

№2 (104)
2024

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:

Асирян 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), Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатьева Е.В.
(секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного редактора),
Кугач В.В. (***главный редактор***), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С.,
Куркин В.А. (Самара), Лапова Н.В., Моисеев Д.В. (Вышний Волочек),
Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л., Пиманов С.И., Покачайло Л.И.
(Минск), Ржеусский С.Э., Сливкин А.И. (Воронеж), Суюнов Н.Д.
(Ташкент), Тарасова Е.Н., Хишова О.М., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А.,
Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Чуканов А.Н.,
Шульмин А.В., Щупакова А.Н. (зам. главного редактора), Яковлева О.А.

Редакционный совет:

Алексеев Н.А. (Минск), Боковикова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,
Борисеевич 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), Жебентяев А.И., Иванускас 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), Шеряков А.А. (Минск), Яремчук А.А. (Минск).

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

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

- Н. В. Иванчикова, Е. А. Романенко*
**КАЧЕСТВО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В АПТЕКАХ
МОГИЛЕВСКОГО РУП «ФАРМАЦИЯ» 5**
- А. В. Иванова*
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА ООО «РУБИКОН» 11
- Н. В. Иванчикова, Е. А. Романенко, Н. А. Соловьёва*
**О КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ 17**
- М. А. Будницкий, Е. Н. Тарасова*
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ
АНТИТЕЛ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ... 22**

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

- Г. Н. Бузук*
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.
СООБЩЕНИЕ 7. НОВОЕ В ТЕХНИКЕ ИЗМЕРЕНИЙ И РАСЧЕТОВ 31**

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

- В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский*
**МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА И ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ПЕНЫ
МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА 42**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

- N. S. Oruyeva, A. M. Mammadov, R. A. Jafarova, A. H. Talybov,
S. F. Ahmedbeyeva, S. A. Muradova, E. H. Kerimli*
**ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND THEORETICAL CALCULATIONS
OF 2-(4-МЕТНОХУРФЕНИЛ)-4,5-ДИРФЕНИЛ-1-(4-(РФЕНИЛДИАЗЕНИЛ)
РФЕНИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛЕ 51**
- В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский, М. В. Яцко, Д. А. Сабирова*
**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА В ПЕНЕ МЕДИЦИНСКОЙ
КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ 60**

*Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, И. А. Колесник, Е. Н. Маргун, С. Г. Стёпин,
Г. К. Мукушева, А. Р. Жасымбекова, Н. Н. Тойгамбекова, М. С. Нурмаганбетова,
Р. Б. Сейдахметова, М. А. Федосеева, Д. Н. Симакова, В. И. Поткин*
**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТ И СРАВНЕНИЕ
ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ
РАСЧЕТОВ АВ ІNІТІО МЕТОДОМ DFT 67**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Т. Г. Адамович, Р. И. Лукашов, Д. С. Новаш
**ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО
НАЗАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ 75**

ОБЗОРЫ

Н. Д. Суюнов, Н. Э. Султанов
**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ... 82**

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

*А. Л. Церковский, С. А. Петрович, О. И. Гапова, Е. А. Скорицова,
О. А. Касьян, М. А. Дерябина, Г. Г. Синьков*
**ОСОБЕННОСТИ ТИПОВ МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ 94**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина
**СТУДЕНЧЕСКАЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ КАК
ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 99**

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 615.12:614.27(476.4)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.5>**Н. В. Иванчикова, Е. А. Романенко**

КАЧЕСТВО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В АПТЕКАХ МОГИЛЕВСКОГО РУП «ФАРМАЦИЯ»

**Могилевское торгово-производственное республиканское унитарное предприятие
«Фармация», г. Могилев, Республика Беларусь**

В статье представлены результаты анкетирования 555 посетителей аптек Могилевского РУП «Фармация» о качестве обслуживания в аптеках предприятия. Анкетирование проведено в аптеках г. Могилева, Бобруйска и 21 района Могилевской области. Более половины респондентов посещают аптеки один раз в неделю. Определены основные факторы, влияющие на выбор респондентами конкретной аптеки: близкое расположение к месту жительства, качество обслуживания, ассортимент лекарственных препаратов, удовлетворяющий потребности.

Установлено, что наиболее распространенными причинами конфликтов в аптеках являются: наличие очередей, отсутствие лекарственного препарата, отсутствие навыков у фармацевтического работника, цена и другие.

В качестве предложений по улучшению качества лекарственного обеспечения населения анкетирруемыми отмечены расширение бонусных программ, снижение цен на лекарственные препараты, увеличение количества работников аптеки в торговом зале в часы пик.

