараты, что не только повышает уровень качества фармацевтического обслуживания населения в целом и его уязвимых групп (дети, пожилые, тяжело больные), но и способствует увеличению объемов и разнообразия рецептуры. Отсутствие крупных аптечных сетей (одна аптека может иметь не более трех филиалов) приводит к максимальной технической оснащенности каждой из аптек для уменьшения «отказов», а значит для увеличения конкурентоспособности.

Значительные объемы экстенпоральной рецептуры требуют строгого законодательного регулирования. Экстенпоральное изготовление регламентируется национальным Кодексом лекарственных средств и сборником рецептур. Кодекс постоянно актуализируется и содержит в себе монографии на субстанции, не включенные в фармакопею, а также информацию о контроле качества лекарственных средств, их сроках годности, технологии изготовления, возможных несовместимостях и взаимодействиях между ингредиентами и другие необходимые сведения справочного характера.

Особенностью функционирования аптек в ФРГ является постоянная связь аптек с Центральной лабораторией, в задачи которой входит оперативное консультирование в случае затруднений в изготовлении лекарственных препаратов и контроле их качества. Индивидуальные назначения после «контрольного» изготовления в условиях лаборатории попадают в перечень рецептов Кодекса DAC/NRF с детальным описанием и научным обоснованием приготовления. Это приводит к стандартизации и унификации экстенпорального изготовления. Многие из розничных аптек специализируются на изготовлении лекарственных средств для определенной области медицины. Такого рода специализация приводит к росту качества экстенпоральных препаратов и повышению квалификации персонала, занятого в изготовлении. Кроме того, специализация ведет к формированию ассоциаций фармацевтических работников (онкофармацевты, дерматофармацевты и др.).

В целом аптеки в ФРГ являются ярким примером того, как, несмотря на наличие лекарственных препаратов заводского производства, изготовление в условиях аптеки не только не потеряло своей актуальности, но и получило значительное развитие.

SUMMARY

S. S. Malchenkova, N. S. Golyak
CURRENT STATUS OF EXTEMPORAL
PRODUCTION OF MEDICINES IN THE
FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

The article describes current state of pharmacy production in the Federal Republic of Germany (FRG). Data are given on the number of retail and hospital pharmacies, on the number of pharmaceutical personnel employed in pharmacy production; a number of prescription formulations in million units from 2017 to 2021. Legislative regulation of extemporal production is highlighted which, in addition to the European and German pharmacopoeias, is largely based on the national Code of Medicinal Products. Examples of standard and main prescriptions and technology of their production for such dosage forms as capsules, suppositories, creams, ointments and solutions are given. For soft dosage forms the most commonly used bases in the manufacture of medicines are indicated. General requirements for

equipment and technology of solutions preparation for parenteral administration and ophthalmic drugs at a pharmacy are described. The reasons for expanding the range of extemporal medicines are highlighted (the use of ready-made medicinal forms, legalization of marijuana preparations for medicinal purposes, constant connection of pharmacies with the Central laboratory which tasks include operative consultation in case of difficulties in the preparation of medicines and their quality control).

Keywords: extemporal production, industrial pharmacies, Germany Drug Code, capsules, cytostatics, cannabinoids, methadone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кугач, В. В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом [Электронный ресурс] / В. В. Кугач // Вестн. фармации. – 2021. – № 2. – С. 64–79. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46564350>. – Дата доступа: 20.09.2022.
2. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2018 [Elektronische Ressource] / Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. – 2019. – Zugriffsmodus: https://www.apothekerverband.de/site/assets/files/16513/zdf_2018.pdf. – Zugriffsdatum: 10.09.2022.
3. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2020 [Elektronische Ressource] / Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. – 2020. – Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA_ZDF_2021_Broschuere.pdf. – Zugriffsdatum: 10.09.2022.
4. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2021 [Elektronische Ressource] / Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. – 2022. – Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Pressetermine/2022/TdA_2022/Die_Apotheke_Zahlen_Daten_Fakten_2022.pdf. – Zugriffsdatum: 10.09.2022.
5. Produktinformation zu DAC/NRF [Elektronische Ressource] // Deutscher Arzneimittel Codex. Neues Rezeptur Formularium. – 2022. – Zugriffsmodus: <https://dacnrf.pharmazeutischezeitung.de/produkte/produktinformation-zu-dac/nrf>. – Zugriffsdatum: 12.09.2022.
6. Kleines 1x1 der Kapsel- und Pulverherstellung [Elektronische Ressource] // WEPA. – 2018. – Zugriffsmodus: https://www.wepa.shop/content/files/WEPA/themen/kapselherstellung/WEPA_1x1_der_Kapselherstellung.pdf_A4.pdf. – Zugriffsdatum: 15.09.2022.
7. Thalidomide BMS [Elektronische Ressource] / European medicines agency. – 2022. – Zugriffsmodus: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/thalidomide-celgene-epar-medicine-overview_de.pdf. – Zugriffsdatum: 15.09.2022.
8. Seidel, K. Kapseln herstellen. Unterschiedliche Methoden – unterschiedliche Herausforderungen [Elektronische Ressource] / K. Seidel // Deutsche Apotheker Zeitung. – 2016. – Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/daz-az/2016/daz-30-2016/kapselnherstellen>. – Zugriffsdatum: 15.09.2022.
9. Wittmann, J. Nicht nur für Zäpfchen [Elektronische Ressource] / J. Wittmann // Deutsche Apotheker Zeitung. – 2016. – Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-40-2016/nicht-nur-fuer-zaepfchen>. – Zugriffsdatum: 17.09.2022.
10. Serie Rezeptur: Diazepam-Zäpfchen [Elektronische Ressource] // Dasptamagazin. – 2019. – Zugriffsmodus: <https://www.das-ptamagazin.de/service-und-mehr/heftarchiv/artikel/serie-rezeptur-diazepam-zaepfchen-2320682.html>. – Zugriffsdatum: 17.09.2022.
11. Herstellung von Imiquimod-Analtampons [Elektronische Ressource] // PTAheute. – Zugriffsmodus: <https://www.ptaheute.de/praxiswissen/rezeptur/herstellung-von-imiquimod-analtampons>. – Zugriffsdatum: 17.09.2022.
12. Daniels, R. Apothekenrezeptur und – defektur. Herstellung von Arzneimitteln und Körperpflegemitteln / R. Daniels, K. Thoma. – Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2021. – 6170 p.
13. Serie Rezeptur: Hustenzäpfchen [Elektronische Ressource] // Dasptamagazin. – 2018. – Zugriffsmodus: <https://www.das-ptamagazin.de/service-und-mehr/heftarchiv/artikel/serie-rezeptur-hustenzaepfchen-2216294.html>. – Zugriffsdatum: 18.09.2022.
14. Wirkstoffdossiers für externedermatologische Rezepturen [Elektronische Ressource] / Gesellschaft für Dermopharmazie. – 2007. – Zugriffsmodus: https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2007/Wirkstoffdossiers_25062007.pdf. – Zugriffsdatum: 20.09.2022.
15. Praxisfragen: Problemrezeptur Erythromycin [Elektronische Ressource] // Deutsche Apotheker Zeitung. – 2004. – Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-12-2004/uid-11644>. – Zugriffsdatum: 20.09.2022.
16. Bergner, A. Tipps zur Verarbeitung von Tretinoin [Elektronische Ressource] / A. Bergner // PTAheute. – Zugriffsmodus: <https://www.ptaheute.de/praxiswissen/rezeptur/tipps-zur-verarbeitung-von-tretinoin>. – Zugriffsdatum: 20.09.2022.
17. Kleines ABC der Augentropfenherstellung [Elektronische Ressource] // WEPA. – 2020. – Zugriffsmodus: https://www.wepa.shop/content/files/WEPA/themen/augentropfenherstellung/1x1_

Augentropfen_DINA4.pdf. – Zugriffsdatum: 22.09.2022.

18. Daniels, R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke [Elektronische Ressource] / R. Daniels // Pharmazie in unserer Zeit. – 2010. – N 4. – Zugriffsmodus: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pauz.201000377>. – Zugriffsdatum: 25.09.2022.

19. Herstellung in der Apotheke [Elektronische Ressource] // Pharmazeutische Zeitung. – 2018. – Zugriffsmodus: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-01022018/herstellung-in-der-apotheke/>. – Zugriffsdatum: 28.09.2022.

20. Böhmer, P. Methadon zur Substitution [Elektronische Ressource] / P. Böhmer, H. Beck // Deutsche Apotheker Zeitung. – 2015. – Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-14-2015/methadon-zur-substitution>. – Zugriffsdatum: 30.09.2022.

21. Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution [Elektronische Ressource] // Bundesapothekerkammer. – 2022. – Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Opiatsubstitution/LL_Herstellung_Abgabe_Substitutionsmittel_Kommentar.pdf. – Zugriffsdatum: 30.09.2022.

REFERENCES

1. Kuhach VV. Pharmacy manufacturing and quality control of medicines abroad [Elektronnyi resurs]. Vestn farmatsii. 2021;(2):64–79. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46564350>. Data dostupa: 20.09.2022. doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.64. (In Russ.)

2. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2018 [Elektronische Ressource]. 2019. Zugriffsmodus: https://www.apothekerverband.de/site/assets/files/16513/zdf_2018.pdf. Zugriffsdatum: 10.09.2022

3. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2020 [Elektronische Ressource]. 2020. Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA_ZDF_2021_Broschuere.pdf. Zugriffsdatum: 10.09.2022

4. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2021 [Elektronische Ressource]. 2022. Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Presstetermine/2022/TdA_2022/Die_Apotheke_Zahlen_Daten_Fakten_2022.pdf. Zugriffsdatum: 10.09.2022

5. Produktinformation zu DAC/NRF [Elektronische Ressource]. Deutscher Arzneimittel Codex. Neues Rezeptur Formularium. 2022. Zugriffsmodus: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/produkte/produktinformation-zu-dac/nrf>. Zug-

riffsdatum: 12.09.2022

6. Kleines 1x1_der_Kapsel-und Pulverherstellung [Elektronische Ressource]. WEPA. 2018. Zugriffsmodus: https://www.wepa.shop/content/files/WEPA/themen/kapselherstellung/WEPA_1x1_der_Kapselherstellung.pdf_A4.pdf. Zugriffsdatum: 15.09.2022

7. European medicines agency. Thalidomide BMS [Elektronische Ressource]. 2022. Zugriffsmodus: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/thalidomide-celgene-epar-medicine-overview_de.pdf. Zugriffsdatum: 15.09.2022

8. Seidel K. Kapseln herstellen. Unterschiedliche Methoden – unterschiedliche Herausforderungen [Elektronische Ressource]. Deutsche Apotheker Zeitung. 2016. Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-30-2016/kapseln-herstellen>. Zugriffsdatum: 15.09.2022

9. Wittmann J. Nicht nur für Zäpfchen [Elektronische Ressource]. Deutsche Apotheker Zeitung. 2016. Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-40-2016/nicht-nur-fuer-zaepfchen>. Zugriffsdatum: 17.09.2022

10. Serie Rezeptur: Diazepam-Zäpfchen [Elektronische Ressource]. Dasptamagazin. 2019. Zugriffsmodus: <https://www.das-pta-magazin.de/service-und-mehr/heftarchiv/artikel/serie-rezeptur-diazepam-zaepfchen-2320682.html>. Zugriffsdatum: 17.09.2022

11. Herstellung von Imiquimod-Analtampons [Elektronische Ressource]. PTAheute. Zugriffsmodus: <https://www.ptaheute.de/praxiswissen/rezeptur/herstellung-von-imiquimod-analtampons>. Zugriffsdatum: 17.09.2022

12. Daniels R, Thoma K. Apothekenrezeptur und –defektur. Herstellung von Arzneimitteln und Körperpflegemitteln. Stuttgart, Deutschland: Deutscher Apotheker Verlag; 2021. 6170 p

13. Serie Rezeptur: Hustenzäpfchen [Elektronische Ressource]. Dasptamagazin. 2018. Zugriffsmodus: <https://www.das-pta-magazin.de/service-und-mehr/heftarchiv/artikel/serie-rezeptur-hustenzaepfchen-2216294.html>. Zugriffsdatum: 18.09.2022

14. Gesellschaft für Dermopharmazie. Wirkstoffdossiers für externer dermatologische Rezepturen [Elektronische Ressource]. 2007. Zugriffsmodus: https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2007/Wirkstoffdossiers_25062007.pdf. Zugriffsdatum: 20.09.2022

15. Praxisfragen: Problemrezeptur Erythromycin [Elektronische Ressource]. Deutsche Apotheker Zeitung. 2004. Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2004/daz-12-2004/uid-11644>. Zugriffsdatum: 20.09.2022

16. Bergner A. Tipps zur Verarbeitung von Tretinoin [Elektronische Ressource]. PTAheute.

Zugriffsmodus: <https://www.ptaheute.de/praxiswissen/rezeptur/tipps-zur-verarbeitung-von-tretinoin>. Zugriffsdatum: 20.09.2022

17. Kleines ABC der Augentropfenherstellung [Elektronische Ressource]. WEPA. 2020. Zugriffsmodus: https://www.wepa.shop/content/files/WEPA/themen/augentropfenherstellung/1x1_Augentropfen_DINA4.pdf. Zugriffsdatum: 22.09.2022

18. Daniels R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke [Elektronische Ressource]. Pharm Unserer Zeit. 2010;(4). Zugriffsmodus: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pauz.201000377>. Zugriffsdatum: 25.09.2022. doi: 10.1002/pauz.201000377

19. Herstellung in der Apotheke [Elektronische Ressource]. Pharmazeutische Zeitung. 2018. Zugriffsmodus: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-01022018/herstellung-in-der-apotheke/>. Zugriffsdatum: 28.09.2022

20. Böhmer P, Beck H. Methadon zur Substitution [Elektronische Ressource]. Deutsche

Apotheker Zeitung. 2015. Zugriffsmodus: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-14-2015/methadon-zur-substitution>. Zugriffsdatum: 30.09.2022

21. Bundesapothekerkammer. Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution [Elektronische Ressource]. 2022. Zugriffsmodus: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Opiatsubstitution/LL_Herstellung_Abgabe_Substitutionsmittel_Kommentar.pdf. Zugriffsdatum: 30.09.2022

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by
Мальченкова С. С.

Поступила 23.09.2022 г.

УДК 615.451.35:661.862]:616-005.1 DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.56>

В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА

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

Целью данного исследования являлся выбор состава и количеств вспомогательных веществ пены медицинской кровоостанавливающего действия (ПМКД) на основе алюминия хлорида. В качестве вспомогательных веществ изучены полисорбат-20, полисорбат-80, которые добавляли в пену медицинскую в различных комбинациях. На первом этапе исследовали технологические показатели различных образцов пены (плотность, объем оседания и время стекания по гладкой вертикальной поверхности). Установлено, что при добавлении 0,25% полисорбата-80 в ПМКД образцы обладали наибольшей плотностью (среднее значение – $0,12 \pm 0,007$ г/мл) и наименьшей стабильностью (средний объем оседания – $4,83 \pm 2,21$ мл). При использовании комбинации полисорбата-20 0,25%, и полисорбата-80 0,25% пена медицинская имела средние результаты по технологическим свойствам (плотность – $0,09 \pm 0,022$ г/мл; объем оседания – $1,75 \pm 0,76$ мл). Образцы ПМКД с полисорбатом-20 0,5% и полисорбатом-80 0,75% обладали наименьшей плотностью ($0,07 \pm 0,008$ г/мл), но средним показателем объема оседания ($2,67 \pm 0,52$ мл). Использование полисорбата-20 в концентрации 0,75% дало одну из самых стабильных пен (объем оседания – $1,08 \pm 0,38$ мл), но с промежуточным показателем плотности ($0,09 \pm 0,008$ г/мл).

На втором этапе отобранные образцы изучали методом моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс с последующим изучением степени послеоперационных осложнений. Среднее время достижения гемостаза для образцов было от 32

до 45,5 с. Общий показатель послеоперационных осложнений при использовании только 0,25% полисорбата-80 – 3,00 балла, для остальных образцов – 1,00 и ниже.

В качестве вспомогательных веществ ПМКД выбрана комбинация полисорбата-20 0,5% и полисорбата-80 0,75% как обладающая лучшими технологическими характеристиками, способная осуществлять гемостаз паренхиматозного кровотечения в короткие сроки и обладающая относительной безопасностью.

Ключевые слова: пена медицинская, паренхиматозное кровотечение, алюминия хлорид, полисорбаты, гемостаз.

ВВЕДЕНИЕ

Достижение гемостаза при повреждении паренхимы почек, печени, селезенки на сегодняшний день является острой проблемой в хирургии, связанной с особенностью анатомического строения данных органов. Большое количество синусоидальных капилляров, в которых отсутствует мышечная стенка, способствующая естественному сужению просвета сосуда при повреждении, обеспечивает невозможность закрытия их рутинными хирургическими методами. Самопроизвольное быстрое образование тромба на месте ранения также невозможно без остановки тока крови, что происходит лишь в случае остановки сердца или снижения давления в сосудах до 0 [1]. При этом кровопотеря при различных травмах является первой причиной смертности, а время, потраченное на достижение гемостаза, играет важную роль в необходимости проведения дальнейшей трансфузии, развитии послеопера-

ционных осложнений и продолжительности нахождения пациента в стационаре [2].

В настоящий момент насчитывается множество способов остановки кровотечений паренхиматозных органов. Вместе с тем, далеко не все из них высокоэффективны или могут широко применяться в условиях стационаров малых городов или районов. Наиболее простым и популярным решением такой проблемы служит использование электрокоагуляции, которая отличается дешевизной и удобством оборудования. Однако к недостаткам данного метода относят неконтролируемую глубину ожога, возможность приклеивания струпа к поверхности инструмента. Поэтому многие специалисты предпочитают использовать в своей практике местные гемостатические лекарственные препараты (МГЛП) [3].

В качестве фармацевтических субстанций при производстве МГЛП чаще всего используют желатин, окисленную целлюлозу, коллаген, хитозан, цеолит (таблица 1).

Таблица 1. – Примеры гемостатических лекарственных препаратов для местного применения [4]

Фармацевтическая субстанция	Наименование МГЛП, производитель
Желатин	Спонгостан (Johnson & Johnson, США), Серджифло (Johnson & Johnson, США), Желпластан (ООО НПО «Танаис», Россия)
Окисленная целлюлоза	Серджисел (Johnson & Johnson, США)
Коллаген: – при добавлении фурацилина и борной кислоты – при добавлении тромбоцитов	Губка коллагеновая (ОАО «Лужский завод «Белкозин», Россия) Тромбокол (ОАО «Лужский завод «Белкозин», Россия) КоллапАпан (ООО «Интермедапатит», Россия)
Хитозан	HemCon (Hemorrhage control technologies inc., США), Celox (Med Trade, Великобритания)
Цеолит	QuikClot (Z-Medica, США), Гемостоп (НПЦ «Фармзащита», Россия)

В период с 2010 по 2018 годы на фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствовало 7 групп гемостатических лекарственных препаратов (антифибринолитики, противоядия к антикоагулянтам, ингибиторы протеиназы,

факторы свёртывания крови, агонисты тромбопоэтина, средства герметизации тканей, системные гемостатики), которые насчитывали 64 торговых наименования. Местным действием среди них обладали только 5 лекарственных препаратов [5].

Основные требования, которые предъявляют к гемостатическому средству, следующие: остановка кровотечения в срок до 2 минут; высокая степень адгезии к раневой поверхности; отсутствие негативного влияния на состояние других здоровых органов и антигенности; удобство применения; биodeградация или легкое удаление; отсутствие влияния на гемостаз во всем организме в целом; антибактериальные свойства и апиrogenность; стабильность; простота производства, в том числе стерилизации; невысокая стоимость. Ни один из современных МГЛП всем данным требованиям не отвечает, что и приводит к необходимости дальнейшего поиска и разработки эффективного препарата для остановки паренхиматозного кровотечения [6–8].

В предыдущем исследовании установлено, что применение алюминия хлорида

в качестве действующего вещества в концентрации 10% обеспечивает достижение гемостаза в максимально короткие сроки. Получены предварительные результаты оценки технологических свойств пены медицинской при добавлении различных концентраций полисорбатов [9].

Целью данного исследования являлся выбор состава и количеств вспомогательных веществ пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего исследования были приготовлены образцы пены медицинской на основе алюминия хлорида следующих составов (таблица 2).

Определены такие технологические свойства данных образцов, как плотность,

Таблица 2. – Содержание полисорбатов в экспериментальных образцах пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида

Полисорбат-20	Полисорбат-80				
	0%	0%	0,25%	0,5%	0,75%
0%			1 образец	2 образец	3 образец
0,25%	4 образец		5 образец	6 образец	7 образец
0,5%	8 образец		9 образец	10 образец	11 образец
0,75%	12 образец		13 образец	14 образец	15 образец

скорость оседания и время стекания пены медицинской.

Для изучения объема оседания мерные цилиндры наполняли исследуемым образцом лекарственного препарата до отметки 25 ± 1 мл так, чтобы в образовавшемся столбе пены не было пузырей и воздушных полостей. Далее на секундомере засекали время и отмечали уровень МГЛП через 5, 10, 15, 30 мин.

При исследовании плотности пены медицинской использовали мерные колбы вместимостью 50 мл, которые взвешивали на электронных весах и затем наполняли гемостатическим лекарственным средством, после чего повторно отмечали их вес. Вычисление плотности проводили по следующей формуле:

$$\delta = \frac{m(\text{цилиндр с пеной}) - m(\text{пустой цилиндр})}{V(\text{цилиндра})}, \quad (1)$$

где δ – плотность, г/мл;

m (цилиндр с пеной) – масса цилиндра, наполненного пеной, г;

m (пустой цилиндр) – масса пустого цилиндра, г;

V (цилиндр) – объем цилиндра, мл.

Время стекания по гладкой вертикальной поверхности определяли путем нанесения пены медицинской на участок площадью 1×1 см линейки, смоченной водой очищенной. Далее засекали время прохождения образцом расстояния в 10 см при приведении линейки в вертикальное состояние.

Исследования для всех образцов повторяли от 3 до 7 раз в зависимости от вида исследования, а затем вычисляли среднее значение. Для повышения объективности эксперимента образцы шифровались.

Сравнение результатов проводили в программе Microsoft Excel с помощью t-теста Стьюдента. После получения предварительных данных был определен минимальный объем выборки по формуле (2) для количественных исследований

при неизвестном объеме генеральной совокупности:

$$n_{min} = \frac{t^2 * \sigma^2}{\Delta^2}, \quad (2)$$

где n_{min} – минимальное количество повторений в исследовании;

t^2 – доверительный уровень (1,96 при $p = 0,05$);

σ^2 – дисперсия;

Δ – предельно допустимая ошибка.

После получения значения минимального объема выборки образцы пены медицинской с наилучшими характеристиками, не отличающиеся достоверно друг от друга, дополнительно были оценены по параметрам плотности и объема оседания до приведения количества повторений в исследовании до необходимого минимального количества, после чего среди них повторно был проведен t-тест.