Ключевые слова: анкетирование, ассортимент лекарственных препаратов, аптека, фармацевтический работник, посетитель аптеки, лекарственный препарат, качество.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Указу Президента Республики Беларусь от 27 ноября 2023 года № 375 2024 год объявлен Годом качества [1]. Данное решение принято в целях дальнейшего повышения качества жизни белорусского народа, обеспечения конкурентоспособности национальной экономики на мировой арене, стимулирования инициативы, формирования в обществе ответственности за результаты своего труда и чувства сопричастности к будущему страны.

Лекарственное обеспечение является неотъемлемой частью медицинской помощи населению.

Важными факторами, влияющими на качество лекарственного обслуживания в аптеках, являются доступность лекарственных препаратов (ЛП), организация работы аптек, ассортиментная политика, культура и уровень обслуживания фармацевтических работников [2].

По результатам опроса Института социоло-

логии НАН Беларуси, проведенного в 4 квартале 2023 года во всех областных центрах Республики Беларусь и г. Минске, отдельных районных городах и сельских населенных пунктах (были опрошены 900 респондентов), большинство респондентов (90,2%) положительно оценили работу аптек [3].

Анкетирование о культуре и качестве обслуживания населения в аптеках Могилевского РУП «Фармация» (далее – предприятие) необходимо для оценки удовлетворенности покупателей и выявления возможных проблем в работе аптек. Понимание того, насколько население довольно работой аптек, поможет улучшить качество лекарственного обеспечения населения и выявить резервы его повышения.

Цель настоящего исследования – оценить удовлетворенность населения качеством обслуживания в аптеках предприятия. Для реализации поставленной цели необходимо было выявить проблемы, с которыми сталкиваются покупатели при посещении аптек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анкетирование населения проводили в аптеках Могилевского РУП «Фармация» в соответствии с разработанной анкетой-опросником в период февраль – март 2024 года. Анкетированием были охвачены жители г. Могилева, г. Бобруйска и 21 района: Могилевского, Бобруйского, Бельничского, Быховского, Глусского, Горецкого, Дрибинского, Кировского, Климовичского, Кличевского, Костюковичского, Краснопольского, Кричевского, Круглянского, Мстиславского, Осиповичского, Славгородского, Хотимского, Чаусского, Чериковского, Шкловского. Анкетирование проводили в 2-х формах: письменной – путем заполнения анкет-опросников на бумажных носителях в торговых залах аптек предприятия и в электронной – через ссылку и путем сканирования QR-кода.

Ссылка и QR-код для анкетирования населения были размещены на официальной странице сайта предприятия, сообщества в Telegram-канале, в социальной сети Instagram. Объявление с QR-кодом также размещалось в прикассовой зоне аптек. Оба метода анкетирования имеют свои преимущества. Анкеты на бумажных носителях удобны для некоторых покупателей, в то время как использование ссылки и QR-кода делает процесс анкетирования более доступным для широкой аудитории [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В составе Могилевского РУП «Фармация» 237 аптек, из них 82 аптеки расположены в г. Могилеве, 31 – в г. Бобруйске, 124 – в районах Могилевской области [5]. Численность аптек и количество респондентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Численность аптек Могилевского РУП «Фармация» (по состоянию на 16.02.2024) и количество респондентов

№ п/п	Районы Могилевской области	Количество аптек	Количество респондентов
1.	г. Могилев и Могилевский район	82 и 7	200
2.	г. Бобруйск и Бобруйский район	31 и 3	75
3.	Бельничский район	6	12
4.	Быховский район	7	16
5.	Глусский район	4	9
6.	Горецкий район	11	42
7.	Дрибинский район	4	9
8.	Кировский район	5	11
9.	Климовичский район	8	18
10.	Кличевский район	6	16
11.	Костюковичский район	7	13
12.	Краснопольский район	2	4
13.	Кричевский район	8	21
14.	Круглянский район	5	9
15.	Мстиславский район	8	21
16.	Осиповичский район	10	10
17.	Славгородский район	3	5
18.	Хотимский район	5	11
19.	Чаусский район	5	10
20.	Чериковский район	2	5
21.	Шкловский район	8	38
	Всего	237	555

В анкетировании приняли участие 555 респондентов. Среди проанкетированных посетителей 137 мужчин (24,7%) и 418 женщин (75,3%). Участвовали различные возрастные группы: 3 человека в возрасте до 20 лет, 71 – от 21 до 30 лет; 111 – от 31

до 40 лет; 97 – от 41 до 50 лет; 133 – от 51 до 60 лет; 140 – от 61 года и старше. Наибольшее количество опрошенных было в возрастных группах от 51 до 60 лет (24%) и от 61 и старше (25,2%) (рисунок 1).

Наибольшее количество опрошенных

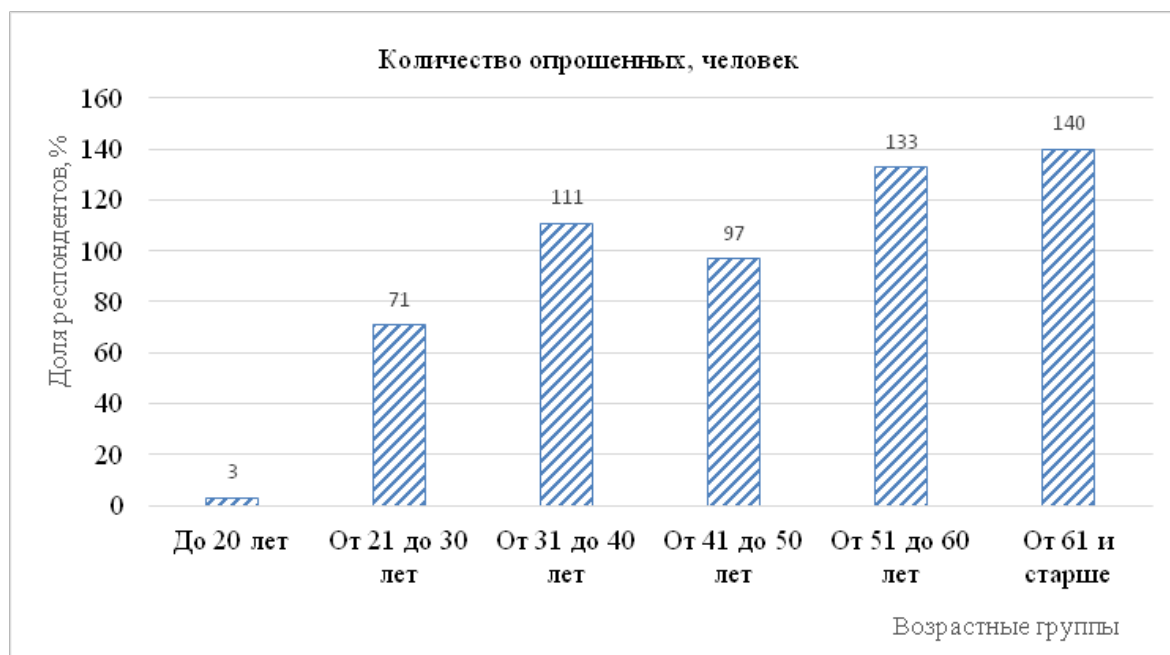


Рисунок 1. – Распределение опрошенных посетителей по возрасту

51,5% (286) пользуются услугами аптек 1 раз в неделю, 36,2% (201) – 1 раз в месяц, 12,3% (68) – реже.

87,5% (482) респондентов считают фармацевтических работников аптек Могилевского РУП «Фармация» внимательными и вежливыми, 79,1% (436) оценивают их как грамотно консультирующих, 0,7% (4) – как незаинтересованных, 0,2% (1) – как мало знающих о товарах.

По мнению опрошенных, наиболее распространенными причинами возникно-

вения конфликта в аптеке являются: наличие очереди – 53,8% (238), высокая цена ЛП – 44,8% (198), отсутствие ЛП – 18,8% (83), отсутствие навыков у фармацевтического работника – 5,7% (83). Распределение причин возникновения конфликтов в аптеке представлено на рисунке 2.

Среди опрошенных 87,4% (478) ответили, что конфликтов с фармацевтическими работниками аптек предприятия никогда не было, 10,2% (56) не помнят о подобных ситуациях, у 1,8% (10) конфлик-



Рисунок 2. – Распределение причин возникновения конфликтов в аптеке

ты случались 1 раз, у 0,5% (3) – неоднократно.

По мнению 85,3% (485) покупателей при реализации лекарственного препарата, выписанного (рекомендованного) врачом-специалистом, со стороны фармацевтических работников аптек предприятия отсутствуют критические высказывания по поводу назначения врача и предложения по иным вариантам лечения, 13,9% (76) не помнят о возникновении подобных ситуаций, у 0,7% (4) такие ситуации возникают неоднократно.

57,5% (319) респондентов считают, что возрастная категория фармацевтических работников не имеет значения при выборе лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. Для 26,3% (146) опрошенных легче общаться с работниками среднего возраста, 13,2%

(73) – с молодыми, 4% (22) обращают внимание на другие факторы, 2% (11) устраивает фармацевтический персонал старших возрастных групп.

95,6% (524) покупателей в работе аптек предприятия все устраивает, 3,6% (20) – не устраивает качество обслуживания, для 2% (11) обслуживание кажется медленным.