На втором этапе отобранные в результате изучения технологических свойств образцы пены медицинской тестировали в эксперименте *in vivo*. Моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс проводили согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств доктора медицинских наук, профессора А. Н. Миронова [10] и требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [11]. Каждый образец пены медицинской тестировали на 4 животных.

Перед началом эксперимента для погружения в наркоз крысам вводили раствор тиопентала натрия, количество которого рассчитывали в зависимости от веса животного. Далее выполняли лапаротомию по белой линии живота и выводили в просвет раны печень для нанесения повреждения паренхимы скальпелем размером примерно 1 см^2 и глубиной около 0,1 см. Затем с раны марлевым тампоном убирали излишки крови и наносили на область повреждения исследуемый образец пены медицинской. Критерием гемостатической эффективности выступало время остановки кровотечения.

После проведенных манипуляций

крыс оставляли на 3 суток, в течение которых следили за восстановлением их активности (оценивали от 0 до 2 баллов), а затем выводили их из эксперимента и изучали состояние раны печени по следующим пунктам: развитие спаечного процесса (в зависимости от наличия и количества спаек оценивали от 0 до 3 баллов); фибриновый налет (нет/есть в области раны/выходит за пределы раны – от 0 до 2 баллов); наличие признаков рецидива кровотечения (0–1 балл); воспалительный процесс (от 0 до 3 – нет/только в области раны/выходит за область повреждения паренхимы/обширное воспаление в брюшной полости). По каждому пункту послеоперационного осложнения вычисляли среднее значение для отдельной группы. Сумма средних баллов группы отображала общий показатель послеоперационных осложнений исследуемого образца пены медицинской.

Также в данной работе изучены факторы, влияющие на процесс производства пены медицинской: температура, интенсивность смешивания, использование различных видов хлорида алюминия (гидрата и безводного), возможное время хранения приготовленного раствора до его фасовки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения влияния различного количества полисорбата-20 и полисорбата-80 на плотность пены медицинской представлены в таблице 3.

При использовании в качестве пенообразователя только полисорбата-80 в концентрациях 0,25%, 0,5% и 0,75% пену медицинскую на основе алюминия хлорида, не обладающую текучестью, получить не удалось. Плотность образца 1 варьировала от 0,12 г/мл до 0,13 г/мл (среднее значение – $0,12 \pm 0,007$ г/мл). Средняя плотность образца 2 также была схожей – $0,12 \pm 0,02$ г/мл ($p = 0,76$). Среднее значение плотности образца 3 достигало $0,10 \pm 0,01$ г/мл ($p = 0,001$).

При использовании в качестве вспомогательного вещества только полисорбата-20 в концентрациях 0,25%, 0,5% и 0,75% плотность составов была меньше. Для образца 4 средняя плотность пены медицинской составила $0,11 \pm 0,005$ г/мл (диапазон

Таблица 3. – Средние значения плотности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида при добавлении различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80, г/мл

	Полисорбат-80				
		0%	0,25%	0,5%	0,75%
Полисорбат-20	0%		Образец 1 0,12 ± 0,007	Образец 2 0,12 ± 0,02	Образец 3 0,10 ± 0,01
	0,25%	Образец 4 0,11 ± 0,005	Образец 5 0,09 ± 0,02	Образец 6 0,11 ± 0,02	Образец 7 0,10 ± 0,02
	0,5%	Образец 8 0,10 ± 0,008	Образец 9 0,09 ± 0,003	Образец 10 0,09 ± 0,007	Образец 11 0,08 ± 0,009
	0,75%	Образец 12 0,09 ± 0,008	Образец 13 0,09 ± 0,01	Образец 14 0,11 ± 0,02	Образец 15 0,09 ± 0,02

полученных результатов от 0,11 г/мл до 0,12 г/мл), для образца 8 – 0,10 ± 0,008 г/мл (от 0,09 г/мл до 0,11 г/мл), для образца 12 – 0,09 ± 0,008 г/мл (0,08–0,10 г/мл).

Наименьшие средние значения плотности пены медицинской наблюдали для образца 11 – 0,07 ± 0,009 г/мл. Данный образец был белым, непрозрачным, легким, не обладал текучестью, внешне был однородным без видимых пузырей. Подобными внешними характеристиками обладали и образцы 13 и 15, однако среднее значение их плотности было выше – 0,09 ± 0,013 и 0,09 ± 0,016 г/мл соответственно. Тем не менее достоверно их значения не отличались от образца 11 ($p = 0,05$ и $0,08$ соответственно).

Для остальных образцов среднее значение плотности составляло 0,09 г/мл, за исключением образцов 6 и 14 – 0,11 ± 0,022 и 0,11 ± 0,017 г/мл соответственно (в сравнении с образцом 11 $p < 0,05$).

После проведения дополнительных повторений исследования плотности образцов 11, 13, 15, необходимых для получения рассчитанного минимального количества попыток, достоверные различия выявлены между плотностью образцов 11

и 13 ($p = 0,03$), 11 и 15 ($p = 0,04$), но между образцами 13 и 15 достоверных различий не выявлено ($p = 0,92$).

Средние значения из 6 повторений исследования объема оседания пены медицинской на основе алюминия хлорида за 30 мин при добавлении различного количества полисорбатов для образцов 1–15 приведены в таблице 4.

При изучении объема оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида выявили, что объем лекарственного препарата через 30 мин эксперимента изменялся для различных образцов в диапазоне от 0,5 до 8 мл. В первые 5 мин уровень пены более чем на 1 мл опускался в образцах 1, 2, 3, 13 и 14.

Определено, что наиболее неустойчивым является образец 1 (полисорбат-80 0,25%). Средний объем оседания был равен $4,83 \pm 2,21$ мл. Наибольшей устойчивостью обладали образцы пены медицинской при использовании в качестве вспомогательных веществ полисорбата-20 в концентрации 0,5% и 0,75% (средний объем оседания $1,08 \pm 0,49$ мл и $1,08 \pm 0,38$ мл соответственно).

Таблица 4. – Объем оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида за 30 мин при добавлении различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80, мл

	Полисорбат-80				
		0%	0,25%	0,5%	0,75%
Полисорбат-20	0%		Образец 1 4,83 ± 2,21	Образец 2 1,83 ± 0,26	Образец 3 2,33 ± 0,75
	0,25%	Образец 4 1,33 ± 0,52	Образец 5 1,75 ± 0,76	Образец 6 1,75 ± 0,76	Образец 7 1,83 ± 0,75
	0,5%	Образец 8 1,08 ± 0,49	Образец 9 1,42 ± 0,92	Образец 10 1,42 ± 0,92	Образец 11 2,67 ± 0,52
	0,75%	Образец 12 1,08 ± 0,38	Образец 13 2,25 ± 1,29	Образец 14 2,67 ± 1,63	Образец 15 1,17 ± 0,26

При исследовании времени стекания по гладкой вертикальной поверхности пены медицинской выявлено, что все образцы через 2 мин оставались на одном месте до полного разрушения пены и превращения ее в жидкость.

Для дальнейшего исследования в эксперименте *in vivo* отобраны следующие образцы:

– 1 (полисорбат-80 0,25%) как обладающий наибольшей плотностью ($0,12 \pm 0,007$ г/мл) и наибольшим объемом оседания ($4,83 \pm 2,21$ мл);

– 5, имеющий средние результаты по исследуемым технологическим свойствам ($0,09 \pm 0,02$ г/мл и $1,75 \pm 0,76$ мл соответственно);

– 11, обладающий наименьшей плотностью ($0,08 \pm 0,008$ г/мл), но промежуточным результатом в исследовании объема оседания ($2,67 \pm 0,52$ мл);

– 12 в качестве одного из самых стабильных ($1,08 \pm 0,38$ мл), но с промежуточным показателем плотности ($0,09 \pm 0,008$ г/мл).

Достижение гемостаза с использованием образца 1 при моделировании паренхиматозного кровотечения показало, что при применении в качестве вспомогательного вещества только полисорбата-80 в концентрации 0,25% гемостатический эффект на горизонтальной поверхности в данной группе проявлялся в диапазоне 25,0–60,0 с (среднее время – 45,5 с). После выведения животных из эксперимента у трех из четырех крыс были обнаружены по 3–4 спайки. Налет фибрина присутствовал у трех животных, при этом у двух он выходил за пределы раны печени. Воспалительный процесс развился у одной крысы, а у другой отмечено разрастание соединительной ткани по типу цирроза. Активность у всех животных оставалась в пределах нормы, признаков рецидива кровотечения не обнаружено. Общий показатель послеоперационных осложнений был равен 3,00 баллам.

При применении образца 5 время достижения гемостаза находилось в пределах 20,0–43,0 с, среднее значение – 32,0 с. Спаечный процесс развился у одного животного, налет фибрина, выходящий за пределы раны, также был обнаружен лишь у одной крысы. Признаков воспаления, рецидива кровотечения не отмечено. Наблюдали зону утолщения капсулы пе-

чени в области нанесения лекарственного препарата. Активность оставалась в норме. Общий показатель послеоперационных осложнений – 0,75 баллов.

Остановка поверхностного кровотечения при использовании образца 11 происходила в период времени от 22,0 до 45,0 с. Четвертой крысе была нанесена более глубокая и обширная рана. Гемостаз у нее был достигнут за 65,0 с, но результат исключен в связи с несоответствием размера раны данному исследованию. Среднее время достижения паренхиматозного стаза – 32,3 с. Из всех исследуемых образцов указанный был внешне самым плотным, не стекающим при нанесении на вертикальную поверхность печени. Одна из крыс умерла утром на 3 сутки. Однако причиной смерти стала непроходимость кишки – к лекарственному препарату летальный исход отношения не имел: спаек, воспаления и фибрина обнаружено не было. У двух из трех оставшихся крыс было обнаружено по 1 спайке, также как и налет фибрина в области раны. Признаки воспаления и рецидива кровотечения не обнаружены. Как и в случае образца 5, отмечено утолщение капсулы в зоне нанесения ПМКД, однако выраженность его была минимальной. Общий показатель послеоперационных осложнений был равен 1,00 баллу.

С помощью образца 12 остановка кровотечения происходила за 25,0–48,0 с. Среднее время гемостаза – 36,5 с. Спаечный процесс развился у двух крыс из четырех, воспаления и признаков рецидива кровотечения не было обнаружено. Налет фибрина в области раны печени отмечен у одного животного. Общий показатель послеоперационных осложнений – 0,75.

При изучении условий производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида отмечено, что растворение фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ происходит при комнатной температуре, без дополнительного нагревания. Для смешивания вязких жидкостей с водой и растворения большого количества алюминия хлорида необходимо перемешивание умеренной интенсивности для предотвращения образования избыточной пены на поверхности жидкости. Имело значение также использование алюминия хлорида гидрата или безводного. При рас-

творении безводной субстанции (количество рассчитывали с учетом отсутствия гидратированной воды для сохранения концентрации 10%, используемой нами в предыдущем эксперименте) наблюдали активную эндотермическую реакцию с выделением пара. Исследование внешних изменений пены медицинской при стоянии в пластмассовом флаконе в ящике, не допускающем проникновение света, показало стабильность состава на протяжении 1, 2, 3, 6, 12 часов.

В результате изучения плотности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида установлено, что чем меньше значение данного параметра, тем внешне пена более однородная. В таких образцах отсутствует текучесть, они хорошо адсорбируются на поверхности, на которую нанесены.

Полученные результаты исследования скорости оседания пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида показали, что все образцы сохраняют стабильность в течение времени, необходимого для оказания гемостатического эффекта. В диапазоне концентраций полисорбата-80 от 0% до 0,75% при увеличении концентрации полисорбата-20 устойчивость лекарственного препарата увеличивается. Исключение – образец, содержащий 0,5% полисорбата-20 и 0,75% полисорбата-80, однако и его устойчивости достаточно для оказания гемостатического эффекта в срок меньше минуты, что и было доказано в эксперименте *in vivo*.

Моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс показало, что статистически значимой разницы между временем достижения гемостаза в исследуемых группах нет. Значительное количество послеоперационных осложнений характерно для образца 1, в отличие от остальных исследуемых составов.

Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука-М» 2022 (договор № M22M-029).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что добавление различных количеств полисорбата-20 и полисорбата-80 оказывает влияние на такие технологические параметры пены медицинской, как плотность и объем оседания.

Выявлено, что использование образцов пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида с достоверно различающимися технологическими свойствами в эксперименте *in vivo* не влияет на время достижения гемостаза и степень послеоперационных осложнений.

На основе результатов исследования определен состав пенообразователей пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида: полисорбат-80 0,75% и полисорбат-20 0,5%. Данный состав характеризуется удобством применения; способностью осуществлять гемостаз на вертикальных поверхностях печени не стекая; отсутствием многих послеоперационных осложнений. Он имел самое низкое значение плотности – $0,07 \pm 0,008$ г/мл и промежуточный показатель скорости оседания – $2,67 \pm 0,52$ мл.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzhessky DETERMINATION OF MEDICAL HEMOSTATIC FOAM EXCIPIENTS BASED ON ALUMINUM CHLORIDE

The aim of this study was to determine composition and amounts of medical hemostatic foam excipients based on aluminum chloride. Polysorbate-20 and Polysorbate-80 were studied as excipients which were added to medical foam in various combinations. At the first stage technological parameters of various samples (density, sedimentation volume, and draining time on a smooth vertical surface) were studied. It was found that while adding of 0,25% polysorbate-80 to medical foam the samples had the highest density (mean value – $0,12 \pm 0,007$ g/ml) and the lowest stability (average sedimentation volume – $4,83 \pm 2,21$ ml). When using a combination of polysorbate-20 0,25%, and polysorbate-80 0,25% medical foam had average results in terms of technological properties (density – $0,09 \pm 0,022$ g/ml; sedimentation volume – $1,75 \pm 0,76$ ml). Foam samples with polysorbate-20 0,5% and polysorbate-80 0,75% had the lowest density ($0,07 \pm 0,008$ g/ml) but average sedimentation volume ($2,67 \pm 0,52$ ml). The use of polysorbate-20 at a concentration of 0,75% gave one of the most stable foams

(1,08 ± 0,38 ml) but with intermediate density (0,09 ± 0,008 g/ml).

At the second stage the samples selected were studied by parenchymal bleeding modeling in the liver of rats followed by studying the degree of postoperative complications. The average time to achieve hemostasis for samples was from 32,0 to 45,05 s. An overall indicator of postoperative complications with adding only 0,25% polysorbate-80 was 3,00 points, for other samples it was 1,00 and lower.

Combination of polysorbate-20 0,5% and polysorbate-80 0,75% was chosen as excipients because of its best technological properties and being able to perform parenchymal bleeding hemostasis in short terms and having relative safety.

Keywords: medical foam, parenchymal bleeding, aluminum chloride, polysorbates, hemostasis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ураков, А. В. Метод стопроцентного гемостаза / А. В. Ураков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 270–274.

2. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset™ haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery / R. Öllinger [et al.] // HPB. – 2013. – Vol. 15, N 7. – P. 548–558.

3. Пахлеваян, В. Г. Гемостаз в хирургии паренхиматозных органов брюшной полости. Обзор литературы / В. Г. Пахлеваян, С. А. Колесников // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2015. – № 1/2. – С. 50–56.

4. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е. В. Будко [и др.]. – Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 274–285.

5. Новицкая, В. А. Лекарственные препараты группы средства герметизации тканей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / В. А. Новицкая, С. Э. Ржеусский // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 67–74.

6. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов / Г. А. Бондарев [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 61–68.

7. Кобелевская, Н. В. Современные аспекты лекарственной гемостатической терапии / Н. В. Кобелевская // Вестн. последиplomного мед. образования. – 2014. – № 2. – С. 5–9.

8. Peng, H. T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review / H. T. Peng // Milit. Med. Research. – 2020. – Vol. 7, N 13.

9. Молоток, В. А. Фармацевтическая разработка пены медицинской кровоостанавливающего действия / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 22–25.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2013. – 944 с.

11. 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: 02.01.2022.

REFERENCES

1. Urakov AV. 100% hemostasis method. Kreativnaia khirurgiia i onkologiia. 2020;10(4):270–4. doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-4-270-274. (In Russ.)

2. Öllinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran FWR, Kleine M et al. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset™ haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. HPB (Oxford). 2013;15(7):548–58. doi: 10.1111/hpb.12009

3. Pakhlevanian VG, Kolesnikov SA. Hemostasis in surgery of parenchymal organs of the abdominal cavity. Literature review. Vestn khirurg gastroenterologii. 2015;(1-2):50–6. (In Russ.)

4. Budko EV, Chernikova DA, Iampol'skii LM, Iatsiuk VIa. Local hemostatic agents and ways to improve them. Ros mediko-biol vestn im akad IP Pavlova. 2019;27(2):274–85. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285. (In Russ.)

5. Novitskaia VA, Rzhusskii SE. Medicinal products of the tissue sealing group on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2021;20(4):67–74. doi: 10.22263/2312-4156.2021.4.67. (In Russ.)

6. Bondarev GA, Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Saakian AR. Study of the opinion of surgeons on the use of hemostatic application materials. Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova. 2020;(8):61–8. doi: 10.17116/hirurgiia202008161. (In Russ.)

7. Koblevskaia NV. Modern aspects of drug hemostatic therapy. Vestn poslediplomnogo med obrazovaniia. 2014;(2):5–9. (In Russ.)

8. Peng HT. Hemostatic agents for prehos-

pital hemorrhage control: a narrative review. Mil Med Res. 2020;7(13). doi: 10.1186/s40779-020-00241-z

9. Molotok VA, Rzheusskii SE. Pharmaceutical development of medical hemostatic foam. Vestn farmatsii. 2021;(4):22–5. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.22. (In Russ.)

10. Mironov AN, redaktor. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Ch. 1. Moskva, RF: Grif i K; 2013. 944 s. (In Russ.)

11. 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 [Elec-

tronic resource]. Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Date of access: 02.01.2022

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,

Молоток В.А.

Поступила 23.09.2022 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.32:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.65>

И. А. Савков, О. М. Хишова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

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

В статье представлены результаты разработки и валидации методики количественного определения дубильных веществ в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной. При разработке методики экспериментально подобраны навеска таблеток и количество раствора индигокармина в кислоте серной, необходимые для количественного определения дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганатометрическим титрованием.

Установлены следующие валидационные характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность, которая включает повторяемость, внутрилабораторную и межлабораторную сходимости и робастность.

Специфичность методики подтвердило отсутствие влияния вспомогательных веществ на результат контрольного опыта. При оценке линейности методики коэффициент корреляции составил 0,997, а пересечение с осью $Y - 1,19\%$, что позволяет сделать вывод о линейности методики. При исследовании правильности методики открываемость составила 100,28%. При исследовании повторяемости, внутрилабораторной и межлабораторной сходимостей величины средней погрешности не превышали предел повторяемости, а величины относительных стандартных отклонений укладывались в допустимые пределы. Робастность методики подтверждена стабильностью раствора, приготовленного из навески измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

Было установлено, что разработанная методика количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин воспроизводима и не занимает большого количества рабочего времени, а для ее выполнения не требуется дорогостоящее оборудование и реактивы.

Ключевые слова: малина, сухой экстракт, таблетки, перманганатометрическое титрование, валидация, специфичность, линейность, правильность, прецизионность, робастность.

ВВЕДЕНИЕ

Листья малины обыкновенной применяют для укрепления иммунитета, лечения простудных заболеваний. В составе листьев малины обыкновенной содержатся важные для нормальной жизнедеятельности организма человека соединения и элементы. Среди них выделяют витамины группы В (тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, пиридоксин, фолиевая кислота, кобаламин), витамины Е (токоферол), Д (кальциферол) и С (аскорбиновая кислота). В составе листьев малины обык-

новенной выявлены также дубильные вещества и вяжущие соединения, хлор, сера, кальций. Присутствием перечисленных биологически активных веществ обусловлены жаропонижающие, противовоспалительные, иммуностимулирующие, общеукрепляющие, потогонные лечебные свойства листьев малины обыкновенной [1, 2].

Стандартизацию разработанных нами таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, обладающих противовоспалительным действием, проводили по содержанию дубильных веществ [3].

Целью исследования является разра-

ботка и валидация методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной, полученные на кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК.

Для работы использовали следующее оборудование: микробюретки и колбы для титрования, весы аналитические, пипетки стеклянные, магнитную мешалку.

В основу количественного определения дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках положена фармакопейная методика их определения в листьях малины обыкновенной [4]. В ходе предварительных испытаний установлено, что для количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием навеска таблеток должна составлять 0,1000 г, которую необходимо количественно перенести в коническую колбу для титрования объемом 250 мл и добавить 200 мл воды очищенной. Далее добавляется 10 мл раствора индигокармина в кислоте серной и проводится титрование 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Ниже описана предлагаемая нами методика количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной:

0,1000 г измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной количественно переносили в коническую колбу вместимостью 250 мл, доводили *водой Р* до объема 200 мл, добавляли 10 мл *раствора индигокармина Р в кислоте серной Р* и титровали при постоянном перемешивании 0,02 М *раствором перманганата калия* до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт: в коническую колбу вместимостью 250 мл прибавляли 210 мл *воды Р*, 10 мл *раствора индигокармина Р в кислоте серной Р* и титровали при постоянном перемешивании 0,02 М *раствором калия перманганата* до золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,02 М *раствора калия перманганата* соответствует 4,157 мг дубильных

веществ в пересчете на танин [4].

Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин в процентах в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной рассчитывали по формуле (1):

$$m = \frac{K \times 4,157 \times (V_o - V_k) \times \Delta m}{m_n}, \quad (1)$$

где V_o – объем 0,02 М *раствора калия перманганата*, израсходованного при титровании таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, мл;

V_k – объем 0,02 М *раствора калия перманганата*, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

4,157 – количество дубильных веществ, которые взаимодействуют с 1 мл 0,02 М *раствора калия перманганата* (в пересчете на танин), мг;

Δm – средняя масса таблетки, г;

m_n – масса навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, взятой на титрование, г [1].

Валидацию разработанной методики количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФ РБ), Фармакопеей Евразийского экономического союза (ЕАЭС), ТКП 432-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и ТКП 438-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации». Были изучены следующие валидационные показатели разработанной методики: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, которая включает повторяемость, внутрилабораторную и межлабораторную сходимость, робастность [5–8].

Специфичность разработанной методики определяли путем отдельного титрования вспомогательных веществ (микрористаллическая целлюлоза, крахмал картофельный, магния стеарат, твин-80, метилцеллюлоза), входящих в состав таблеток сухого экстракта листьев малины

обыкновенной.

Линейность разработанной методики изучали для пяти концентраций в пределах диапазона 50–150% от нормируемого содержания дубильных веществ. Определение линейности проводили методом отдельных навесок. Для оценки линейности методики строили график зависимости объема титранта от массы навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной и визуально оценивали линейность, а также определяли коэффициент детерминации.

Правильность разработанной методики изучали в пределах диапазона 50–150% от нормируемого содержания.

Для оценки прецизионности разработанной методики проводили шесть определений для образца с близким к номинальному содержанию дубильных веществ.

Определение внутрилабораторной сходимости проводили так же, как и определение прецизионности, за тем исключением, что эксперимент проводился в другой день другим аналитиком.

Определение межлабораторной сходимости проводили так же, как и определе-

ние внутрилабораторной сходимости, по результатам, полученным в двух независимых лабораториях с использованием разного оборудования, разными аналитиками и в разные дни.

Робастность разработанной методики оценивали по её способности давать правильные результаты спустя 1 час после растворения навески измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специфичность методики была подтверждена отсутствием влияния вспомогательных веществ на результаты титрования испытуемых таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, так как рассчитанная величина критерия Стьюдента составила 1, что меньше табличного значения 2,31 (таблица 1).

Результаты перманганатометрического титрования точных навесок таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной при определении линейности представлены в таблице 2.

Таблица 1. – Результаты подтверждения специфичности разработанной методики

Наименование вспомогательного вещества	V_o , мл	V_k , мл
Микрокристаллическая целлюлоза	0,42	0,42
Крахмал картофельный	0,43	0,42
Магния стеарат	0,42	0,42
Метилцеллюлоза	0,42	0,42
Твин-80	0,42	0,42
Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1 < t(0,95; 8) = 2,31$ (табл. данные)		

Таблица 2. – Результаты перманганатометрического титрования таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной для изучения линейности

№ измерения	Масса навески, г	Объем титранта, затраченный на титрование, мл
1	0,0509	1,87
2	0,0744	2,40
3	0,1007	3,27
4	0,1249	3,86
5	0,1512	4,68

По полученным результатам строили график зависимости объема титранта от массы навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной (рисунок 1).

Построенный график сохраняет линейную зависимость на всем диапазоне исследуемых концентраций. Коэффициент детерминации составил 0,997, что

удовлетворяет критериям приемлемости. Пересечение с осью Y составляет -1,19% отклика номинальной концентрации, что удовлетворяет критериям приемлемости.

Полученные данные определения правильности представлены в таблице 3.

Открываемость в разработанной методике находится в диапазоне 96,84–

103,26%, а ее средняя величина составляет 100,28%, что соответствует установленному критерию 95–105%.

Результаты исследования прецизионности и их статистическая обработка представлены в таблице 4.

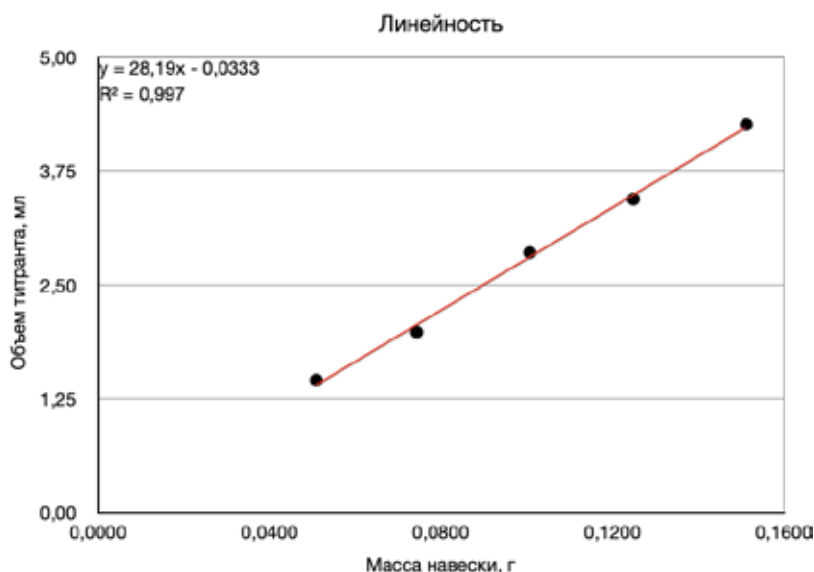


Рисунок 1. – График линейной зависимости перманганатометрического титрования таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Таблица 3. – Результаты определения правильности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	Масса таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, г	Добавлено РСО танина, г	Ожидаемое содержание дубильных веществ, г	Найдено дубильных веществ, г	Открываемость, %
1	0,0522	0,0000	0,0060	0,0060	100,40
2	0,0502	0,0000	0,0057	0,0059	102,99
3	0,0503	0,0000	0,0057	0,0058	101,37
4	0,0494	0,0030	0,0086	0,0084	97,28
5	0,0505	0,0030	0,0088	0,0086	97,73
6	0,0512	0,0030	0,0088	0,0086	96,84
7	0,0509	0,0060	0,0118	0,0121	102,60
8	0,0525	0,0060	0,0120	0,0122	101,71
9	0,0516	0,0060	0,0119	0,0123	103,26
10	0,0509	0,0090	0,0148	0,0146	98,70
11	0,0504	0,0090	0,0147	0,0146	99,08
12	0,0508	0,0090	0,0148	0,0145	98,23
13	0,0491	0,0120	0,0176	0,0178	101,38
14	0,0489	0,0120	0,0176	0,0178	101,51
15	0,0502	0,0120	0,0177	0,0179	101,11

Величину средней погрешности рассчитывали по формуле (2) [9]:

$$\Delta_{\text{cp}} = \sum_{i=1}^n |X_i - X_{\text{cp}}| / n, \quad (2)$$

где n – количество измерений в серии.

Для расчета предела повторяемости использовали формулу (3) [9]:

$$Pr = L(P, m) \times S, \quad (3)$$

где $L(P, m)$ – коэффициент Пирсона, который для одной группы измерений

Таблица 4. – Результаты оценки прецизионности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	m_n , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm , г	X , мг	Метрологические характеристики
1	0,0995	0,42	3,26	0,3638	41,92	$X_{cp} = 41,31$ $S^2 = 0,52$ $S = 0,72$ $RSD = 1,74\%$ $\Delta_{cp} = 0,65$ $Pr = 1,32 \cdot 0,72 = 0,95$
2	0,1033	0,42	3,28	0,3638	40,66	
3	0,0993	0,42	3,26	0,3638	42,00	
4	0,1037	0,42	3,28	0,3638	40,50	
5	0,1022	0,42	3,26	0,3638	40,81	
6	0,0994	0,42	3,26	0,3638	41,96	

($m = 1$) принимается равным 1,32; для двух групп измерений $L(0,95; 2) = 2,77$;

S – стандартное среднеквадратичное отклонение.

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторяемости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Величина от-

носительного стандартного отклонения составила 1,74%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты позволяют сделать вывод об удовлетворительной прецизионности разработанной методики.

Результаты исследования внутрилабораторной сходимости и их статистическая обработка представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Результаты оценки внутрилабораторной сходимости методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Аналитик № 1						
№	m , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,0991	0,42	3,26	0,3634	42,04	$X_{cp} = 41,34$ $S^2 = 0,38$ $S = 0,62$ $RSD = 1,50\%$ $\Delta_{cp} = 0,52$ $Pr = 1,32 \cdot 0,62 = 0,82$
2	0,0997	0,42	3,26	0,3634	41,79	
3	0,1034	0,42	3,28	0,3634	40,58	
4	0,1005	0,42	3,28	0,3634	41,75	
5	0,1010	0,44	3,28	0,3634	41,25	
6	0,1032	0,42	3,28	0,3634	40,65	
Аналитик № 2						
№	m , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,1015	0,42	3,30	0,3680	42,02	$X_{cp} = 41,91$ $S^2 = 0,15$ $S = 0,39$ $RSD = 0,92\%$ $\Delta_{cp} = 0,31$ $Pr = 1,32 \cdot 0,39 = 0,51$
2	0,1031	0,44	3,32	0,3680	41,37	
3	0,0999	0,44	3,30	0,3680	42,39	
4	0,1015	0,44	3,32	0,3680	42,02	
5	0,1005	0,44	3,30	0,3680	42,14	
6	0,1034	0,44	3,34	0,3680	41,53	
$X_{cp} = 41,63$; $S^2 = 0,33$; $S = 0,58$; $RSD = 1,38\%$ Коэффициент Пирсона 2,77 для двух групп измерений, $Pr = 2,77 \cdot 0,58 = 1,59$ $\Delta_{cp} = 0,46 < Pr = 1,59$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,89 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера $F = S_{max}^2 / S_{min}^2 = 0,39 / 0,15 = 2,56 < F$ табл. данные (P, f_1, f_2) = 5,05, где $P = 0,95$; $f_1 = 5$; $f_2 = 5$						

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторяемости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Рассчитанные критерии Стьюдента и Фишера для двух

групп измерений не превышают их табличных значений. Величина относительного стандартного отклонения составила 1,38%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты по-

звонят сделать вывод об удовлетворительной внутрилабораторной сходимости разработанной методики.

Результаты исследования межлабораторной сходимости и их статистическая обработка представлены в таблице 6.

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторя-

емости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Рассчитанные критерии Стьюдента и Фишера для двух групп измерений не превышают их табличных значений. Величина относительного стандартного отклонения составила 1,39%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты позволяют сделать

Таблица 6. – Результаты оценки межлабораторной сходимости методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Аналитик № 1						
№	m, г	V _к , мл	V _о , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,0991	0,42	3,26	0,3634	42,04	$X_{cp} = 41,34$ $S^2 = 0,38$ $S = 0,62$ $RSD = 1,50\%$ $\Delta_{cp} = 0,52$ $Pr = 1,32 \cdot 0,62 = 0,82$
2	0,0997	0,42	3,26	0,3634	41,79	
3	0,1034	0,42	3,28	0,3634	40,58	
4	0,1005	0,42	3,28	0,3634	41,75	
5	0,1010	0,44	3,28	0,3634	41,25	
6	0,1032	0,42	3,28	0,3634	40,65	
Аналитик № 2						
№	m, г	V _к , мл	V _о , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,1025	0,44	3,34	0,3642	41,46	$X_{cp} = 41,92$ $S^2 = 0,16$ $S = 0,40$ $RSD = 0,95\%$ $\Delta_{cp} = 0,28$ $Pr = 1,32 \cdot 0,40 = 0,53$
2	0,1010	0,44	3,32	0,3642	41,79	
3	0,1016	0,44	3,34	0,3642	41,83	
4	0,0983	0,44	3,30	0,3642	42,64	
5	0,1018	0,44	3,36	0,3642	42,04	
6	0,1025	0,44	3,36	0,3642	41,75	
$X_{cp} = 41,63; S^2 = 0,34; S = 0,58; RSD = 1,39\%$ Коэффициент Пирсона 2,77 для двух групп измерений, $Pr = 2,77 \cdot 0,5806 = 1,61 \Delta_{cp} = 0,43 < Pr = 1,61$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,92 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера $F = S^2_{max} / S^2_{min} = 0,38 / 0,16 = 2,42 < F$ табл. данные (P, f_1, f_2) = 5,05, где $P = 0,95; f_1 = 5; f_2 = 5$						

Таблица 7. – Результаты определения робастности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	Объем титранта, затраченный на титрование навески таблеток непосредственно после приготовления раствора, мл	Объем титранта, затраченный на титрование навески таблеток спустя 1 час после приготовления раствора, мл
1	3,22	3,24
2	3,22	3,22
3	3,20	3,22
4	3,22	3,20
5	3,20	3,20
Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 0,48 < t(0,95; 8) = 2,31$ (табл. данные)		

вывод об удовлетворительной межлабораторной сходимости разработанной методики.

Результаты исследования робастности представлены в таблице 7.

Рассчитанная величина критерия Стьюдента не превышает табличное значение, что позволяет судить о робастности

разработанной методики.

Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганометрическим титрованием представлено в таблице 8.

Таблица 8. – Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Серия таблеток	Содержание дубильных веществ в таблетках, мг
150121	40,64 ± 0,13
260121	40,62 ± 0,19
280121	41,18 ± 0,18

Содержание дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной должно быть от 36 мг до 44 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработана методика количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной. Экспериментально подобраны навеска таблеток и количество раствора индигокармина в кислоте серной, необходимые для количественного определения дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

Подтверждены валидационные характеристики методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганатометрическим титрованием: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная и межлабораторная сходимости) и робастность. Полученные удовлетворительные данные позволяют сделать вывод о валидности разработанной методики и включить ее в спецификацию на таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой.

SUMMARY

I. A. Savkov, O. M. Khishova
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF
TANNINS ASSAY TECHNIQUE IN THE
TABLETS OF RED RASPBERRY LEAVES
DRY EXTRACT

The article presents the results of development and validation of tannins assay technique in terms of tannin in the tablets of red raspberry leaves dry extract. When developing the technique a weighed portion of tablets

and the amount of indigo carmine solution in sulfuric acid necessary for the assay of tannins in the developed tablets of red raspberry leaves dry extract by permanganatometric titration were experimentally selected.

The following validation characteristics were established: specificity, linearity, accuracy and precision which includes repeatability, intermediate and interlaboratory precision, reproducibility and robustness.

Specificity of the technique was confirmed by the absence of the excipients effect on the result of the control experiment. During assessment of the linearity technique the correlation coefficient was 0,997 and intersection with the Y-axis was 1,19% which allows to conclude that the technique is linear. In the study of the technique adequacy the percentage of recovery was 100,28%. In the study of repeatability, intermediate and interlaboratory precision, values of average error did not exceed the repeatability limit, and relative standard deviations values were within acceptable limits. Robustness of the technique was confirmed by the stability of the solution prepared from a weighed portion of crushed tablets of red raspberry leaves dry extract.

It was found that the developed technique for tannins assay by permanganatometric titration in terms of tannin is reproducible and does not take many working hours and its implementation does not require expensive equipment and reagents.

Keywords: raspberry, dry extract, tablets, validation, permanganatometric titration, specificity, linearity, accuracy, precision, robustness.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савков, И. А. Технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 59–64.
2. Величко, В. В. Сравнительный фармакогностический анализ листьев и плодов малины обыкновенной / В. В. Величко, Д. Л. Макарова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 16.

3. Савков, И. А. Фармацевтическая разработка состава и технологии получения лекарственных средств на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 85–92.

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.

6. Фармакопея Евразийского экономического союза. – Москва: Евразийская эконом. комис. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

7. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТПК 432-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 18 с.

8. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов при валидации: ТКП 438-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 32 с.

9. Валидация методики количественного определения оригинальной субстанции дипептида треонилтреонина / Л. А. Водопьянова [и др.] // Изв. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 152–161.

REFERENCES

1. Savkov IA, Khishova OM. Technology for obtaining dry extract of raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2020;(4):59–64. (In Russ.)

2. Velichko VV, Makarova DL. Comparative

pharmacognostic analysis of leaves and fruits of common raspberry. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;(4):16. (In Russ.)

3. Savkov IA, Khishova OM. Pharmaceutical development of the composition and technology for obtaining drugs based on dry extract of raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2021;(4):85–92. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.85. (In Russ.)

4. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia. 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 zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz 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.)

6. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Moskva, RF: Evraziiskaia ekonom komis. 2020. T. 1, ch. 1. 584 s. (In Russ.)

7. Production of medicines. Validation of test methods: ТПК 432-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 s. (In Russ.)

8. Production of medicines. Application of statistical methods in validation: ТКП 438-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 32 s. (In Russ.)

9. Vodop'ianova LA, Kuvaeva ZI, Karankevich EG, Korziuk EB. Validation of the method for quantitative determination of the original substance of the dipeptide threonylthreonine. Izv Nats akad nauk Belarusi. Ser. khim nauk. 2021;57(2):152–61. doi: 10.29235/1561-8331-2021-57-2-152-161. (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 23.09.2022 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.32:615.2

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.73>

Н. В. Лапова

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИСТЬЕВ ИВЫ ОСТРОЛИСТНОЙ

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

Цель – изучение противоаллергической активности чая листьев ивы остролистной и ее главного флавоноида лютеолин-О-7-глюкозида.

Определено, что чай листьев ивы остролистной содержит несколько групп биологически активных веществ: фенольные соединения, включая дубильные вещества, а также полисахариды, и флавоноиды. При этом доминирующим флавоноидом является лютеолин-О-7-глюкозид.

Установлено, что чай листьев ивы остролистной и раствор лютеолин-О-7-глюкозида не обладают аллергезирующим действием и значимо ($p < 0,05$) снижают процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена у сенсibilизированных животных с $26,7 \pm 2,5\%$ до 15–25%. Однако данные значения выше, чем базовый уровень дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы ($p < 0,05$).

Процент защиты от дегрануляции для чая листьев ивы остролистной носил дозозависимый характер и в диапазоне доз 45–4500 нг/мл составил 33,3–55,6%, полуэффektivная доза ED_{50} – 2145 нг/мл. Процент защиты от дегрануляции для чая листьев ивы остролистной и раствора лютеолин-О-7-глюкозида в дозе 450 нг/мл значимо не различался ($p > 0,05$). В дозах 4500 и 45 нг/мл чай листьев ивы остролистной обладал более выраженным защитным действием по сравнению с раствором лютеолин-О-7-глюкозида ($p < 0,05$).

Выраженность фармакологического эффекта чая листьев ивы остролистной в значительной мере определяется лютеолин-О-7-глюкозидом.

Ключевые слова: листья ивы остролистной, чай, противоаллергическая активность, тучные клетки, процент защиты от дегрануляции тучных клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых лекарственных средств является приоритетным направлением отечественной фармацевтики [1]. При этом одним из самых доступных источников для их разработки до сих пор остаются лекарственные растения.

Род Ива (*Salix* L.) широко распространен в мире [2], а в Республике Беларусь представлен 16 видами [3].

Среди представителей данного рода особое место занимает ива остролистная (*Salix acutifolia* Willd.), которая содержит богатый комплекс биологически активных веществ [4–6]. Наибольший интерес ива остролистная представляет как источник флавоноидов. Компонентный состав

данной группы представлен нарингенином, салипурпозидом, нарингенин-7-О-глюкозидом, изосалипурпозидом, 6''-О-р-кумароилизосалипурпозидом, кверцетинном, кверцетин-3-О-глюкозидом, кверцетин-7-О-глюкозидом, рутином, апигенином, апигенин-7-О-глюкозидом, кверцимеритрином, лютеолином, лютеолин-О-7-галактозидом и лютеолин-О-7-глюкозидом, катехином [4, 5, 7, 8]. При этом отмечено высокое содержание производных лютеолина, что обусловило использование листьев ивы остролистной в СССР как официального сырья (ВФС 42-1697-87) для получения государственного стандартного образца лютеолина и лютеолин-О-7-глюкозида [9, 10]. В настоящее время подробно изучены факторы

(фаза вегетации, климатические условия), влияющие на накопление отдельных флавоноидов [8, 9].

Для экстрактов из коры и листьев ивы остролистной доказаны следующие виды фармакологической активности: противо-герпетическая, антиэкссудативная, противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая, гипотензивная, диуретическая, салуретическая и нефропротекторная [9–12], которые во многом связывают с содержанием производных лютеолина. При этом показаны малая токсичность и отсутствие ulcerогенного действия экстрактов ивы остролистной [11].

Ранее было показано, что растения, имеющие высокое содержание производных лютеолина, обладают выраженной противоаллергической активностью [13–17]. В связи с этим представляет интерес изучение противоаллергической активности лекарственных форм листьев ивы остролистной.

Целью работы являлось изучение противоаллергической активности чая листьев ивы остролистной и ее главного флавоноида лютеолин-О-7-глюкозида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растительное сырье

Листья ивы остролистной были заготовлены в период полного формирования листовой пластинки [9] и подвергнуты естественной сушке при температуре 20 ± 2 °С.

Лекарственная форма

Лекарственную форму «чай» готовили, заливая листья ивы остролистной (2000) водой кипящей *P*, используя соотношение сырья и экстрагента 1,5 : 100. Чай настаивали при комнатной температуре в течение 15 минут, процеживали и доводили до исходного объема. Для проведения фармакологических исследований пробу чая упаривали и сухой остаток растворяли в воде *P*.

Раствор лютеолин-О-7-глюкозида получали путем его растворения в воде *P*.

Изучение компонентного состава и стандартизация чая листьев ивы остролистной

Содержание полисахаридов и фенольных соединений проводили согласно методикам Государственной фармакопеи Республики Беларусь [18]. Содержание флавоноидов определяли в пересчете на

лютеолин-О-7-глюкозид [19]. Содержание дубильных веществ устанавливали, применяя предложенную ранее методику с использованием казеина [20].

Компонентный состав изучали методом жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1260 (Hewlett Packard), колонка Zorbax SB-C18 (250 × 4,6 мм, d 5 мкм; Agilent Technologies).

Применяли условия хроматографирования для разделения флавоноидов в изократическом режиме элюирования [21]. Детекцию флавоноидов проводили при 360 нм. Сбор и обработку данных осуществляли с помощью программы AgilentOpenLAB.

Флавоноиды идентифицировали путем сравнения времен удерживания и спектров поглощения веществ чая листьев ивы остролистной с веществами сравнения и данными литературы [21].

Лабораторные животные и условия их содержания

Оценку фармакологической активности проводили на мышках-самцах беспородных массой 20–25 г. Животные содержались в виварии ВГМУ в соответствии с установленными требованиями.

В работе соблюдены требования гуманного обращения с животными, а также требования к постановке экспериментального исследования с использованием лабораторных животных [22–24].

Изучение противоаллергической активности на модели дегрануляции тучных клеток *in vitro*

Исследуемые животные были разделены на интактную, плацебо и исследуемую группы.

Интактная группа в течение 14 дней не подвергалась никаким манипуляциям.

Исследуемую группу сенсибилизировали 50–100 единиц белкового азота (PNU) аллергена эпидермального шерсти кошки («Биомед имени И. И. Мечникова») по схеме [25].

Спустя 7 дней со дня последнего этапа сенсибилизации животным у исследуемой группы и группы плацебо или спустя 14 дней с момента ввода в эксперимент для интактной группы осуществляли забор тучных клеток.

Из полученной от каждого животного суспензии тучных клеток формировали контрольные и исследуемые пробы. К контрольным пробам добавляли физиоло-

гический раствор или 10 PNU аллергена. К исследуемым пробам интактной группы и группы плацебо добавляли чай листьев ивы остролистой или раствор лютеолин-О-7-глюкозида и физиологический раствор, исследуемой группы – чай листьев ивы остролистой или раствор лютеолин-О-7-глюкозида и 10 PNU аллергена. Для окраски тучных клеток использовали раствор 1 г/л толуидинового синего в физиологическом растворе. Дозы исследуемых лекарственных форм в полученных пробах составляли 45, 450 и 4500 нг/мл.

В 20 мкл полученной пробы производили подсчет 100 тучных клеток, среди которых определяли количество дегранулированных, а также рассчитывали процент защиты тучных клеток от дегрануляции (S, %) [26] по уравнению:

$$S = 100 - 100 \cdot \frac{C - B}{A - B},$$

где S – процент защиты тучных клеток от дегрануляции,

A – процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена у сенсibilизированных животных,

B – базовый уровень дегрануляции тучных клеток,

C – процент дегрануляции тучных кле-

ток в присутствии аллергена и чая листьев ивы остролистой или раствора лютеолин-О-7-глюкозида у сенсibilизированных животных.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 Advanced. Полученные данные приводили в виде $x_{cp} \pm \Delta x$, где x_{cp} – среднее значение измерений, Δx – полуширина доверительного интервала. Для определения зависимостей использовали коэффициент корреляции r при $p = 0,05$. Для сравнения результатов независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

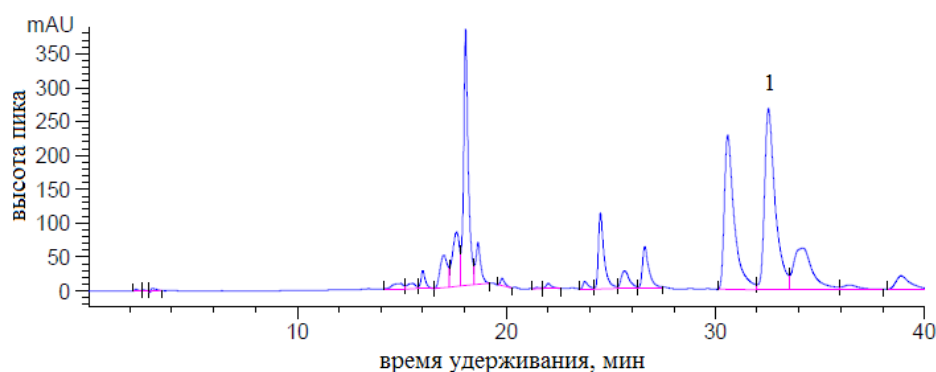
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чай листьев ивы остролистой содержал полисахариды, флавоноиды и фенольные соединения, включая дубильные вещества (таблица 1).

Изучение компонентного состава чая листьев ивы остролистой методом жидкостной хроматографии показало, что лекарственная форма содержит 8 основных флавоноидов, из которых 33,3% содержания приходится на лютеолин-О-7-глюкозид (рисунок 1).

Таблица 1. – Содержание биологически активных веществ в исходном чае

Группа биологически активных веществ	Содержание, мг/мл
Полисахариды	$101,7 \pm 11,0$
Флавоноиды	$1,0 \pm 0,2$
Фенольные соединения	$58,0 \pm 3,6$
Дубильные вещества	$14,6 \pm 0,9$



1 – лютеолин-О-7-глюкозид

Рисунок 1. – Хроматограмма чая листьев ивы остролистой

В последующем при изучении фармакологической активности оценивали как эффективность чая листьев ивы остролистной, так и его главного компонента лютеолин-О-7-глюкозида.

Уровень дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы составил

5,0-12,0% (таблица 2). Остальные тучные клетки (88,0–95,0%) были без повреждений, о чем свидетельствовало равномерное окрашивание. Полученный результат подтверждал отсутствие сенсibilизации к аллергену и анафилактической реакции у животных данной группы [22].

Таблица 2. – Процент дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы и группы «плацебо»

Группа	% дегрануляции тучных клеток			
	Контроль (физиологический раствор)	Контроль (аллерген)	Чай листьев ивы остролистной, 4500 нг/мл	Раствор лютеолин-О-7-глюкозида, 4500 нг/мл
Интактная	8,4 ± 3,4	10,6 ± 3,7	10,0 ± 3,0	7,0 ± 2,8
«Плацебо»	11,2 ± 3,4	10,0 ± 3,8	8,8 ± 3,4	8,6 ± 1,7

Полученные значения уровня дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы в последующем считали базовыми (нормой).

У животных группы «плацебо», подвергшихся стрессовому воздействию в период сенсibilизации физиологическим раствором с рН 7,4, процент дегрануляции тучных клеток составил 8,0–14,0% и значимо не отличался ($p = 0,1745$) от базового уровня дегрануляции тучных клеток. Таким образом, проведение манипуляций не влияло на уровень дегрануляции тучных клеток.

Процент дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы и группы «плацебо» значимо не изменялся в присутствии аллергена ($p = 0,2963$ и $p = 0,3133$ соответственно), что дополнительно подтверждало отсутствие сенсibilизации к используемому аллергену.

Добавление чая листьев ивы остролистной и раствора лютеолин-О-7-глюкозида к тучным клеткам интактной группы и группы «плацебо» процент дегрануляции тучных клеток значимо не изменяло ($p = 0,4034-0,9168$). Данные ре-

зультаты свидетельствовали об отсутствии алергизирующего действия у исследуемых лекарственных форм.

Процент дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в контроле с физиологическим раствором также не отличался от базового уровня дегрануляции тучных клеток ($p = 0,1172$).

Добавление аллергена к тучным клеткам животных исследуемой группы привело к увеличению процента дегрануляции тучных клеток до $26,7 \pm 2,5\%$ ($p = 0,0122$), что подтверждало результативность проведения сенсibilизации.

Добавление чая листьев ивы остролистной и раствора лютеолин-О-7-глюкозида в присутствии аллергена к тучным клеткам животных исследуемой группы приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению процента дегрануляции тучных клеток (таблица 3).

Однако данные значения показателя были выше, чем базовый уровень дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы ($p = 0,0122$).

Значения процента дегрануляции тучных клеток для образцов чая листьев ивы

Таблица 3. – Процент дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы после добавления исследуемых лекарственных форм в присутствии аллергена

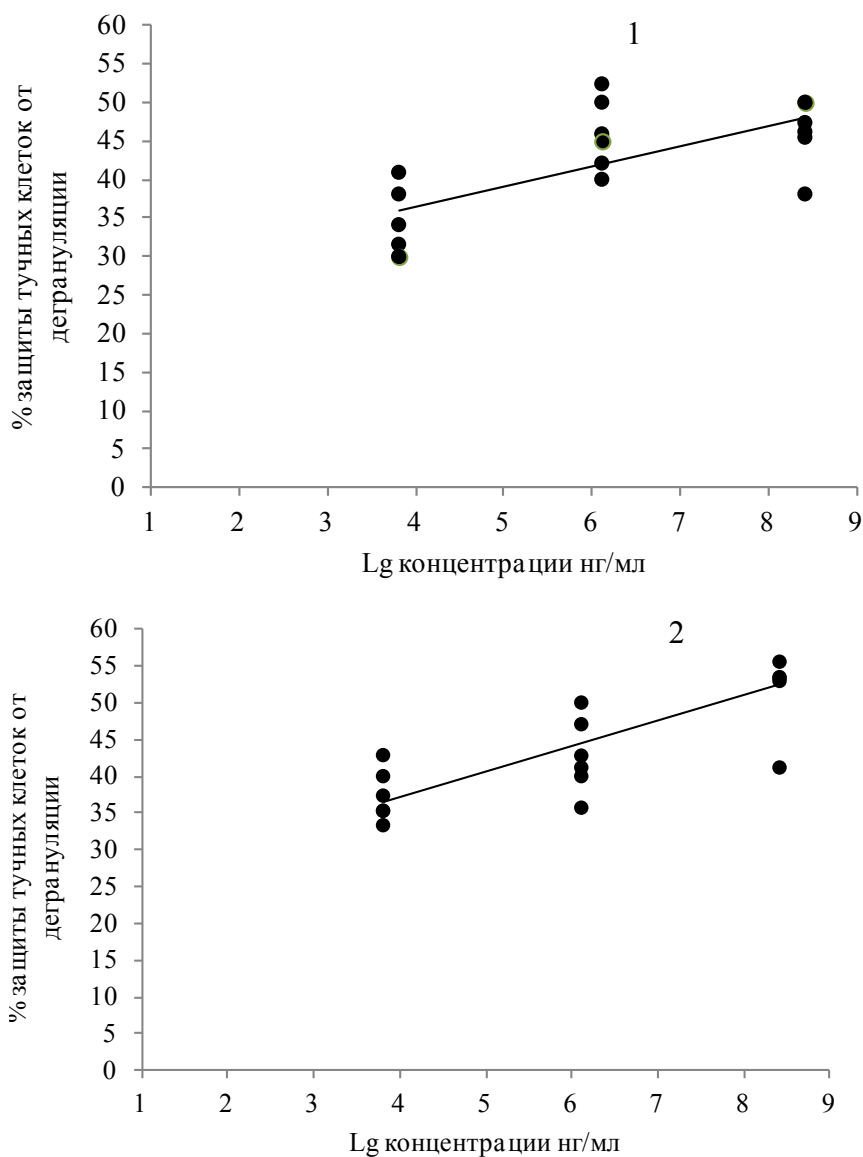
Лекарственная форма	Доза, нг/мл	% дегрануляции, значение p^*
Чай листьев ивы остролистной	4500	$16,0 \pm 1,2$, $p = 0,0122$
	450	$17,6 \pm 3,0$, $p = 0,0122$
	45	$18,6 \pm 1,9$, $p = 0,0122$
Раствор лютеолин-О-7-глюкозида	4500	$19,4 \pm 5,0$, $p = 0,0216$
	450	$19,4 \pm 3,0$, $p = 0,0122$
	45	$21,8 \pm 3,2$, $p = 0,0216$

Примечание: * – по сравнению с контролем исследуемой группы в присутствии аллергена.

остролистной в дозах 4500 и 450 нг/мл и раствора лютеолин-О-7-глюкозида в дозах 4500 и 450 нг/мл значимо не различались между собой ($p = 0,1437-1,0000$). Процент дегрануляции тучных клеток в присутствии чая листьев ивы остролистной в дозе 45 нг/мл был значимо выше по сравнению

с 4500 нг/мл ($p = 0,0472$) и не различался по сравнению с 450 нг/мл ($p = 0,5309$).

Процент защиты тучных клеток от дегрануляции имел линейную зависимость от дозы для чая листьев ивы остролистной ($r = 0,98$) и раствора лютеолин-О-7-глюкозида ($r = 0,88$) (рисунок 2).



1 – чай листьев ивы остролистной; 2 – раствор лютеолин-О-7-глюкозида

Рисунок 2. – Дозовая зависимость процента защиты тучных клеток от дегрануляции

Процент защиты тучных клеток от дегрануляции для чая листьев ивы остролистной и раствора лютеолин-О-7-глюкозида в дозе 450 нг/мл значимо не различался ($p = 0,4034$). В дозах 4500 и 45 нг/мл чай листьев ивы остролистной обладал более выраженным защитным действием по сравнению с раствором лютеолин-О-7-глюкозида ($p = 0,0122$

и 0,0367 для 4500 и 45 нг/мл соответственно).

Полуэффективная доза чая листьев ивы остролистной, позволяющая защитить от дегрануляции 50% тучных клеток, составила $ED_{50} = 2145$ нг/мл. Выраженность защитного эффекта на $64,4 \pm 14,3\%$ определялась наличием лютеолин-О-7-глюкозида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чай листьев ивы остролистной содержит фенольные соединения, полисахариды, дубильные вещества и флавоноиды. Доминирующим флавоноидом, на который приходится 33,3% от содержания всех компонентов данной группы, является лютеолин-О-7-глюкозид.

Чай листьев ивы остролистной оказывает защитное действие от дегрануляции тучных клеток у сенсibilизированных животных в присутствии аллергена. Процент защиты от дегрануляции для чая листьев ивы остролистной носил дозозависимый характер и в исследуемом диапазоне доз составил 33,3–55,6%, полуэффективная доза ED₅₀ – 2145 нг/мл.

Выраженность фармакологического эффекта чая листьев ивы остролистной в значительной мере определяется доминирующим флавоноидом лютеолин-О-7-глюкозидом.

SUMMARY

N. V. Lapava

ANTI-ALLERGIC ACTIVITY OF *SALIX ACUTIFOLIA* LEAVES

The aim is to study antiallergic activity of *Salix acutifolia* leaves tea and its main flavonoid luteolin-O-7-glucoside.

It was determined that *Salix acutifolia* leaves tea contains several groups of biologically active substances: phenolic compounds including tannins and also polysaccharides and flavonoids. In this case the dominant flavonoid is luteolin-O-7-glucoside.

It has been established *Salix acutifolia* leaves tea and luteolin-O-7-glucoside solution do not have an allergenic effect and significantly ($p < 0,05$) reduce the percentage of mast cell degranulation in the presence of an allergen in sensitized animals from $26,7 \pm 2,5\%$ to 15–25%. However, these data are higher than the baseline level of mast cell degranulation in animals of the intact group ($p < 0,05$).

The percentage of protection against degranulation for *Salix acutifolia* leaves tea was dose-dependent and in the dose range of 45–4500 ng/ml made 33,3–55,6%, the semi-effective dose of ED₅₀ was 2145 ng/ml. The percentage of protection against degranulation for *Salix acutifolia* leaves tea and luteolin-O-

7-glucoside solution in a dose of 450 ng/ml did not differ significantly ($p > 0,05$). In doses of 4500 and 45 ng/ml, *Salix acutifolia* leaves tea had a more pronounced protective effect compared to luteolin-O-7-glucoside solution ($p < 0,05$).

The severity of pharmacological effect of *Salix acutifolia* leaves tea is largely determined by luteolin-O-7-glucoside.

Keywords: *Salix acutifolia* leaves; tea; antiallergic activity; mast cells; the percentage of protection against mast cells degranulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы: Указ Президента Респ. Беларусь, 7 мая 2020 г., № 156 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/P32000156_1588885200.pdf. – Дата доступа: 10.07.2022.

2. Adigezalova, Z. P. The healing properties of willow: from the middle ages to the present / Z. P. Adigezalova // Theoretical & Applied Science. – 2020. – N 7. – P. 112–115.

3. Растения Беларуси [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <http://hbc.bas-net.by/plantae/rus/allplantras.php?aaafam=eNortjKzUjrx6N2j30-VrAEr6gb3&gen=eNortjK2Ujrx6IGSNVwwFRsEJA>. – Дата доступа: 10.07.2022.

4. Бонцевич, А. И. Фитохимическое исследование коры ивы остролистной : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.02 / А. И. Бонцевич. – Самара, 2007. – 25 с.

5. Phytochemistry, Pharmacology and Medicinal Uses of Plants of the Genus *Salix*: An Updated Review / N. Tawfeek [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2021. – Vol. 12.

6. Petruk, A. A. Phenol Compounds in the Species of *Salix* L. Genus in the World Flora / A. A. Petruk // Chemistry for Sustainable Development. – 2019. – Vol. 27. – P. 461–467.

7. HPLC of flavanones and chalcones in different species and clones of *Salix* / M. Krauze-Baranowska [et al.] // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2013. – Vol. 70, N 1. – P. 27–34.

8. Кузьмичева, Н. А. Влияние климатических факторов на содержание флавоноидов в листьях пойменных видов ив (*Salix* sp.) / Н. А. Кузьмичева // Вестн. фармации. – 2009. – № 4. – С. 21–32.

9. Шелюто, В. Л. Поиск биологически активных соединений производных γ -пирона и разработка нормативно-технической документации для создания и анализа препаратов на их основе : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.02 / В. Л. Шелюто. – Москва, 1988. – 42 с.

10. Панин, В. П. Ива остролистная (*Salix acutifolia*) как источник биологически активных соединений с диуретической активностью / В. П. Панин, М. И. Панина // Молодые учёные и фармация XXI века: сб. науч. трудов Шестой науч. конф. с междунар. участием, Москва, 14 дек. 2018 г. – Москва: Всерос. науч.-исследоват. ин-т лекарств. и аромат. растений, 2018. – С. 284–292.

11. К фармакологии сухого экстракта коры ивы остролистной / Т. Е. Лескова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 2. – С. 4–9.

12. Панин, В. П. К механизму влияния фитопрепаратов ивы остролистной на клубочково-канальцевый аппарат почек / В. П. Панин // Аспирантский вестн. Поволжья. – 2011. – № 1/2. – С. 204–209.

13. Корожан, Н. В. Стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток травы череды трехраздельной и травы череды олиственной / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 136–143.

14. Ueda, H. Luteolin as an Anti-inflammatory and Anti-allergic Constituent of *Perilla frutescens* / H. Ueda, C. Yamazaki, M. Yamazaki // Biol. & pharmaceutical bull. – 2002. – Vol. 25, N 9. – P. 1197–1202.

15. Antiallergic Effect of Flavonoid Glycosides Obtained from *Mentha piperita* L / T. Inoue [et al.] // Biol. & pharmaceutical bull. – 2002. – Vol. 25, N 2. – P. 256–259.

16. LC-MS/MS metabolomics-facilitated identification of the active compounds responsible for anti-allergic activity of the ethanol extract of *Xenostegia tridentata* / R. Suntivich [et al.] // PloS one. – 2022. – Vol. 17, N 4.

17. Anti-allergic effects of fermented *Ixeris sonchifolia* and its constituents in mice / H. T. Trinh [et al.] // J. of microbiology and biotechnology. – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 217–223.

18. 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. – 1367 с.

19. Корожан, Н. В. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в чередной траве / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Рецепт. – 2015. – № 2. – С. 54–65.

20. О возможности применения казеина для количественного определения дубильных веществ в лекарственном растительном сырье / Г. Н. Бузук [и др.] // Вестн. фармации. – 2011. –

№ 4. – С. 12–17.

21. Моисеев, Д. В. Идентификация флавоноидов в растениях методом ВЭЖХ / Д. В. Моисеев, Г. Н. Бузук, В. Л. Шелото // Химико-фармацевт. журн. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 35–38.

22. European Convention for the protection of vertebrate animals for experimental and other scientific purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 48 p.

23. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animal used for experimental and other scientific purposes / The Council of the European Communities. – Brussels, 1986. – 7 p.

24. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 28.03.08. – Минск: М-во здравоохран. Респ. Беларусь, 2008. – 35 с.

25. Выхристенко, Л. Р. Исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 70–80.

26. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model / V. M. Chandrashekar [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2011. – Vol. 137, N 1. – P. 336–340.

REFERENCES

1. On the priority areas of scientific, scientific, technical and innovative activities for 2021-2025 [Elektronnyi resurs]: Ukaz Prezidenta Resp Belarus' 7 maia 2020 g, № 156. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: https://pravo.by/upload/docs/op/P32000156_1588885200.pdf. Data dostupa: 10.07.2022. (In Russ.)

2. Adigezalova ZP. The healing properties of willow: from the middle ages to the present. Theoretical & Applied Science. 2020;(7):112–5. doi: 10.15863/TAS.2020.07.87.27

3. Plants of Belarus [Elektronnyi resurs]. 2020. Rezhim dostupa: <http://hbc.bas-net.by/plantae/rus/allplantras.php?aaafam=eNortjKzUjrx6N2j30-VrAEr6gb3&gen=eNortjK2Ujrx6IGSNVwwFRsEJA>. Data dostupa: 10.07.2022. (In Russ.)

4. Bontsevich AI. Phytochemical study of holly willow bark : avtoref dis ... kand farmatsevt nauk : 15.00.02. Samara, RF; 2007. 25 s. (In Russ.)

5. Tawfeek N, Mahmoud MF, Hamdan DI, Sobeh M, Farrag N, Wink M et al. Phytochemistry, Pharmacology and Medicinal Uses of Plants of the Genus *Salix*: An Updated

Review. Front Pharmacol. 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.593856

6. Petruk AA. Phenol Compounds in the Species of *Salix* L. Genus in the World Flora. Chemistry for Sustainable Development. 2019;27:461–7. doi: 10.15372/CSD2019166

7. Krauze-Baranowska M, Pobłocka-Olech L, Głód D, Wiwart M, Zieliński J, Migas P. HPLC of flavanones and chalcones in different species and clones of *Salix*. Acta Pol Pharm. 2013;70(1):27–34

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

9. Sheliuto VL. Search for biologically active compounds of γ -pyrone derivatives and development of regulatory and technical documentation for the creation and analysis of preparations based on them : avtoref dis ... d-ra farmatsevt nauk : 15.00.02. Moskva, RF; 1988. 42 s. (In Russ.)

10. Panin VP, Panina MI. Holly willow (*Salix acutifolia*) as a source of biologically active compounds with diuretic activity. V: Molodye uchenye i farmatsiia XXI veka. Sbornik nauch trudov Shestoi nauch konf s mezhdunar uchastiem; 2018 Dek 14; Moskva. Moskva, RF: Vseros nauch-issledovat in-t lekarstv i aromat rastenii; 2018. s. 284–92. (In Russ.)

11. Leskova TE, Kolkhir VK, Baginskaia AI, Ferubko EV, Leonidova IuA, Sokol'skaia TA. To the pharmacology of dry extract of willow bark. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013;(2):4–9. (In Russ.)

12. Panin VP. On the mechanism of influence of phytopreparations of willow holly on the glomerular-tubular apparatus of the kidneys. Aspirantskii vestn Povolzh'ia. 2011;(1-2):204–9. (In Russ.)

13. Korozhan NV, Buzuk GN. Stabilizing effect on the membranes of mast cells of the grass of the tripartite herb and the herb of the leafy herb. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2015;14(1):136–43. (In Russ.)

14. Ueda H, Yamazaki C, Yamazaki M. Luteolin as an Anti-inflammatory and Anti-allergic Constituent of *Perilla frutescens*. Biol Pharm Bull. 2002;25(9):1197–202. doi: 10.1248/bpb.25.1197

15. Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H, Kamei C. Antiallergic Effect of Flavonoid Glycosides Obtained from *Mentha piperita* L. Biol Pharm Bull. 2002;25(2):256–9. doi: 10.1248/bpb.25.256

16. Suntivich R, Songjiang W, Jiraviriyakul A, Ruchirawat S, Chatwichien J. LC-MS/MS metabolomics-facilitated identification of the active compounds responsible for anti-allergic activity of the ethanol extract of *Xenostegia tridentate*. PLoS ONE. 2022;17(4). doi: 10.1371/journal.pone.0265505

17. Trinh HT, Bae EA, Hyun YJ, Jang YA, Yun HK, Hong SS et al. Anti-allergic effects of fermented *Ixeris sonchifolia* and its constituents in mice. J Microbiol Biotechnol. 2010;20(1):217–23. doi: 10.4014/jmb.0904.04015

18. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. 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. 1367 s. (In Russ.)

19. Korozhan NV, Buzuk GN. Development and validation of a method for the quantitative determination of flavonoids in a series of grass. Retsept. 2015;(2):54–65. (In Russ.)

20. Buzuk GN, Fomicheva AR, Korozhan NV, Rodionova NN. On the possibility of using casein for the quantitative determination of tannins in medicinal plant materials. Vestn farmatsii. 2011;(4):12–7. (In Russ.)

21. Moiseev DV, Buzuk GN, Sheliuto VL. Identification of flavonoids in plants by HPLC. Khimiko-farmatsevt zhurn. 2011;45(1):35–8. (In Russ.)

22. Council of Europe. European Convention for the protection of vertebrate animals for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, France; 1986. 48 p

23. The Council of the European Communities. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animal used for experimental and other scientific purposes. Brussels, Belgium; 1986. 7 p

24. Good Laboratory Practice : TKP 125-2008 (02040). Vved 2008 Mart 28. Minsk, RB: M-vo zdravookhr Respubliki Belarus'; 2008. 35 s. (In Russ.)

25. Vykhristenko LR, Novikov DK, Ianchenko VV. Study of the safety and efficacy of oral low-dose allergy vaccines for the treatment of bronchial asthma. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2011;(2):70–80. (In Russ.)

26. Chandrashekhara VM, Halagali KS, Nidavani RB, Shalavadi MH, Biradar BS, Biswas D et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. J Ethnopharmacol. 2011;137(1):336–40. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.029

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

декан фармацевтического факультета,

тел. раб.: 8 (0212) 60 14 05,

Лапова Н. В.

Поступила 25.07.2022 г.

О. Г. Сечко¹, В. М. Царенков¹, Е. Н. Калиниченко², Т. С. Божок²

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОНЪЮГАТОВ БЕНЗАМИДА В ОТНОШЕНИИ *Mycobacterium terrae* И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ПАТОГЕНОВ

¹Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Цель – провести скрининговые исследования антимикробной активности новых синтетических конъюгатов бензамида, полученных из изо-/терефталевой кислот и содержащих фрагменты 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина, 3-(трифторметил)анилина и 2(3)-фторбензоилпиперазина в отношении *Mycobacterium terrae* 15755, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 и *Candida albicans* ATCC 10231. Исследование противотуберкулезной активности соединений проводили на штамме *Mycobacterium terrae* 15755 с использованием метода разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Исследование антимикробной активности проводили с использованием метода диффузии в агар на 5 чистых культурах микроорганизмов, которые входят в перечень приоритетных патогенных микроорганизмов для исследования и разработки новых антибиотиков в борьбе с лекарственно-устойчивыми бактериальными инфекциями: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, – и на 1 чистой культуре для исследования противогрибковой активности – дрожжах *Candida albicans* ATCC 10231. По результатам исследования противотуберкулезной активности *in vitro* установлено, что 5 из 8 исследуемых соединений подавляют рост *Mycobacterium terrae* в такой же концентрации, как и противотуберкулезный препарат I ряда рифампицин в условиях эксперимента. По результатам исследования антимикробной активности установлено, что изученные соединения не проявляют антимикробную активность *in vitro* в отношении всех исследуемых штаммов и не проявляют противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*.

Ключевые слова: синтетические конъюгаты бензамида, противотуберкулезная активность, антимикробная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным ВОЗ, инфекционные заболевания входят в десятку основных причин смерти во всем мире, поэтому для их лечения и профилактики необходимы эффективные антимикробные средства. Противомикробные препараты используются для борьбы с инфекционными заболеваниями, при хирургических вмешательствах, являются частью химиотерапии и включают антибиотики, противовирусные, противогрибковые и противопаразитарные препараты. Острая необходимость в новых противомикробных препаратах обусловлена способностью микроорганизмов эволюционировать, изменять гены, адаптироваться,

утрачивать восприимчивость к лечению и продолжать размножаться в присутствии противомикробного средства. Причем эволюционные изменения на уровне микроорганизмов происходят очень стремительно и значительно быстрее, чем на уровне человеческого организма. Это явление называется резистентностью микроорганизмов к противомикробным препаратам, именно оно затрудняет лечение инфекций и повышает риск распространения и тяжелого течения инфекционных болезней [1, 2]. Особенно опасным является быстрое распространение среди людей и животных бактерий с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, которые вызывают инфекции, сложно поддающиеся или вообще не поддающиеся лечению

существующими противомикробными препаратами. Резистентность к противомикробным препаратам увеличивается из-за их неправильного и чрезмерного использования. Следствиями лекарственной устойчивости микроорганизмов являются увеличение расходов на лечение, более продолжительные сроки госпитализации и увеличение смертности. Среди ныне используемых антибактериальных препаратов встречаются группы препаратов, к которым у микроорганизмов быстро развивается устойчивость – это тетрациклины, пенициллины, сульфаниламиды, макролиды, фторхинолоны и цефалоспорины первых поколений [3, 4].

В 2017 году ВОЗ опубликовала перечень приоритетных патогенных микроорганизмов для исследования и разработки новых антибиотиков в борьбе с лекарственно-устойчивыми бактериальными инфекциями, включая туберкулез. Этот перечень был составлен группой независимых экспертов под руководством ВОЗ для привлечения внимания медицинского научного сообщества к необходимости разработки инновационных препаратов для борьбы с этими лекарственно-устойчивыми бактериями. Перечень приоритетных патогенных микроорганизмов включает 12 родов бактерий, разделенных на 3 группы в соответствии с приоритетом в необходимости разработки: микроорганизмы в критическом приоритете, в высоком приоритете и в среднем приоритете.

К микроорганизмам в критическом приоритете относятся: устойчивый к рифампицину, устойчивый только к одному противотуберкулезному препарату первого ряда, полирезистентный, с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивый к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, устойчивый к карбапенемам *Pseudomonas aeruginosa* и устойчивые к карбапенемам и к третьему поколению цефалоспоринов бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*).

К микроорганизмам в высоком приоритете относятся: устойчивый к ванкомицину *Enterococcus faecium*, устойчивый к кларитромицину *Helicobacter pylori*, устойчивые к фторхинолонам бактерии рода *Salmonella*, устойчивый к ванкомицину и к метициллину *Staphylococcus*

aureus, устойчивые к фторхинолонам бактерии рода *Campylobacter* и устойчивый к третьему поколению цефалоспоринов и к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*.

К микроорганизмам в среднем приоритете относятся: устойчивый к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, устойчивый к ампициллину *Haemophilus influenzae* и устойчивые к фторхинолонам бактерии рода *Shigella*.

Кроме того, актуальной является разработка препаратов, эффективных против бактерий, несущих ген, кодирующий фермент NDM-1 (металло-бета-лактамаза из Нью-Дели-1). Фермент NDM-1 обеспечивает устойчивость бактерий к широкому спектру антибиотиков, которые сегодня являются препаратами последней надежды при лечении лекарственно-устойчивых бактериальных инфекций [1].

Устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis* серьезно затрудняют лечение туберкулеза. По сравнению с нерезистентным туберкулезом для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ требуются более продолжительные и гораздо более дорогостоящие схемы лечения. Успешность лечения туберкулеза с МЛУ в Республике Беларусь составляет 56%. Несмотря на огромные усилия по совершенствованию химиотерапии туберкулеза в нашей стране и во всем мире, проблема лечения пациентов с туберкулезом на сегодняшний день окончательно не решена [5, 6].

По данным ВОЗ, в 2021 году на этапе клинических исследований находилось 43 антибиотика для борьбы с патогенными микроорганизмами, включенными ВОЗ в список приоритетных патогенов. Во всем мире наблюдаются высокие показатели устойчивости к антибиотикам, используемым для лечения таких распространенных бактериальных инфекций, как инфекции мочевыводящих путей, сепсис, инфекции, передаваемые половым путем и некоторые формы диареи. Так, в странах, представляющих данные в «Глобальную систему эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам» («GLASS»), частота случаев устойчивости к антибиотикам ципрофлоксацину, обычно применяемому для лечения инфекций мочевыводящих путей, находится в диапазоне от 8,4% до 92,9% для *Escherichia coli* и от 4,1% до 79,4% для *Klebsiella pneumoniae*. Во всех регионах мира распространилась устойчи-

вость *Klebsiella pneumoniae* к препаратам последнего резерва – антибиотикам класса карбапенемов. *Klebsiella pneumoniae* является одной из ведущих причин внутрибольничных инфекций, таких как пневмония и инфекции кровотока, и поражает новорожденных и пациентов отделений интенсивной терапии. На сегодняшний день более половины пациентов, инфицированных *Klebsiella pneumoniae*, не могут использовать для лечения карбапенемы. Широко распространена устойчивость *Escherichia coli* к фторхинолонам, используемых для лечения инфекций мочевыводящих путей. Колистин является единственным препаратом, подходящим для лечения опасных для жизни инфекций, вызываемых карбапенем-устойчивыми *Escherichia coli* и бактериями рода *Klebsiella*. В ряде стран и регионов уже выявлены колистин-резистентные бактерии, вызывающие инфекции, против которых не имеется эффективных антибиотиков. Бактерии *Staphylococcus aureus*, входящие в состав микрофлоры кожи человека, вызывают распространение инфекций в медицинских учреждениях и в быту. Вероятность смерти больного, инфицированного метициллин-резистентной *Staphylococcus aureus*, по сравнению с пациентом, инфицированным чувствительной к метициллину *Staphylococcus aureus*, выше на 64% [7]. С 2019 года в системе мониторинга ЦУР (цели устойчивого развития) отслеживается новый показатель, связанный с устойчивостью к противомикробным препаратам. Этот показатель используется для мониторинга частоты возникновения инфекций кровотока, вызванных двумя лекарственно-устойчивыми возбудителями: метициллин-резистентной *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Escherichia coli*, устойчивой к цефалоспорином третьего поколения [8].

Распространенность лекарственно-устойчивых грибковых инфекций растет, усугубляя и без того сложную ситуацию с их лечением. Наиболее распространенным механизмом грибковой резистентности является активация мембранных эффлюксных насосов, которые распознают различные химические вещества и способствуют множественной лекарственной устойчивости. У грибов есть несколько различных систем вывода лекарственных средств, которые кодируются более чем десятью различными генами. Мутации в

каждом из этих генов влияют на степень резистентности возбудителя к препарату [9]. Возбудителем одной из наиболее распространенных инвазивных грибковых инфекций является *Candida auris*, многие штаммы которого представляют собой лекарственно-устойчивые формы. У *Candida auris* сформирована резистентность к флуконазолу, амфотерицину В и вориконазолу и зарегистрирована растущая резистентность к каспофунгину. Это приводит к появлению новых случаев заражения трудноизлечимыми грибковыми инфекциями, увеличению сроков госпитализаций и необходимости использования более дорогостоящих схем лечения [10].

Устойчивость к антибиотикам ставит под угрозу достижения современной медицины. В мае 2015 года Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальный план действий по устойчивости к противомикробным препаратам, включающий и устойчивость к антибиотикам. Одна из стратегических задач глобального плана действий по устойчивости к противомикробным препаратам – усилить научные исследования. По прогнозам ВОЗ, к 2050 году мировая смертность от инфекционных заболеваний, не поддающихся антибактериальной терапии, составит 10 млн. человек в год и выйдет на одно из первых мест наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [4]. Поэтому поиск новых антимикробных соединений является важной и актуальной задачей.

Цель настоящего исследования – провести скрининговые исследования антимикробной активности новых синтетических конъюгатов бензамида, полученных из изо-/терефталевой кислот и содержащих фрагменты 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина, 3-(трифторметил)анилина и 2(3)-фторбензоилпиперазина в отношении *Mycobacterium terrae* 15755, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 и *Candida albicans* ATCC 10231.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – восемь конъюгатов бензамида, полученных из изо-

мерных фталевых кислот и содержащих остатки гетероциклических соединений, в частности 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилина и 3-(трифторметил)анилина, а также 2(3)-фторбензоилпиперазин, которые были синтезированы в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», и препарат I ряда для лечения туберкулеза – рифампицин [11] – в качестве препарата сравнения.

В предыдущих работах нами установлено, что одно из производных бензамида, которое в данной работе обозначено как соединение № 1 – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 200 мкг/мл, также как и рифампицин, полностью подавляет рост штамма *Mycobacterium terrae* 15755 [12]. Поэтому было принято решение исследовать близкие по структуре соединения.

Соединения № 1–№ 4 являются структурными изомерами состава $C_{26}H_{21}O_3N_3F_4$ (таблица 1). Соединения № 1 и № 2 получают из изофталевой кислоты и содержат остатки 3-(трифторметил)анилина и 2(3)-фторбензоилпиперазина. Между собой соединения № 1 и № 2 различаются только положением атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина. В соединении № 1 атом фтора находится в орто-положении, а в соединении № 2 – в мета-положении. Соединения № 3 и № 4 получают из терефталевой кислоты и содержат остатки 3-(трифторметил)анилина и 2(3)-фторбензоилпиперазина. Между собой соединения № 3 и № 4 различаются только положением атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина. В соединении № 3 атом фтора находится в орто-положении, а в соединении № 4 – в мета-положении.

Соединения № 5–№ 8 являются структурными изомерами состава $C_{30}H_{25}O_3N_5F_4$ (таблица 1). Принципиальное отличие этой группы соединений от предыдущей – наличие в их структуре гетероциклического остатка 4-метил-1H-имидазола, который присоединен к 5-ому атому углерода трифторметилфенильного остатка. Соединения № 5 и № 6 получают из изофталевой кислоты и содержат остатки 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин и 2(3)-фторбензоилпиперазина. Между собой соединения № 5 и № 6 различаются

только положением атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина. В соединении № 5 атом фтора находится в орто-положении, а в соединении № 6 – в мета-положении. Соединения № 7 и № 8 получают из терефталевой кислоты и содержат остатки 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин и 2(3)-фторбензоилпиперазина. Между собой соединения № 7 и № 8 различаются только положением атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина. В соединении № 7 атом фтора находится в орто-положении, а в соединении № 8 – в мета-положении.

Исследование противотуберкулезной активности производных бензамида проводили на штамме *Mycobacterium terrae* 15755 с использованием метода разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [13]. Для оценки противотуберкулезной активности использовали визуальную оценку роста *Mycobacterium terrae* в плотной питательной среде в чашках Петри. Метод серийных разведений основан на создании последовательных разведений изучаемого вещества в питательной среде в порядке геометрической или арифметической прогрессий. В нашем эксперименте концентрация изучаемых соединений в ряду серийных разведений убывала в геометрической прогрессии с коэффициентом 2. Для этого готовили исходный раствор исследуемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 2000 мкг/мл, который затем добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200 и 100 мкг/мл). Для получения концентрации изучаемого соединения 200 мкг/мл исходный раствор изучаемого соединения в ДМСО объемом 2 мл с концентрацией 2000 мкг/мл смешивали с питательной средой Миддлбрука 7Н9 с глицерином объемом 18 мл, то есть в объемном соотношении 1:9. Для получения концентрации изучаемого соединения 100 мкг/мл исходный раствор изучаемого соединения в ДМСО объемом 1 мл с концентрацией 2000 мкг/мл смешивали с питательной средой Миддлбрука 7Н9 с глицерином

объемом 19 мл, то есть в объемном соотношении 1:19. Раствор рифампицина в ДМСО готовили в таких же концентрациях, как растворы исследуемых веществ – 200 мкг/мл и 100 мкг/мл. Затем культуру *Mycobacterium terrae* высевали во все анализируемые растворы. Для того чтобы установить, оказывает ли влияние растворитель на рост культуры *Mycobacterium terrae*, выполняли контрольный опыт. Для контрольного опыта использовали ДМСО объемом 2 мл, который добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином объемом 18 мл. Затем культуру *Mycobacterium terrae* высевали в анализируемый раствор. Еще один контрольный опыт выполнялся для контроля роста культуры – для этого в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином объемом 20 мл высевали культуру *Mycobacterium terrae*. Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для каждого соединения эксперимент был выполнен в трех повторах.

Для изучения антимикробной активности соединений были отобраны 5 чистых культур микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, предварительно выращенные на скошенном мясо-пептонном агаре (МПА). Для изучения противогрибковой активности был отобран чистый штамм *Candida albicans* ATCC 10231, предварительно выращенный на скошенном МПА. Антимикробную активность определяли с использованием метода диффузии в агар. Стандартную бактериальную суспензию микроорганизмов готовили на основе стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида. Для этого в пробирки с выращенной культурой вносили стерильный физиологический раствор, перемешивали и отбирали суспензию культуры в отдельные пробирки. Концентрацию контролировали, измеряя оптическую плотность по денситометру. Доводили концентрацию микроорганизмов до значения 10^8 , сравнивая значение оптической плотности со стандартом по McFarland. Затем разбавляли полученную суспензию микроорганизмов дважды до концентрации 10^6 . На застывший триптон-соевый агар в стерильных условиях в чашки Петри вно-

сили по 1,0 мл соответствующей взвеси микроорганизмов. После равномерного распределения микроорганизмов по всей поверхности агара чашки инкубировали при комнатной температуре в течение 15–20 мин. Затем на чашках с микроорганизмами делали по шесть лунок диаметром 5,0 мм. Далее в пять лунок вносили по 50 мкл раствора исследуемого соединения (концентрация 1000 мкг/мл) и в шестую лунку вносили 50 мкл ДМСО. Чашки Петри инкубировали в течение 24 часов при 37 °С. После чего измеряли диаметр зоны ингибирования роста микроорганизмов. Для каждого соединения эксперимент был выполнен в трех повторах.

Расчет среднего, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016. Для описания количественного признака «диаметр зоны ингибирования» в совокупности указаны среднее и стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты скринингового исследования противотуберкулезной активности производных бензамида и рифампицина представлены в таблице 1, где показан наблюдаемый рост *Mycobacterium terrae* 15755 в присутствии исследуемых соединений в концентрациях 200 мкг/мл и 100 мкг/мл, в присутствии рифампицина в таких же концентрациях, как исследуемые соединения, и в присутствии только растворителя (ДМСО).

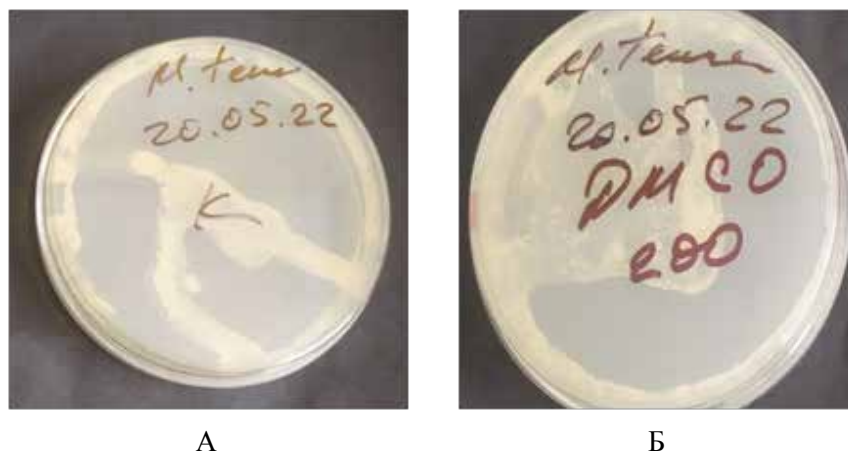
Контроль роста культуры *Mycobacterium terrae* 15755 и контроль роста микобактерий в присутствии только растворителя ДМСО, без добавления исследуемого соединения, представлены на рисунке 1. Растворитель ДМСО не подавляет рост микобактерий.

Соединение №1–3-[4-(2-фторбензоил)-пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 2). В концентрации 100 мкг/мл соединение №1 обладает бактериостатической активностью, так как наблюдается рост единичных колоний *Mycobacterium terrae* 15755. Полученные результаты совпадают с результатами нашего предыдущего исследования [6].

Таблица 1. – Влияние структуры и концентрации синтезированных производных бензамида на рост *Mycobacterium terrae* 15755 *in vitro* (среда Миддлбука 7Н9 с глицерином)

№	Химическое название соединения	Структурная формула	Концентрация, мкг/мл	
			200	100
1	3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид		-	±
			-	±
			-	±
2	3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид		-	-
			-	-
			-	-
3	4-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид		-	++
			-	++
			-	++
4	4-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид		+	+++
			+	+++
			+	+++
5	3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид		-	-
			-	-
			-	-
6	3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид		-	-
			-	-
			-	-
7	4-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид		++	+++
			++	++
			++	+++
8	4-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид		-	-
			-	-
			-	-
9	рифампицин		-	-
			-	-
			-	-
10	ДМСО (растворитель)		++++	
11	Контроль роста культуры <i>Mycobacterium terrae</i> 15755		++++	

Примечание: «++++» – обильный рост, «+++» – сильный рост, «++» – слабый рост, «+» – незначительный рост, «±» – единичные колонии, «-» – отсутствие роста



А – рост культуры (контроль), Б – рост в присутствии растворителя ДМСО
 Рисунок 1. – Влияние растворителя ДМСО на рост *Mycobacterium terrae* 15755



Рисунок 2. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (соединение № 1) в концентрации 200 мкг/мл

Соединение №2 – 3-[4-(3-фторбензоил)-пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид – в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 3).

Соединение №3 – 4-[4-(2-фторбензоил)-пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид – в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 4). В концентрации 100 мкг/мл сое-

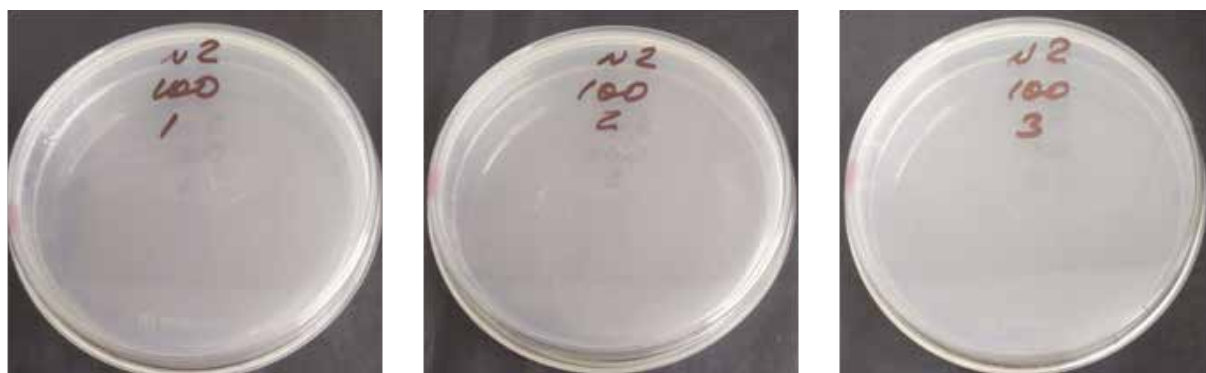


Рисунок 3. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (соединение № 2) в концентрации 100 мкг/мл

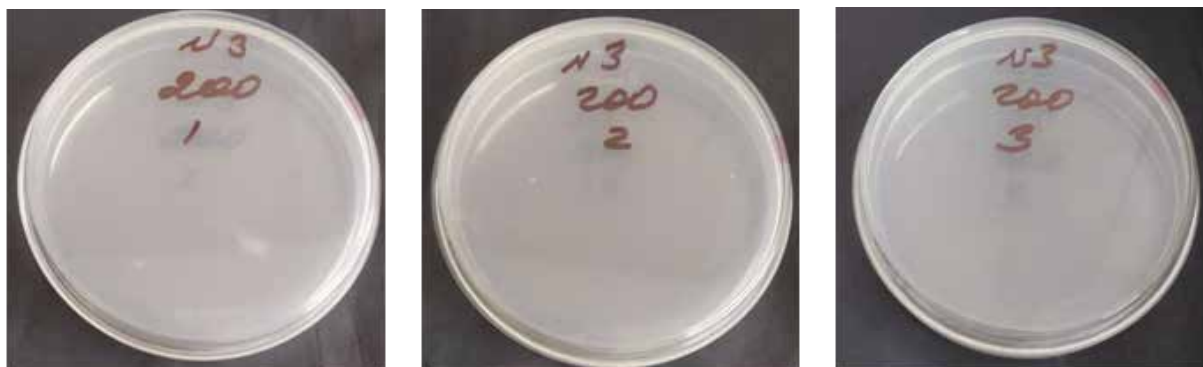


Рисунок 4. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 4-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид (соединение № 3) в концентрации 200 мкг/мл

динение № 3 обладает бактериостатической активностью, так как наблюдается слабый рост *Mycobacterium terrae* 15755.

Соединение № 4 – 4-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 200 мкг/мл обладает бактериостатической активностью, так как наблюдается незначительный рост *Mycobacterium terrae* 15755.

Соединение № 5 – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 5).

Соединение № 6 – 3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 6).

Соединение № 7 – 4-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 200 мкг/мл

обладает бактериостатической активностью, так как наблюдается слабый рост *Mycobacterium terrae* 15755.

Соединение № 8 – 4-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид – в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 7).

Рифампицин в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост микобактерий (рисунок 8).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что в первой группе изомерных соединений № 1–№ 4 изофталевые производные – соединения № 1 и № 2 – показали значительную противотуберкулезную активность, сравнимую с активностью рифампицина, в отличие от изомерных терефталевых аналогов (соединения № 3 и № 4). Изменение положения атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина в этой группе соединений не влияет на противотуберкулезную активность.

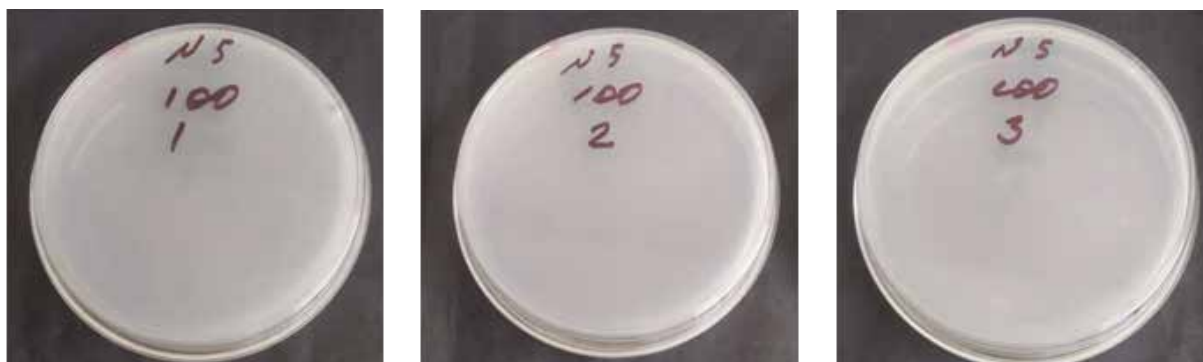


Рисунок 5. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 4-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид (соединение № 5) в концентрации 100 мкг/мл



Рисунок 6. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 3-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)-фенил]бензамид (соединение № 6) в концентрации 100 мкг/мл

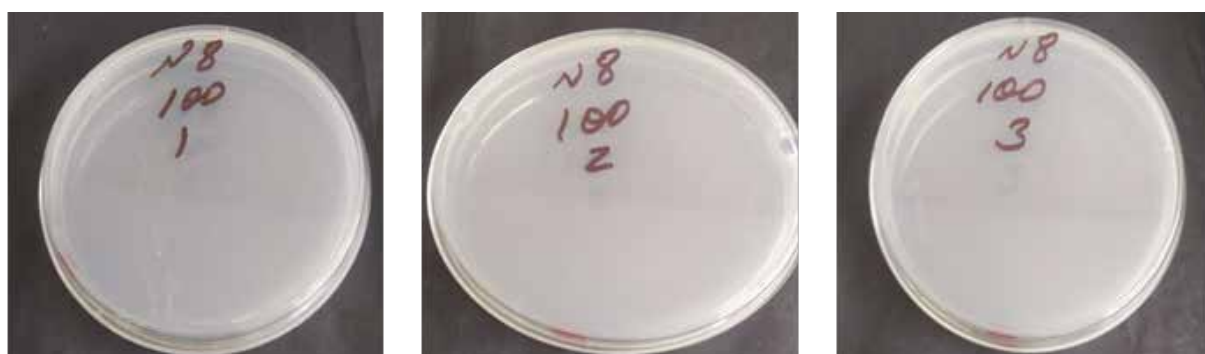


Рисунок 7. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии соединения 4-[4-(3-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]бензамид (соединение № 8) в концентрации 100 мкг/мл



Рисунок 8. – Отсутствие роста *Mycobacterium terrae* в присутствии рифампицина в концентрации 100 мкг/мл

Во второй группе изомерных соединений № 5–№ 8, изофталевые производные – соединения № 5 и № 6 – показали значительную противотуберкулезную активность, сравнимую с активностью рифампицина, а из изомерных терефталевых аналогов значительную противотуберкулезную активность показало только соединение № 8. Соединение № 7 показало лишь бак-

териостатическое действие в отношении *Mycobacterium terrae*. Возможно, изменение мета-положения атома фтора в остатке фторбензоилпиперазина в соединении № 8 на орто-положение в соединении № 7 снижает противотуберкулезную активность. Учитывая, что во второй группе изомерных соединений № 5–№ 8 три соединения показали бактерицидное действие, можно пред-

положить, что наличие в структуре 4-метил-1Н-имидазола вносит положительный вклад в противотуберкулезную активность.

Чтобы сделать окончательный вывод о влиянии структуры молекулы на противотуберкулезную активность изучаемых соединений, необходимо провести исследования на патогенных штаммах *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*.

Результаты скринингового исследо-

вания антимикробной активности производных бензамида в растворе с концентрацией 1000 мкг/мл в ДМСО в отношении *Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442*, *Klebsiella pneumoniae ATCC 700603*, *Escherichia coli ATCC 11229*, *Staphylococcus aureus ATCC 6538*, *Salmonella typhimurium ATCC 14028*, *Candida albicans ATCC 10231* представлены в таблице 2. Во всех чашках Петри наблюдали рост культуры.

Таблица 2. – Антимикробная активность производных бензамида в отношении *Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442*, *Klebsiella pneumoniae ATCC 700603*, *Escherichia coli ATCC 11229*, *Staphylococcus aureus ATCC 6538*, *Salmonella typhimurium ATCC 14028* и *Candida albicans ATCC 10231*

Культура микроорганизмов	№ соединения								ДМСО
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	Диаметр зоны ингибирования, мм (среднее ± стандартная ошибка среднего)								
<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442</i>	5,3±0,3	5,7±0,3	5,3±0,3	5,7±0,3	5,3±0,3	5,7±0,3	5,7±0,3	5,3±0,3	5,0±0,0
<i>Klebsiella pneumoniae ATCC 700603</i>	5,0±0,0	6,0±0,0	6,3±0,3	6,7±0,3	7,0±0,0	6,3±0,3	6,3±0,3	6,7±0,3	5,0±0,0
<i>Escherichia coli ATCC 11229</i>	6,3±0,3	7,3±0,3	6,7±0,3	6,3±0,3	6,0±0,0	7,7±0,3	7,3±0,3	7,7±0,3	5,0±0,0
<i>Staphylococcus aureus ATCC 6538</i>	6,3±0,3	6,3±0,3	6,3±0,3	6,3±0,3	7,3±0,3	6,3±0,3	6,0±0,0	7,0±0,0	5,0±0,0
<i>Salmonella typhimurium ATCC 14028</i>	5,3±0,3	5,7±0,3	5,3±0,3	6,0±0,0	6,7±0,3	6,0±0,0	6,3±0,3	6,3±0,3	5,0±0,0
<i>Candida albicans ATCC 10231</i>	8,0±0,0	6,0±0,0	6,3±0,3	7,7±0,3	7,3±0,3	6,3±0,3	6,0±0,0	7,7±0,3	5,0±0,0

Как видно из таблицы 2, все исследуемые производные бензамида не ингибируют рост *Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442*, *Klebsiella pneumoniae ATCC 700603*, *Escherichia coli ATCC 11229*, *Staphylococcus aureus ATCC 6538*, *Salmonella typhimurium ATCC 14028* и *Candida albicans ATCC 10231*. Таким образом, производные бензамида не обладают антимикробной активностью в условиях эксперимента в отношении исследуемых микроорганизмов и не обладают противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans ATCC 10231*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе скринингового исследования противотуберкулезной активности *in vitro* новых синтетических конъюгатов

бензамида установлено, что 5 из 8 исследуемых соединений подавляют рост *Mycobacterium terrae* в такой же концентрации, как и противотуберкулезный препарат I ряда рифампицин в условиях эксперимента.

Установлено, что изомерные производные, полученные из изофталево́й кислоты и содержащие 3-(трифторметил)анилиновый заместитель (соединения № 1 и № 2), показали значительную противотуберкулезную активность в отличие от изомерных терефталево́вых аналогов (соединения № 3 и № 4), причем положение атома фтора в остатке бензоилпиперазина не оказывало существенного влияния на активность данных соединений.

Во второй группе изомерных соединений № 5–№ 8, содержащих 3-(4-метил-

1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилиновый заместитель, выявлено три соединения (№ 5, № 6 и № 8), которые так же, как и препарат сравнения, полностью подавляли рост *Mycobacterium terrae*. Вероятно, наличие в структуре 4-метил-1Н-имидазола вносит положительный вклад в противотуберкулезную активность. В этой группе соединений не установлена зависимость между противотуберкулезной активностью и изомерией фталевого фрагмента. Также обнаружено, что в конъюгатах № 7 и № 8, полученных из терефталевой кислоты, переход атома фтора из мета-положения в орто-положение приводит к снижению противотуберкулезной активности.

Необходимы дальнейшие исследования на патогенных штаммах *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, чтобы сделать окончательный вывод о влиянии структуры молекулы на противотуберкулезную активность изучаемых соединений.

В ходе скринингового исследования антимикробной активности новых синтетических производных бензамида установлено, что все изученные соединения не обладают антимикробной активностью *in vitro* в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 и не обладают противогрибковым действием в отношении штамма *Candida albicans* ATCC 10231.

SUMMARY

O. G. Sechko, V. M. Tsarenkov,
E. N. Kalinichenko, T.S. Bozhok
SCREENING STUDIES
OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY
OF NEW SYNTHETIC BENZAMIDE
CONJUGATES WITH RESPECT
TO *MYCOBACTERIUM TERRAE*
AND SOME OTHER PATHOGENS

The aim of the research is to conduct screening studies of antimicrobial activity of new synthetic benzamide conjugates obtained from iso-/terephthalic acids and containing fragments of 3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline, 3-(trifluoromethyl)aniline; and 2(3)-fluorobenzoylpiperazine with respect to *Mycobacterium terrae* 15755, *Pseudomonas*

aeruginosa ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 и *Candida albicans* ATCC 10231. Antituberculous activity of compounds was tested on *Mycobacterium terrae* 15755 strain using the method of dilutions in solid nutrient medium in Petri dishes. The study of antimicrobial activity was carried out using agar diffusion method on 5 pure cultures of microorganisms that are included in the list of priority pathogenic microorganisms for research and development of new antibiotics in the fight against drug-resistant bacterial infections: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 and on 1 pure culture for testing antifungal activity – yeast *Candida albicans* ATCC 10231. According to the results of the study of antituberculosis activity *in vitro* it was found that 5 out of 8 studied compounds inhibit the growth of *Mycobacterium terrae* in the same concentration as an anti-tuberculosis drug of the first series rifampicin under experimental conditions. According to the results of the study of antimicrobial activity it was found that the compounds studied do not exhibit antimicrobial activity *in vitro* against all the studied strains and do not exhibit antifungal activity against *Candida albicans*.

Keywords: synthetic benzamide conjugates, antituberculous activity, antimicrobial activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization. – 2017. – 87 p.
2. O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations / J. O'Neill. – London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016. – 80 p.
3. Землянко, О. М. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам / О. М. Землянко, Т. М. Рогоза, Г. А. Журавлева // Эколог. генетика. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 4–17.
4. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. –

2016. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254884>. – Дата доступа: 02.06.2022.

5. Guidance for national strategic planning for tuberculosis / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 70 p.

6. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis* / A. K. A. Emane [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2021. – Vol. 129. – P. 102091.

7. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 61.

8. Ефименко, Т. А. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий / Т. А. Ефименко, Л. П. Терехова, О. В. Ефременкова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 5/6. – С. 64–68.

9. Изучение резистентности патогенных и условно-патогенных грибов к противогрибковым препаратам / А. Д. Козлова [и др.] // Ветеринария сегодня. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 20–26.

10. Lockhart, S. R. Candida auris and multidrug resistance: Defining the new normal / S. R. Lockhart // Fungal Genetics and Biology. – 2019. – Vol. 131. – P. 103243.

11. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагнем в ногу? / Д. Ю. Рuzанов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27–42.

12. Сечко, О. Г. Противотуберкулезная активность производных бензамида и бензойной кислоты / О. Г. Сечко, И. Н. Слабко, В. М. Царенков // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. трудов / редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск: Бел. гос. мед. ун-т, 2021. – Вып. 11. – С. 540–546.

13. Griffiths, P. A. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test / P. A. Griffiths, J. R. Babb, A. P. Fraise // J. of hospital infection. – 1998. – Vol. 38, N 3. – P. 183–192.

REFERENCES

1. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. 87 p

2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London, England: Review on Antimicrobial Resistance; 2016. 80 p

3. Zemlianko OM, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mechanisms of multiple resistance of bacteria

to antibiotics. Ekolog genetika. 2018;16(3):4–17. doi: 10.17816/ecogen1634-17. (In Russ.)

4. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Global action plan to combat antimicrobial resistance [Elektronnyi resurs]. 2016. Rezhim dostupa: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254884>. Data dostupa: 02.06.2022. (In Russ.)

5. World Health Organization. Guidance for national strategic planning for tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. 70 p

6. Emane AKA, Guo X, Takiff HE, Liu S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb). 2021;129:102091. doi: 10.1016/j.tube.2021.102091

7. New data show rising antimicrobial resistance worldwide. Epidemiologiia i Vaksinoprofilaktika. 2018;17(1):61. (In Russ.)

8. Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. The current state of the problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria. Antibiotiki i khimioterapiia. 2019;64(5-6):64–8. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100033

9. Kozlova AD, Iatsentiuk SP, Sokolov VV, Manoian MG. Study of the resistance of pathogenic and opportunistic fungi to antifungal drugs. Veterinariia segodnia. 2022;11(1):20–6. doi: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-20-26

10. Lockhart SR. Candida auris and multidrug resistance: Defining the new normal. Fungal Genet Biol. 2019;131:103243. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103243

11. Ruzanov DI, Skriagina EM, Buinevich IV, Goponiako SV, Balasaniants GS, Khimova ES. New schemes and new drugs in the treatment of tuberculosis: are we stepping in step? Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaia khimioterapiia. 2021;23(1):27–42. doi: 10.36488/emas.2021.1.27-42. (In Russ.)

12. Sechko OG, Slabko IN, Tsarenkov VM. Antituberculous activity of benzamide and benzoic acid derivatives. V: Rubnikovich SP, Filoniuk VA, redaktory. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir ezhegod sb nauch trudov. Minsk: Bel gos med un-t; 2021. vyp. 11. s. 540–6. (In Russ.)

13. Griffiths PA, Babb JR, Fraise AP. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test. J Hosp Infect. 1998;38(3):183–92. doi: 10.1016/S0195-6701(98)90273-0

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
e-mail: olgasechko23.06@yandex.ru,
Сечко О. Г.

Поступила 22.09.2022 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 615.1:378.147

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.93>**А. И. Жебентяев**

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ

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

Значимость инструментальных методов анализа постоянно возрастает, так как в отличие от химических методов для них характерна высокая чувствительность и избирательность. В соответствии с учебной программой по аналитической химии студенты 2 курса фармацевтического факультета изучают основные инструментальные методы: спектрометрические, хроматографические, электрохимические, иммунохимические, радиометрические, кинетические. Наиболее простыми и доступными являются методы молекулярной спектрометрии (молекулярно-абсорбционная и молекулярно-эмиссионная). Методы атомной спектрометрии в фармацевтическом анализе применяются в основном в химико-токсикологическом анализе металлических токсикантов. Значительное внимание в учебной программе уделяется хроматографическим методам (методам газовой и жидкостной хроматографии). Эти методы относят к гибридным методам, так как они включают разделение веществ и их последующее определение с помощью специальных устройств – детекторов. На практических занятиях рассматриваются также основы электрохимических методов (вольтамперометрии, кондуктометрии, кулонометрии, потенциометрии). В последние годы широкое применение в химико-токсикологическом анализе находят иммунохимические методы, позволяющие непосредственно в биожидкостях определять лекарственные и наркотические вещества. Для этих методов характерны высокая чувствительность, групповая специфичность и простота исполнения. Изучение основных инструментальных методов сопровождается выполнением лабораторных работ, позволяющих приобрести необходимые практические навыки для проведения фармацевтического и химико-токсикологического анализов.

Ключевые слова: инструментальные методы, хроматография, спектрометрия, электрохимические методы, электрофорез, иммунохимические методы, образовательный процесс, фармацевтический факультет.

ВВЕДЕНИЕ

В программе по аналитической химии на фармацевтическом факультете значительное место уделяется инструментальным, или физико-химическим, методам анализа (лекции – 14 часов, лабораторные занятия – 65 часов) [1]. Инструментальные и химические методы составляют в целом предмет аналитической химии. На старших курсах эти методы широко применяются при изучении и освоении практических навыков по идентификации и количественному определению лекарственных и наркотических веществ (фармацевтическая и токсикологическая химия) [2, 3].

В процессе обучения используют

традиционные методы преподавания аналитической химии с элементами инновационных технологий: мультимедийные презентации лекционного материала, компьютерное тестирование, применение интерактивных ресурсов, рейтинговая система оценки знаний, дистанционное обучение.

При изучении инструментальных методов значительное внимание уделяется теоретическим основам этих методов, которые опираются на фундаментальные законы физики и химии.

Целью настоящей работы было продемонстрировать основные подходы к изучению инструментальных методов анализа студентами фармацевтического факультета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были типовые учебные программы по аналитической, фармацевтической и токсикологической химии [1–3], учебники, учебные пособия, монографии и другие литературные источники, характеризующие инструментальные методы анализа. В работе использовали методы описания, анализа, обобщения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инструментальные методы характеризуются разнообразием и широким применением в химическом анализе.

Наибольшее значение имеют спектрометрические, хроматографические, электрохимические, радиометрические, кинетические, белоксвязывающие (иммунохимические, радиорецепторный) методы [5, 6].

Из перечисленных методов в фармацевтической практике (контрольно-аналитические и судебно-химические лаборатории) наиболее широко применяются спектрометрические, хроматографические и электрохимические методы. Поэтому в учебном процессе на фармацевтическом факультете эти методы изучаются как на лекциях, так и на лабораторных занятиях. В учебниках для студентов фармацевтического факультета излагаются также основы кинетических и радиометрических методов анализа. Белоксвязывающие методы рассматриваются на занятиях по токсикологической химии, так как они в основном применяются в химико-токсикологическом анализе.

Инструментальные методы в аналитической химии

Изучение инструментальных методов анализа в курсе аналитической химии начинается на лабораторном занятии «Общая характеристика инструментальных методов анализа. Способы расчета концентрации вещества по величине аналитического сигнала». На занятии обращается внимание студентов на то, что инструментальные методы анализа (ИМА) в отличие от химических методов (гравиметрии, титриметрии) обладают более низким пределом обнаружения, что позволяет применять их при определении микроколичеств как неорганических, так и органических веществ. Другой особенностью инструментальных методов явля-

ется их экспрессность [4].

На данном занятии выполняется лабораторная работа по фотометрическому определению цианокобаламина.

Спектрофотометрическими методами посвящены 5 занятий: «Фотометрическое определение железа (III)», «Фотометрическое определение этония», «УФ-спектрофотометрическое определение новокаина», «Флуориметрическое определение рибофлавина», «Флуориметрическое определение алюминия с морином» [7].

В ходе учебных занятий студенты изучают классификацию и теоретические основы спектрометрических методов.

Спектрометрические методы (абсорбционные и эмиссионные) основаны на измерении электромагнитного излучения, поглощенного или излучаемого анализируемым веществом. По другой классификации эти методы делят на методы атомной и молекулярной спектрометрии. К методам атомной спектрометрии относятся атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектрометрия.

Атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС), или оптико-эмиссионная спектрометрия (ОЭС), основана на получении и детектировании линейчатого спектра, испускаемого в процессе излучательной релаксации электронов, для которых характерен переход между верхними возбужденными уровнями и более низкими основными уровнями. Эти электроны называются оптическими электронами, принадлежат внешним оболочкам атома. Для каждого элемента линейчатый спектр специфичен, что позволяет использовать характерные линии для качественного и количественного анализа [5].

Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС) основана на поглощении излучения свободными атомами в основном состоянии. Величина поглощения связана с концентрацией атомов в основном состоянии. Большинство атомов даже при высоких температурах (5000 К) находится в основном состоянии. Спектры поглощения в отличие от спектров испускания более просты, поэтому вероятность спектральных помех низкая [5].

С целью повышения мотивации студентов к освоению учебного материала им показывают значение данных методов анализа для фармацевтической практики. Так, из методов молекулярной спектрометрии

наибольшее применение в фармацевтическом и химико-токсикологическом анализе находят молекулярная абсорбционная спектрометрия (УФ-, ИК- и спектрофотометрия в видимой области спектра) и молекулярная эмиссионная спектрометрия (флуориметрия). Теоретические основы этих методов рассматриваются на лекциях. На практических занятиях студенты выполняют лабораторные работы.

В настоящее время более 60% всех анализов выполняется с использованием хроматографических методов. Значимость хроматографических методов постоянно возрастает. Эти методы относят к гибридным методам, так как они включают разделение веществ и их последующее определение с помощью специальных устройств – детекторов (спектрометрических, электрохимических и др.) [8]. На лекциях по инструментальным методам анализа рассматриваются классификация и общие принципы хроматографических методов, основы газовой и жидкостной хроматографии. На 3-х лабораторных занятиях студенты выполняют лабораторные работы: «Хромато-спектрофотометрическое определение аминазина», «Качественный и количественный анализ смеси веществ методом газовой хроматографии», «Ионообменное определение хлорида натрия» [7].

На лабораторном занятии «Качественный и количественный анализ смеси веществ методом газовой хроматографии» студенты знакомятся с особенностями и возможностями газовой хроматографии. В газовой хроматографии подвижной фазой является газ, а неподвижной фазой служит твердый адсорбент (газо-адсорбционная или газо-твердофазная хроматография) и пленка жидкости, нанесенная на частицы твердого адсорбента (газо-жидкостная хроматография). Жидкость в качестве неподвижной фазы применяется в основном при анализе органических соединений. К основным характерным особенностям газовой хроматографии относятся [9]:

- высокая чувствительность (10^{-8} – 10^{-9} мг/мл);
- высокая разделительная способность;
- универсальность;
- экспрессность;
- малый размер пробы;
- возможность автоматизации процесса анализа;

– высокая точность анализа ($\pm 5\%$ – погрешность измерений).

Основным параметром газовой хроматографии является время удерживания.

В настоящее время в фармацевтическом анализе жидкостная хроматография является одним из наиболее широко применяемых методов. Студентами изучается классификация методов жидкостной хроматографии, которая проводится по 8 основным признакам (агрегатное состояние хроматографической системы, способ перемещения сорбата, конфигурация разделяющей системы, относительная полярность подвижной и неподвижной фаз, механизм разделения веществ, цели и задачи, химическое превращение сорбата, способ детектирования) [4, 9].

Жидкостная хроматография по конструктивным особенностям подразделяется на открытые и замкнутые системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В настоящее время в анализе лекарственных средств широко применяется ВЭЖХ – скоростная жидкостная хроматография. Высокая эффективность скоростной жидкостной хроматографии обеспечивается применением частиц с диаметром 3–10 мкм и высокого давления. Уменьшение размера частиц снижает высоту теоретической тарелки и, соответственно, повышает эффективность разделения. ВЭЖХ – это современная форма реализации классической жидкостной колоночной хроматографии [9].

Внимание студентов постоянно акцентируется на возможностях метода, его практическом значении. Так, ВЭЖХ используется для разделения и определения молекул (жидкостная адсорбционная и жидкостная распределительная хроматография), для разделения макромолекул (гель-хроматография), для разделения и определения ионов (ионообменная, ионная и ион-парная хроматография).

Программой предусмотрено изучение метода сверхпроизводительной высокоэффективной (сверхэффективной) жидкостной хроматографии (СВЭЖХ, UPLC, ultra performance liquid chromatography), которая является развитием метода ВЭЖХ за счет применения сорбентов с размером частиц менее 3 мкм. Применение малых частиц сорбента позволяет повысить эффективность, увеличить разрешение между пи-

ками, повысить чувствительность (за счет сужения пиков), что позволяет выполнять большое число исследований в сравнении с ВЭЖХ [10]. Метод СВЭЖХ широко применяется в случаях анализа большого количества проб за возможно малый промежуток времени: при исследовании биоэквивалентности и при терапевтическом лекарственном мониторинге. Наиболее подходящим способом детектирования при проведении таких исследований является тандемная масс-спектрометрия.

Значительное внимание на лабораторных занятиях уделяется планарной хроматографии. В планарной хроматографии процессы разделения веществ осуществляются в плоском слое сорбента [9]. Планарная, или плоскостная, хроматография относится к жидкостной хроматографии, так как подвижной фазой является жидкость. Основные методы плоскостной хроматографии:

- тонкослойная хроматография (ТСХ);
- хроматография на бумаге.

В ходе занятий подчеркивается, что бумажная и тонкослойная хроматографии – простые и сходные по технике выполнения экспрессные методы, не требующие дорогостоящего оборудования. Доступность и относительная дешевизна используемых реактивов и оборудования в сочетании с высокой чувствительностью позволяют широко использовать методы планарной хроматографии для решения различных аналитических задач.

На занятиях студенты осваивают хроматографическое разделение компонентов смеси методом плоскостной хроматографии, которое обусловлено переносом компонентов подвижной фазы вдоль слоя неподвижной фазы в соответствии с коэффициентами распределения определяемых компонентов. Движение подвижной фазы может осуществляться за счет капиллярных, гравитационных или электромиграционных сил.

В ходе изучения дисциплины «Аналитическая химия» студенты убеждаются, что методы планарной хроматографии – это не только методы, в которых движение подвижной фазы происходит под действием капиллярных сил (бумажная, тонкослойная и высокоэффективная ТСХ), но и методы, в которых приложены различные внешние силы (ТСХ под давлением, круговая ТСХ под давлением, ТСХ под дей-

ствием центробежной силы – ротационная ТСХ) [9, 11].

Наиболее широко из методов планарной хроматографии в настоящее время применяются методы ТСХ и высокоэффективная ТСХ (ВЭТСХ), которым при подготовке студентов фармацевтического факультета уделяется значительное внимание. Качественный анализ смеси методом ЖХ проводят аналогично идентификации компонентов смеси методом газовой хроматографии, то есть определяют времена или объемы удерживания $t_R(V_R)$ и рассчитывают относительное время удерживания.

Количественное определение компонентов смеси основано на пропорциональной зависимости высоты пика или его площади от количества хроматографируемого компонента. Студенты учатся интерпретировать результаты хроматографического анализа. Основными методами определения количественного состава смесей являются метод градуировочного графика и метод внутреннего стандарта. В ВЭЖХ метод нормировки редко используется, так как в методе ВЭЖХ нет детектора (подобного катарометру в ГХ), обладающего общей чувствительностью к соединениям различной химической природы [9].

В современных хроматографах пики обрабатываются с помощью компьютеров, и исследователь (аналитик) получает нужные параметры в печатном виде: название веществ, времена удерживания, площади пиков и содержание компонентов анализируемого образца.

Программой по аналитической химии также предусмотрено изучение таких электрохимических методов, как вольтамперометрия, кондуктометрия, кулонометрия, потенциометрия, которые в фармацевтическом и химико-токсикологическом анализе применяются значительно реже. Эти методы основаны на использовании процессов, которые происходят в электрохимической ячейке, состоящей из электродов и электролита. В химико-токсикологическом анализе применяется вольтамперометрия для целей качественного и количественного определения некоторых элементов. Если в растворе находится несколько элементов, то получается полярографический спектр ионов. По потенциалам полуволн идентифицируют элементы. Вольтамперометрическое определение

ртути – альтернатива атомно-абсорбционному определению ртути (метод «холодного» пара) [11].

На лекциях по аналитической химии со студентами рассматриваются теоретические основы и практическое применение основных электрохимических методов (вольтамперометрия, кондуктометрия, кулонометрия, потенциометрия). На практических занятиях выполняются лабораторные работы: «Определении фосфата и гидрофосфата натрия методом потенциометрического титрования», «Кондуктометрическое определение смеси кислот» [7].

В ходе занятий студенты выясняют, что кондуктометрия позволяет определять общую концентрацию солей в биологических жидкостях, так как этот метод обладает малой избирательностью. Различают прямую и косвенную, переменнотоктовую и постояннотоктовую кондуктометрию. Высокочастотная кондуктометрия (осциллометрия) применяется при анализе агрессивных сред и растворов, находящихся в замкнутых емкостях.

Обучающиеся знакомятся с методами кулонометрии. Различают потенциостатическую и гальваностатическую, прямую кулонометрию и кулонометрическое титрование. Прямая кулонометрия применяется при определении соединений меди, серебра и других элементов, а также для определения фенолов, азосоединений и т. д. Кулонометрическое титрование применяется при определении как неорганических (соединения мышьяка, сурьмы, железа, таллия и др.), так и органических соединений (алкалоиды и синтетические органические основания).

Потенциометрическое титрование применяется при определении кислот, оснований, солей. Амперометрическое титрование с двумя электродами применяется в фармацевтическом анализе при проведении иодометрического титрования, а также при определении воды по методу К. Фишера.

При изучении аналитической химии студентами выполняется контрольная работа, которая содержит вопросы по теоретическим основам инструментальных методов анализа. На экзамене по практическим навыкам студенты проводят фотометрическое определение железа (III), УФ-спектрофотометрическое определение новокаина, флуориметрическое определение

рибофлавина, ионообменное определение натрия хлорида. В перечень вопросов к устному собеседованию на экзамене по аналитической химии включены вопросы по инструментальным методам анализа.

Применение инструментальных методов в химико-токсикологическом анализе

При подготовке медицинских судебных экспертов-химиков особое внимание при изучении основ токсикологической химии уделяется использованию инструментальных методов в судебно-химической экспертизе и химико-токсикологическом анализе [12].

Для определения лекарственных и наркотических веществ в биологических объектах используются различные инструментальные методы, которые студенты осваивают в ходе изучения токсикологической химии. Идеальный метод должен обладать следующими свойствами:

- высокая чувствительность,
- большая избирательность,
- надежность и воспроизводимость,
- экспрессность,
- возможность работы с малыми объемами проб,
- простая пробоподготовка,
- возможность автоматизации,
- универсальность.

Однако идеального метода для определения лекарственных веществ в биологических объектах не существует. Все известные методы имеют как положительные, так и отрицательные свойства. Лучшим среди известных методов является хромато-масс-спектрометрия (ХМС). В химико-фармацевтической лаборатории ВГМУ студенты в производственных условиях знакомятся с работой хромато-масс-спектрометра. Хромато-масс-спектрометрия – гибридный метод анализа, позволяющий разделять вещества методом газовой или жидкостной хроматографии, а идентификацию и количественное определение проводят методом масс-спектрометрии. Масс-спектрометрия основана на определении отношения массы к заряду (m/z) ионов, а также количества ионов, возникающих при ионизации анализируемого вещества. Ионизации подвергают вещества, находящиеся в газообразном состоянии. Проводят ионизацию разными методами (химической иониза-

цией, с помощью лазера, электронным ударом). При ионизации образуются как положительные, так и отрицательно заряженные ионы. Однако отрицательно заряженных ионов образуется незначительное количество и к тому же у ограниченного числа соединений. Наиболее вероятным является образование однозарядных положительных ионов. Приборы, как правило, настроены на регистрацию положительно заряженных ионов.

Образовавшиеся при ионизации ионы разделяются согласно величине m/z с помощью масс-анализатора, в котором разделение ионов происходит в магнитном или электрическом поле. В современных масс-спектрометрах для регистрации образующихся ионов чаще используются высокочувствительные электронные умножители. Зависимость ионного тока от величины m/z ионов графически представляется в виде масс-спектра вещества. Неизвестное соединение считают идентифицированным, если масс-спектр вещества в смеси совпадает с масс-спектром стандартного вещества. При этом исследование неизвестного и стандартного веществ проводят в одинаковых условиях.

Обращается внимание студентов на недостатки ХМС: высокая стоимость прибора, сложность проведения анализа, необходимость специально подготовленного персонала. Метод используется в качестве эталонного при точном определении концентрации лекарственных веществ.

В программу включены также спектрометрические (молекулярно-абсорбционные и молекулярно-эмиссионные) методы, основанные на измерении электромагнитного излучения, поглощенного или излучаемого анализируемым веществом. К этим методам относятся: спектрометрия в УФ и видимой областях, а также флуориметрия. Вещества, не поглощающие в УФ (200–400 нм) области, переводят в окрашенные соединения при обработке соответствующими реагентами. Фотометрические методы просты в исполнении и не отличаются высокой стоимостью. Для изучения данных методов используются приборы кафедры токсикологической и аналитической химии и химико-фармацевтической лаборатории.

Несмотря на то что флуориметрия имеет ограниченное применение в химико-токсикологическом анализе, так как

небольшое количество органических веществ обладает собственной флуоресценцией, этот метод также предусмотрен программой подготовки будущих провизоров. Для нефлуоресцирующих веществ предложены способы перевода их в флуоресцирующие соединения с последующим измерением интенсивности флуоресценции. Флуориметрия – более чувствительный и избирательный метод по сравнению с фотометрией.

Преимуществом хроматографических методов (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) является возможность быстро и точно определять в одной пробе несколько лекарственных веществ, но ГЖХ и ВЭЖХ трудоемки для широкого практического применения. Хроматографические методы можно рассматривать как комбинированные (гибридные) методы, в которых разделение веществ производится методами хроматографии, а регистрация и количественное определение может осуществляться спектральными, электрохимическими и другими методами. Выбор метода хроматографического анализа зависит от свойств анализируемого вещества. В химико-токсикологическом анализе широкое применение находят газо-жидкостная (ГЖХ) и ВЭЖХ.

До сведения студентов доводится, что ГЖХ имеет некоторые преимущества перед ВЭЖХ:

- дешевле приборы;
- колонки можно приготовить в лаборатории;
- выше чувствительность, особенно в случае применения масс-спектрального детектора, детектора электронного захвата;
- требуется малый объем пробы.

Однако при определении веществ этим методом требуется достаточная летучесть определяемых веществ, сложная пробоподготовка, удаление нелетучих примесей, приготовление безводного раствора.

Известные способы перевода нелетучих веществ в летучие сложны и трудоемки. Проведение анализа при высоких температурах колонки (200–300 °С) приводит к деструкции определяемого вещества, что является причиной ошибок.

Метод ВЭЖХ позволяет анализировать водные растворы, сокращается время анализа, для этого метода характерно быстрое установление равновесия между подвижной и неподвижной фазами, отпа-

дают ограничения по термоустойчивости, не требуется летучесть веществ. Применение специфических и неразрушающих методов детектирования позволяет, например, снимать электронные спектры отдельных фракций.

Все данные характеристики метода студенты изучают на занятии по токсикологической химии. Их внимание обращается также на недостатки ВЭЖХ, к которым можно отнести: малую чувствительность детекторов, ограниченные возможности спектрофотометрического детектора (180–700 нм), более дорогостоящую аппаратуру и сложность заполнения колонок. Методики с применением метода ВЭЖХ требуют значительных количеств высокочистых органических растворителей. Очистка растворителей в лабораториях – весьма трудоемкий процесс, а очищенные растворители дорогие. Чувствительность метода определяется типом используемого детектора. Наиболее чувствительными являются флуоресцентный и МС-детекторы, наиболее универсальными – спектрофотометрический.

Вариант распределительной хроматографии с обращенной фазой наиболее часто применяется и позволяет определять большое количество веществ. В качестве подвижной фазы используются водно-органические смеси, как правило, это буферные растворы с добавкой смешивающихся с водой органических растворителей (метанол, ацетонитрил, реже – ацетон).

Предложены методики прямого ВЭЖХ – определения лекарственных веществ в биологических жидкостях после предварительного осаждения белков. В настоящее время в основном применяются обращенные фазы с «привитыми» алкильными заместителями (C_{18} , реже C_8).

Важным разделом программы по токсикологической химии являются иммунохимические методы (ИХМ) анализа [12].

Инструментальные методы анализа (хроматографические, электрохимические, спектрометрические), применяемые для обнаружения и количественного определения лекарственных и наркотических веществ в биожидкостях, как правило, требуют предварительной пробоподготовки образцов. Поэтому на занятиях студенты изучают преимущественно иммунохимические методы анализа, которые позволяют определять токсические вещества в

биожидкостях без их предварительного выделения.

Использование специфических взаимодействий антиген-антитело позволяет проводить идентификацию и количественное определение лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях. Поскольку реакция проводится непосредственно в биожидкости, то не требуется дополнительное применение методов изолирования и очистки. Методы иммунохимического анализа позволяют анализировать большое число проб без предварительной подготовки. Для ИХМ характерны также высокая чувствительность, групповая специфичность и простота исполнения. Чувствительность и специфичность ИХМ в значительной степени определяют антитела, содержащиеся в своей структуре специфические антигенсвязывающие центры. Антитела связывают не только вещества, похожие на антигены, но и структурно родственные вещества.

При этом особое внимание студентов обращается на ряд недостатков, характерных для классических методов иммунохимического анализа, в которых иммунная реакция обнаруживалась по визуальному изменению состояния реагентов (агглютинация, преципитация) или по характерному изменению биообъектов, добавляемых к реакционной смеси, а именно: для визуальной регистрации аналитического сигнала реакции антиген-антитело (Аг-Ат) требуются высокие концентрации компонентов и длительное время проведения реакции.

Введение метки в компоненты реакционной смеси увеличивает чувствительность ИХМ. Применяют ферментные, флуоресцентные, радионуклидные, парамагнитные и другие метки. Методы иммунохимического анализа, основанные на применении меченных реагентов, находят широкое применение для определения биологически активных соединений различной структуры (от низкомолекулярных гормонов до высокомолекулярных вирусов) [12].

На занятиях студенты изучают классификацию иммунохимических методов по разным признакам (характеристики антител, тип применяемой метки, техника выполнения, способ детектирования и др.).

Наиболее широко для определения лекарственных и наркотических веществ в

биологических объектах применяются иммуноферментный, радиоиммунный методы и поляризационный флуоресцентный иммуноанализ. Основные объекты исследования для скрининговых иммунотестов – моча и кровь. В моче меньше протеинов и продуктов распада эндогенных веществ. Матричный эффект, кросс-реактивность сильнее сказываются при исследовании крови. Для осаждения белков используют ацетонитрил и другие органические растворители.

На лекциях и лабораторных занятиях рассматриваются теоретические основы иммунохимических методов, примеры определений, возможные источники ошибок, об-

ласти применения и недостатки различных вариантов иммунохимических методов.

В результате изучения инструментальных методов анализа студенты приобретают практические навыки работы с основными приборами, используемыми в анализе (фотометр, спектрофотометр, флуориметр, иономер и др.), а также овладевают техникой анализа различных объектов с помощью инструментальных методов.

В таблице представлена сравнительная оценка основных инструментальных методов определения лекарственных веществ в биологических объектах.

Таблица 1. – Сравнительная оценка инструментальных методов определения лекарственных веществ в биологических объектах

Методы	Чувствительность		Сложность	Избирательность	Универсальность	Суммарная оценка
	в граммах	оценка				
Хромато-масс-спектрометрия	10^{-11} – 10^{-12}	5	-5	5	4	9
Иммунохимические	10^{-10} – 10^{-11}	5	-1	4	1	9
Газовая хроматография: – детектор электронного захвата – пламенно-ионизационный детектор	10^{-10} 10^{-8} – 10^{-9}	5 4	-4 -3	4 2	2 4	7 7
Жидкостная хроматография: – УФ-детектор – флуоресцентный детектор	10^{-7} 10^{-8} – 10^{-9}	3 4	-3 -4	4 5	4 2	8 7
ТСХ	10^{-6} – 10^{-7}	3	-1	2	4	7
Спектрофотометрия	10^{-6} – 10^{-7}	3	-2	2	4	7
Флуориметрия	10^{-8} – 10^{-9}	4	-2	4	1	7

По суммарной оценке некоторое преимущество имеют хромато-масс-спектрометрия и иммунохимические методы. Однако эти методы имеют и определенные недостатки (дорогостоящее оборудование, наборы специфических реактивов и др.).

На занятиях по токсикологической химии студенты выполняют лабораторные работы: «Фотометрическое определение висмута в минерализате», «Экстракционно-фотометрическое определение свинца и сурьмы в минерализате», «Фотометрическое определение аминазина в крови», «УФ-спектрофотометрическое определение барбитала в крови», «Флуориметрическое определение хинина в крови», «Обнаружение и количественное определение карбоксигемоглобина в крови спектрофотометрическим методом», «Газохроматографическое определение летучих токсиантов», «ТСХ-скрининг лекарственных

веществ». Перечисленные лабораторные работы входят в перечень работ к экзамену по практическим навыкам по токсикологической химии.

Лабораторное занятие по газохроматографическому определению летучих токсиантов проводится на базе химико-фармацевтической лаборатории ВГМУ, что существенно повышает практикоориентированность обучения.

Изучение ИМА будет неполным без рассмотрения основных методов разделения и концентрирования. При анализе сложных объектов (лекарственные средства, биологические объекты) определению интересующего нас объекта могут мешать посторонние вещества, которые необходимо отделить. Кроме того, концентрация определяемого вещества может быть настолько низкой, что чувствительность используемого метода анализа будет недостаточной. В этом случае используют

разные методы разделения и концентрирования. На занятиях рассматриваются основные методы разделения и концентрирования – жидкость-жидкостная и твердо-фазная экстракция. Эти методы широко используются для разделения и концентрирования органических и неорганических веществ. Метод твердо-фазной экстракции имеет некоторые преимущества перед жидкость-жидкостной экстракцией: экспрессный, не требуется применение токсичных органических растворителей и др.

Для подготовки к занятиям для студентов фармацевтического факультета подготовлены и изданы учебные пособия с грифом Министерства образования и Министерства здравоохранения Республики Беларусь [7, 9, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К основным инструментальным методам анализа, изучаемым на фармацевтическом факультете, относятся спектрометрические, хроматографические, электрохимические и иммунохимические. Значимость этих методов постоянно возрастает, так как они отличаются высокой чувствительностью и избирательностью, что позволяет применять их как при контроле качества лекарственных средств, так и при исследовании биологических объектов на наличие токсических веществ. На лабораторных занятиях студенты изучают теоретические основы этих методов и приобретают необходимые практические навыки для применения их в фармацевтическом и химико-токсикологическом анализе.

SUMMARY

A. I. Zhebentyaev
INSTRUMENTAL METHODS
OF ANALYSIS IN THE EDUCATIONAL
PROCESS AT THE PHARMACEUTICAL
FACULTY

Importance of instrumental methods of analysis is constantly increasing because unlike chemical methods they are characterized by high sensitivity and selectivity. In accordance with the analytical chemistry curriculum 2nd year pharmaceutical students study the main instrumental methods: spectrometric, chromatographic, electrochemical, immunochemical, radiometric and kinetic ones.

Molecular spectrometry methods (molecular and absorption spectrometry and molecular and emission spectrometry) are the easiest and most available. Atomic spectrometry methods in pharmaceutical analysis are used mainly in chemical toxicological analysis of metal toxicants. Significant attention in the curriculum is paid to chromatographic methods (gas and liquid chromatography methods). These methods refer to hybrid methods since they include separation of substances and their subsequent determination using special devices - detectors. Fundamentals of electrochemical methods (voltammetry, conductometry, coulometry, potentiometry) are also considered in practical classes. In recent years immunochemical methods have been widely used in chemical toxicological analysis making it possible to determine drugs and narcotic substances in bioliquids directly. These methods are characterized by high sensitivity, group specificity and simplicity of conduction. The study of basic instrumental methods is accompanied by laboratory works allowing to acquire necessary practical skills for conducting pharmaceutical and chemical toxicological analysis.

Keywords: instrumental methods, chromatography, spectrometry, electrochemical methods, electrophoresis, immunochemical methods, educational process, the Pharmaceutical Faculty.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Н. Сабодина, М. Л. Пивовар. – Минск, 2022. – 22 с.
2. Фармацевтическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. К. Жерносек, В. А. Куликов, Ж. М. Дергачёва. – Минск, 2015. – 26 с.
3. Токсикологическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Л. Пивовар, Е. Н. Каткова. – Минск, 2016. – 21 с.
4. Основы аналитической химии: учеб. для вузов : в 2 кн. Кн. 1 / под ред. Ю. А. Золотова. – Москва: Высш. шк., 2004. – 460 с.
5. Отто, М. Современные методы аналитической химии / М. Отто. – 3-е изд. – Москва: Техносфера, 2008. – 544 с.
6. Аналитическая химия. Проблемы и подходы: в 2 т. : пер. с англ. / под ред. Р. Кельнера

[и др.]. – Москва: Мир : АСТ, 2004. – 2 т.

7. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Практикум : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 429 с.

8. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии / О. Б. Рудаков [и др.]. – Воронеж: Водолей, 2004. – 528 с.

9. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Хроматографические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 206 с.

10. ВЭЖХ и СВЭЖХ как методы определения лекарственных веществ в крови (обзор) / Ю. В. Медведев [и др.] // Химико-фармацевт. журн. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 45–51.

11. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Инструментальные методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание, 2021. – 360 с.

12. Жебентяев, А. И. Токсикологическая химия: учеб. пособие : в 2 ч. / А. И. Жебентяев. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т. – Ч.1. – 2014. Ч. 2. – 2015.

REFERENCES

1. Analytical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Sabodina MN, Pivovar ML, sostaviteli. Minsk, RB; 2022. 22 s. (In Russ.)

2. Pharmaceutical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhernosek AK, Kulikov VA, Dergacheva ZhM, sostaviteli. Minsk, RB; 2015. 26 s. (In Russ.)

3. Toxicological chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Pivovar ML, Katkova EN, sostaviteli. Minsk, RB; 2016. 21 s. (In Russ.)

4. Zolotov IuA, redaktor. Fundamentals of Analytical Chemistry: ucheb dlia vuzov : v 2 kn. Kn.

1. Moskva, RF: Vyssh shk; 2004. 460 s. (In Russ.)

5. Otto M. Modern methods of analytical chemistry. 3rd ed. Moskva, RF: Tekhnosfera; 2008. 544 s. (In Russ.)

6. Kel'ner R, Merme ZhM, Otto M, Vidmer GM, redactory. Analytical chemistry. Problems and approaches: v 2 t : per s angl. Moskva, RF: Mir; 2004. 2 t. (In Russ.)

7. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Praktikum : ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2013. 429 s. (In Russ.)

8. Rudakov OB, Vostrov IA, Fedorov SV, Filippov AA, Selemenev VF, Pridantsev AA. Chromatographer's Companion. Liquid Chromatography Methods. Voronezh, RF: Vodolei; 2004. 528 s. (In Russ.)

9. Zhebentiaev AI. Analytical chemistry. Chromatographic methods of analysis: ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2013. 206 s. (In Russ.)

10. Medvedev IuV, Ramenskaia GV, Shokhin IE, Iarushok TA. HPLC and UHPLC as methods for the determination of drugs in the blood (review). Khimiko-farmatsevt zhurn. 2013;47(4):45–51. doi: 10.30906/0023-1134-2013-47-4-45-51. (In Russ.)

11. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Instrumental methods of analysis: ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2021. 360 s. (In Russ.)

12. Zhebentiaev AI. Toxicological chemistry: ucheb posobie : v 2 ch. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t. Ch.1. 2014. Ch. 2. 2015. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра токсикологической

и аналитической химии,

тел.: +375 (212) 64 81 34,

Жебентяев А. И.

Поступила 20.09.2022 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 378.147:159.9

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.103>

А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скорикова, С. А. Петрович,
О. А. Касьян, М. А. Дерябина

ОСОБЕННОСТИ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О СВОЕЙ КОММУНИКАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ ВГМУ

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

Цель пилотажного исследования – изучить особенности представлений о своей коммуникативной деятельности (КД) студентов-первокурсников ВГМУ.

Выявлены отличия в представлениях о своей коммуникативной деятельности у студентов первого курса разных факультетов ВГМУ. Характер представлений студентов лечебного факультета может указывать на благоприятный прогноз относительно эффективной адаптации к информационному и образовательному пространству ВГМУ по сравнению со студентами других факультетов. Представления студентов стоматологического факультета могут свидетельствовать о большей «адаптивности» первокурсников к процессу обучения. Заниженная самооценка и недостаточная выраженность коммуникативных и организаторских склонностей студентов I курса фармацевтического факультета могут быть возможной причиной противоречивого характера их представлений о своей КД.

При сравнительной оценке представлений девушек и юношей в рамках каждого из факультетов в целом отражаются общие закономерности, выявленные при межфакультетском анализе представлений студентов-первокурсников о своей КД.

Полученные результаты пилотажного исследования можно будет использовать как при непосредственном изучении отдельных компонентов КД студентов ВГМУ, так и в деятельности отдела по воспитательной работе с молодежью, социально-педагогической и психологической службы университета, а также в работе кураторов студенческих групп.

Ключевые слова: коммуникативная деятельность, студенты-первокурсники, ВГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех видов деятельности студентов медицинского университета коммуникативная деятельность (КД) занимает особое место. Она обеспечивает формирование многочисленных умений и навыков, составляющих коммуникативную компетентность будущего врача и провизора.

Для обеспечения эффективности КД студента необходимо изучить ее базовые компоненты: личностный, эмоциональный, когнитивный и поведенческий [1].

С нашей точки зрения, определенное значение для реализации студентами КД может иметь их представление о своей КД.

По мнению И. И. Хомича, представление – «это более высокая, более совершенная по сравнению с ощущением и вос-

приятием форма конкретно-чувственного отражения действительности. Оно есть образное отражение предмета или явления в характеризующей их пространственно-временной связи. Это оживление в памяти образов воспринятых в прошлом объектов, воспоминание ранее виденного, слышанного, пережитого...» [2].

В связи с этим особую значимость приобретают представления студентов-первокурсников о собственной КД: именно образ себя как коммуникатора реально влияет на выбор студентами стратегии поведения при реализации собственной КД. Данная деятельность, в свою очередь, оказывает существенное влияние на социально-психологическую адаптацию студентов-первокурсников к образовательному процессу университета.

Определенное значение имеют не только представления студентов-первокурсников о собственной КД, но и гендерные особенности образа себя как коммуникатора.

Цель исследования – изучить особенности представлений о собственной коммуникативной деятельности студентов-первокурсников ВГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 89 студентов 1 курса лечебного факультета (ЛФ), 67 студентов 1 курса фармацевтического факультета (ФФ) и 81 студент стоматологического факультета (СФ).

Для изучения представлений о своей КД студентов-первокурсников использовалась составленная нами анкета. В анкету вошли утверждения, соответствующие конкретным компонентам КД и выборочно взятые нами из следующих диагностических методик: «Потребность в общении» (Ю. М. Орлов) [3], «Диагностика мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях» (И. Д. Ладанов, В. А. Уразаева) [4], «Опросник коммуникативной толерантности» (В. В. Бойко) [4], «Трансактный анализ общения» (Е. И. Рогов) [3], «Изучение способности к самоуправлению в общении» (Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов) [4], «Диагностика эмоциональных барьеров в межличностном общении» (В. В. Бойко) [4], «Опросник для диагностики способности к эмпатии (А. Меграбян, Н. Эпштейн) [5], «Экспресс-диагностика эмоционального типа» (Р. Дэвидсон, Ш. Бегли) [6], «Определение «типа мышления» (модификация Г. В. Резапкиной) [7], «БИАС-ТЕСТ для определения репрезентативных систем» (Б. Льюис, Ф. Пуцелик) [8], «Методика диагностики предрасположенности личности к конфликтному поведению К. Томаса» (адаптация Н. В. Гришиной) [9], опросник «Стиль саморегуляции поведения – 98» (В. И. Моросанова, Е. М. Коноз) [10].

Эта анкета включает в себя 36 утверждений, учитывающих структуру КД.

Личностный компонент включает в себя 15 утверждений, отражающих следующие составляющие: 1) потребность в общении (1–3 утверждения); 2) мотивационные ориентации в межличностных коммуникациях (4–6 утверждения); 3) коммуникативную толерантность (7–9

утверждения); 4) коммуникативные позиции в общении (10–12 утверждения); 5) способность к самоуправлению в общении (13–15 утверждения).

Эмоциональный компонент (9 утверждений) представлен следующими составляющими: а) «помехи» в установлении эмоциональных контактов (16–18 утверждения); б) способность к эмпатии (19–21 утверждения); в) эмоциональный тип (22–24 утверждения).

Когнитивный компонент (6 утверждений), отражающий взаимосвязь процессов восприятия и осмысления, включает в себя: 1) тип мышления (25–27 утверждения); 2) тип модальных репрезентативных систем (28–30 утверждения).

Поведенческий компонент (6 утверждений) представлен такими составляющими, как: а) стратегия поведения в конфликтной ситуации (31–33 утверждения); б) стиль саморегуляции поведения (34–36 утверждения).

При оценке утверждения студент мог быть либо согласным с ним (+), либо не согласным (–), либо сомневающимся (+–).

Для установления статистической значимости использовался двухсторонний непарный критерий Стьюдента в среде компьютерная программа SPSS Statistics 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка утверждений, отражающая представление студентов лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД, отражена в таблице 1.

Анализ представлений студентов-первокурсников лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД позволяет установить ряд закономерностей.

Первокурсники ЛФ наиболее высоко оценивают личностный компонент своей КД (65,4% – студенты 1 курса ЛФ; 60,9% – студенты 1 курса ФФ и 61,5% – студенты 1 курса СФ) ($p > 0,05$).

Мы рассматриваем личностный компонент как системообразующий фактор формирования коммуникативных навыков, способствующих более эффективной социально-психологической адаптации студентов-первокурсников к информационной и образовательной среде УВО университетского типа. Более позитивный характер представлений студентов 1 курса

Таблица 1. – Представления студентов первого курса лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД (%)

Компоненты КД	Курсы								
	1 ЛФ			1 ФФ			1 СФ		
	Характер оценки								
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
1. Личностный	65,4	28,5	6,1	60,9	25,2	13,9	61,5	27,4	11,1
2. Эмоциональный	44,4	47,1	8,5	41,7	45,4	12,9	46,0	42,9	11,1
3. Когнитивный	61,4	29,6	9,0	60,9	26,1	13,0	65,1	26,6	8,3
4. Поведенческий	63,9	27,6	8,5	61,8	23,5	14,7	64,3	24,6	11,1

ЛФ о своем личностном компоненте может свидетельствовать о возможном более благоприятном прогнозе процесса адаптации студентов к информационному и образовательному пространству ВГМУ.

В качестве подтверждения данного предположения служат результаты нашего более раннего исследования структуры мотивации учебной деятельности студентов 1 курса ЛФ ВГМУ. Нами была выявлена «относительно высокая представленность коммуникативных и учебно-познавательных мотивов, что указывает на правильную учебную ориентацию студентов первого курса на образовательный процесс» [11].

Важным дополнением к пониманию сущности личностного компонента КД может служить структурно-функциональная модель мозга А. Р. Лурия [12].

По нашему мнению, личностный компонент КД осуществляется на основе функционирования первого блока (энергетического) и третьего блока (программирования, регуляции и контроля). Эти блоки обеспечивают реализацию «эргичности» и «регулятивности», которые являются базовыми свойствами человека как биопсихосоциальной системы. Они носят над-ситуативный характер, то есть позволяют человеку совершать действия даже вопреки ситуации. Выраженность этих свойств может способствовать успешной социально-психологической адаптации студентов к качественно новой для себя системе образования университетского типа [11].

Первокурсники СФ более позитивно оценивают эмоциональный, когнитивный и поведенческий компоненты (46,0%, 65,1% и 64,3% – студенты 1 курса СФ; 44,4%, 61,4% и 63,9% – студенты 1 курса ЛФ; 41,7%, 60,9% и 61,8% – студенты 1 курса ФФ) ($p > 0,05$).

Если учесть, что данные компоненты

КД включают в себя «помехи» в установлении эмоциональных контактов, способность к эмпатии, эмоциональный тип, тип мышления, тип модальных репрезентативных систем, стратегию поведения в конфликтной ситуации, а также стиль саморегуляции поведения, то можно предположить, что эти студенты обладают большей «адаптивностью» к обучению.

В данном случае «адаптивность» необходимо рассматривать как базовое, системное свойство человека, как результат функционирования второго блока «приема, переработки и хранения информации» [12]. Это свойство носит зависимый от ситуации (в том числе учебной) характер. Если рассматривать «адаптивность» в дискурсе «образовательный процесс», то качество обучения студентов-первокурсников будет зависеть не только от выраженности коммуникативных и учебно-познавательных мотивов, но и от степени адаптации образовательного процесса к личности конкретного студента.

Что касается первокурсников фармацевтического факультета, то характер их представлений о своей КД отличается противоречивостью. С одной стороны, были выявлены в сравнении со студентами 1 курса ЛФ и 1 курса СФ наименьшие показатели «согласия» с соответствующими утверждениями анкеты по всем компонентам КД. С другой стороны, эти данные сочетаются с наименьшими показателями «несогласия» по личностному, когнитивному и поведенческому компонентам КД. При этом им свойственны наибольшие сомнения относительно своей КД по всем ее компонентам.

В качестве причины данного характера представлений студентов 1 курса ФФ о своей КД может являться недостаточная уверенность в себе, вызванная заниженной самооценкой [13].

В более раннем исследовании нами у студентов ФФ была выявлена недостаточная выраженность коммуникативных и организаторских склонностей, что тоже может служить причиной противоречивого характера их представлений о своей КД [14].

Оценка утверждений, отражающая представления девушек-первокурсниц и юношей-первокурсников лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД, отражена соответственно в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. – Представления девушек-первокурсниц лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД (%)

Компоненты КД	Факультеты								
	ЛФ			ФФ			СФ		
	Характер оценки								
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
1. Личностный	64,9	30,8	4,3	59,3	25,4	15,3	61,9	27,0	11,1
2. Эмоциональный	45,9	48,1	6,0	45,8	40,7	13,5	47,6	41,3	11,1
3. Когнитивный	60,9	31,0	8,1	59,3	27,1	13,6	63,5	25,3	11,2
4. Поведенческий	62,1	29,9	8,0	61,0	22,0	17,0	61,9	27,0	11,1

Таблица 3. – Представления юношей-первокурсников лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД (%)

Компоненты КД	Факультеты								
	ЛФ			ФФ			СФ		
	Характер оценки								
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
1. Личностный	65,9	26,1	8,0	62,5	25,0	12,5	61,1	27,8	11,1
2. Эмоциональный	42,9	46,1	11,0	37,5	50,0	12,5	44,4	44,4	11,2
3. Когнитивный	61,9	28,2	9,9	62,5	25,0	12,5	66,7	27,8	5,5
4. Поведенческий	65,8	25,2	9,0	62,5	25,0	12,5	66,7	22,2	11,1

Анализ представлений девушек-первокурсниц лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД позволяет установить ряд закономерностей.

Наиболее высоко оценивают личностный и поведенческий компоненты своей КД первокурсницы лечебного факультета (65,9% и 62,1 – девушки 1 курса ЛФ; 59,3% и 61,0% – девушки 1 курса ФФ; 61,9% и 61,9% – девушки 1 курса СФ) ($p > 0,05$).

Более позитивно оценивают эмоциональный и когнитивный компоненты первокурсницы СФ (47,6% и 63,5% – девушки 1 курса СФ; 45,9% и 60,9% – девушки 1 курса ЛФ; 45,8% и 59,3% – девушки 1 курса ФФ) ($p > 0,05$).

Наибольшие сомнения относительно своей КД по всем ее компонентам выявляют первокурсницы фармацевтического факультета (15,3%, 13,5%, 13,6% и 17,0% – девушки 1 курса ФФ; 4,3%, 6,0%, 8,1% и 8,0% – девушки 1 курса ЛФ; 11,1%, 11,1%, 11,2% и 11,1% – девушки 1 курса СФ) ($p > 0,05$).

При анализе представлений юношей-первокурсников лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов о своей КД выявляются определенные тенденции.

Более высокий уровень оценки личностного компонента своей КД характерен для юношей лечебного факультета (65,9% – юноши 1 курса ЛФ; 62,5% – юноши 1 курса ФФ; 61,1% – юноши 1 курса СФ) ($p > 0,05$).

Наиболее высоко оценивают эмоциональный, когнитивный и поведенческий компоненты своей КД юноши стоматологического факультета (44,4%, 66,7% и 66,7% – юноши 1 курса СФ; 42,9, 61,9% и 65,8% – юноши 1 курса ЛФ; 37,5%, 62,5% и 62,5% – юноши 1 курса ФФ) ($p > 0,05$).

В большей степени сомневаются по всем компонентам своей КД юноши фармацевтического факультета (12,5%, 12,5%, 12,5% и 12,5% – юноши 1 курса ФФ; 8,0%, 11,0%, 9,9% и 9,0% – юноши 1 курса ЛФ; 11,1%, 11,2%, 5,5% и 11,1% – юноши 1 курса СФ) ($p > 0,05$).

При сравнительной оценке представ-

лений девушек и юношей в рамках каждого из факультетов в целом отражаются общие закономерности, выявленные при межфакультетском анализе представлений студентов о своей КД.

ВЫВОДЫ

На основании полученных данных пилотажного исследования особенностей представлений о своей коммуникативной деятельности (КД) студентов-первокурсников ВГМУ можно сделать ряд предположений:

1. Преобладание позитивной оценки личностного компонента КД у студентов 1 курса ЛФ может свидетельствовать об относительно благоприятном прогнозе процесса адаптации студентов к информационному и образовательному пространству ВГМУ.

2. Доминирование положительной оценки эмоционального, когнитивного и поведенческого компонентов своей КД у первокурсников СФ может указывать на их большую «адаптивность» к процессу обучения относительно студентов других факультетов.

3. Противоречивый характер представлений студентов 1 курса ФФ о своей КД может быть обусловлен заниженной самооценкой и недостаточной выраженностью коммуникативных и организаторских склонностей студентов.

4. Сравнительная оценка представлений девушек и юношей о своей КД согласуется с результатами внутрифакультетского и межфакультетского анализов.

5. Полученные результаты пилотажного исследования можно будет использовать как при непосредственном изучении отдельных компонентов КД студентов ВГМУ, так и в деятельности отдела по воспитательной работе с молодежью, социально-педагогической и психологической службы университета, а также в работе кураторов студенческих групп.

SUMMARY

A. L. Tserkovsky, O. I. Gapova,
E. A. Skorikova S. A. Petrovich,
O. A. Kasyan, M. A. Deryabina
FEATURES OF THE COMMUNICATIVE
ACTIVITY CONCEPTS OF THE FIRST-
YEAR STUDENTS AT VSMU
The purpose of the pilot study is to study

the features of the communicative activity (CA) concepts of the first-year students at VSMU.

Differences in the ideas about their communicative activity among first-year students of different faculties of VSMU were revealed. The views of the students of the General Medicine Faculty may indicate a favourable prognosis in relation to effective adaptation to informational and educational area at VSMU compared to the students of other faculties. The views of students of the Faculty of Dentistry may indicate a greater "adaptability" of the first-year students to the learning process. Low self-esteem and insufficient expression of communicative and organizational tendencies of the 1st year students of the Pharmaceutical Faculty may be a possible reason for the contradictory nature of their views about their CA.

General laws revealed in the interfaculty analysis of the first-year students' views on their CA are reflected in comparative assessment of the girls' and boys' views within each of the faculties on the whole.

The results of the pilot study can be used both in the direct study of individual CA components of VSMU students and in the activities of the Department for Educational Work with young people, social and pedagogical and psychological services of the university, as well as in the work of tutors of student groups.

Keywords: communicative activity, first-year students, VSMU.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лурия, Р. П. Коммуникативная деятельность: структурные компоненты, виды, уровни и формы [Электронный ресурс] / Р. П. Лурия // NOVAUM.RU. – 2018. – № 11. – С. 248–250. – Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32506049_54405038.pdf. – Дата доступа: 14.09.2022.

2. Хомич, И. И. Человек – живая система: естественнонаучный и философский анализ. – Минск: Беларусь, 1989. – 272 с.

3. Ильин, Е. П. Психология общения и межличностных отношений / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург: Питер, 2009. – 573 с.

4. Фетискин, Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. – Москва: Изд-во Ин-та Психотерапии, 2002. – 490 с.

5. Практическая психология для менеджеров / под ред. М. К. Тутушкиной. – Москва: Филинь, 1996. – 368 с.

6. Дэвидсон, Р. Эмоциональная жизнь мозга / Р. Дэвидсон, Ш. Бегли. – Санкт-Петербург: Питер, 2018. – 256 с.
7. Резапкина, Г. В. Отбор в профильные классы / Г. В. Резапкина. – Москва: Генезис, 2006. – 124 с.
8. Лобанов, А. П. Практикум по общей и когнитивной психологии / А. П. Лобанов. – Минск: Белорус. гос. пед. ун-т им. М. Танка, 2014. – 144 с.
9. Практическая психодиагностика: методики и тесты / ред. Д. Я. Райгородский. – Самара: БАХРАХ, 1998. – 672 с.
10. Моросанова, В. И. Методика диагностики стилиевой саморегуляции поведения человека / В. И. Моросанова, Е. М. Коноз // Журн. прикладной психологии. – 1998. – № 5. – С. 78–91.
11. Структура мотивации учебной деятельности студентов 1 курса лечебного факультета ВГМУ [Электронный ресурс] / О. И. Гапова [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 74-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 23-24 янв. 2019 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2019. – С. 328–329. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
12. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. – Москва: Академия, 2009. – 380 с.
13. Ильин, Е. П. Психология индивидуальных различий / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург: Питер, 2004. – 700 с.
14. Сравнительная характеристика компетентности личности как структурного компонента конкурентоспособности студентов фармацевтического факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармации. – 2018. – № 3. – С. 94–101.
- RF: Izd-vo In-ta Psikhoterapii; 2002. 490 s. (In Russ.)
5. Tutushkina MK, redactor. Practical psychology for managers. Moskva, RF: Filin"; 1996. 368 s. (In Russ.)
6. Devidson R, Begli Sh. Emotional life of the brain. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2018. 256 s. (In Russ.)
7. Rezapkina GV. Selection for specialized classes. Moskva, RF: Genезis; 2006. 124 s. (In Russ.)
8. Lobanov AP. Workshop on General and Cognitive Psychology. Minsk, RB: Belarus gos ped un-t im M Tanka; 2014. 144 s. (In Russ.)
9. Raigorodskii DIa, redactor. Practical psychodiagnosics: metodiki i testy. Samara, RF: BAKhRAKh; 1998. 672 s. (In Russ.)
10. Morosanova VI, Konoz EM. Method for diagnosing stylistic self-regulation of human behavior. Zhurn prikladnoi psikhologii. 1998;(5):78–91. (In Russ.)
11. Gapova OI, Tserkovskii AL, Petrovich SA, Kas'ian OA, Vozmitel' II, Blednov AV i dr. The structure of motivation for educational activities of 1st year students of the medical faculty of VSMU [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, redactor. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]. Materialy 74-oi nauch ses VGMU; 2019 Ianv 23–24; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2019. s. 328–9. (In Russ.)
12. Luriia AR. Fundamentals of Neuropsychology. Moskva, RF: Akademiia; 2009. 380 s. (In Russ.)
13. Il'in EP. Psychology of individual differences. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2004. 700 s. (In Russ.)
14. Tserkovskii AL, Skorikova EV, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel' II, Kas'ian OA i dr. Comparative characteristics of personality competence as a structural component of the competitiveness of students of the pharmaceutical faculty of VSMU. Vestn farmatsii. 2018;(3):94–101. (In Russ.)

REFERENCES

1. Luriia RP. Communicative activity: structural components, types, levels and forms [Elektronnyi resurs]. NOVAUM.RU. 2018;(11):248–50. Rezhim dostupa: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32506049_54405038.pdf. Data dostupa: 14.09.2022. (In Russ.)
2. Khomich II. Man is a living system: est-estvennonauchnyi i filosofskii analiz. Minsk, RB: Belarus'; 1989. 272 s. (In Russ.)
3. Il'in EP. Psychology of communication and interpersonal relations. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2009. 573 s. (In Russ.)
4. Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. Socio-psychological diagnostics of the development of personality and small groups. Moskva,

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психологии и педагогики
с курсом ФПК и ПК,
тел.: +375 29 591 02 59,
Церковский А. Л.

Поступила 19.09.2022 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.

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», 3 (97), 2022

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 И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)

Подписано в печать: 30.09.2022 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,85.

Уч.-изд. л. 13,25. Тираж 100. Заказ № 767.

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