Среди факторов, определяющих выбор аптек, 66% (365) респондентов назвали близкое расположение аптеки к месту жительства, 55% (304) – качество обслуживания, 44,8% (248) – ассортимент ЛП, 21,9% (121) – близкое расположение аптеки в момент необходимости совершения покупки, 21,2% (117) – наличие скидок и акций, 20,3% (112) – доступные/приемлемые цены, 15,7% (87) – внутреннее оформление аптеки, 2% (11) – привлекательность вывески/наружной рекламы (рисунок 3).



Рисунок 3. – Ответы посетителей аптек на вопрос о том, что определило выбор аптеки

К факторам, обуславливающим выбор аптек Могилевского РУП «Фармация», согласно опросу посетителей, относятся: качество обслуживания – 75,7% (420 посетителей), консультирование при реализации лекарственных препаратов, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента – 57,1% (317 посетителей), оформление витрин – 35,3% (196 посетителей), внешний вид фармацевтических работников – 30,5% (169 посетителей), цена товара – 29,4% (163 посетителей).

62% (339) покупателей оценивает ра-

боту аптек Могилевского РУП «Фармация» отлично, 34,6% (189) хорошо, 3,1% (17) удовлетворительно, 0,4% (2) неудовлетворительно. Мнение покупателей о работе аптек предприятия представлено на рисунке 4.

В ходе анкетирования покупателям предлагалось внести свои предложения по организации работы аптек предприятия. Предложения покупателей по организации работы аптек и улучшению качества обслуживания населения представлены в таблице 2.



Рисунок 4. – Оценка работы аптек Могилевского РУП «Фармация» по мнению покупателей

Таблица 2. – Предложения от населения по организации работы аптек предприятия и улучшению качества лекарственного обеспечения и обслуживания населения, поступившие в ходе анкетирования

№ п/п	Вид предложения	Количество предложений, человек
1	Увеличение количества скидок и акций для покупателей, именинников, ежегодных розыгрышей и накопительных дисконтных карт	14
2	Снижение цен, недопущение роста цен	12
3	Увеличение количества работников, организация работы второй кассы	7
4	Изменение графика работы аптеки	4
5	Улучшение интерьера, ремонт в аптеке	3
6	Увеличение площади аптеки	3
7	Установление электронной очереди в аптеке	3
8	Улучшение консультирования при реализации лекарственных препаратов (умение предложить)	3
9	Увеличение доли отечественных лекарственных препаратов в ассортименте аптеки	3
10	Увеличение доли импортных лекарственных препаратов в ассортименте аптеки	2
11	Организация автостоянки либо остановки общественного транспорта возле аптеки	2

Необходимо отметить, что многие из предложений уже используются в ряде аптек предприятия и требуют развития:

- внедрение технологии электронной очереди, онлайн-заказ, резервирование товара в аптеке, дистанционная реализация товаров;

- рационализация графика работы аптек и перераспределение сотрудников в

часы пик;

- обеспечение комфортной зоны ожидания и использование мониторов в торговых залах аптек, позволяющих получить информацию и делающих время ожидания более приятным для покупателей;

- использование открытой выкладки товара в торговых залах аптек;

- размещение в торговых залах инфо-

киосков, облегчающих поиск лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анкетирование посетителей аптек предприятия показало, что, несмотря на достаточно высокую оценку их деятельности, есть направления, требующие оптимизации.

1. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на выбор аптеки, являются качество обслуживания и консультирования посетителей при реализации лекарственных препаратов, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента. Населению предоставляется все больший ассортимент товаров, увеличивается число аптек, при этом растет число потребителей и уровень их требований. Поэтому одна из важных задач предприятия – повышение компетенции специалистов, клиентоориентированности, обучение основам психологии при работе с покупателями.

2. Постоянное наличие широкого ассортимента лекарственных препаратов отечественных и зарубежных производителей, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента в аптеке играет ключевую роль в привлечении покупателей и формировании их лояльности. Расширение ассортимента товаров для здоровья и красоты, биологически активных добавок к пище, детского питания создает дополнительные привлекательные опции для покупателей.

3. Во многом решающим для привлечения покупателей в аптеки остается ценовой фактор. Предприятием проводится ряд мер по снижению цен (скидки, акции, в ряде аптек осуществляется реализация лекарственных препаратов со сниженной торговой надбавкой, действует дисконтная программа и др.).

4. Оптимизация очереди в аптеке, в том числе за счет внедрения электронной очереди, позволит сократить время ожидания и улучшить процесс обслуживания покупателей.

Без квалифицированной работы аптек невозможно оказание качественной лекарственной помощи населению. Повышение уровня работы аптек не только укрепляет репутацию аптеки и ее конкурентоспособность на рынке, но и оказывает положи-

тельное влияние на уровень медицинской помощи и здоровье населения.

SUMMARY

N. V. Ivanchikova, E. A. Romanenko
QUALITY OF PUBLIC SERVICE AT
PHARMACIES OF MOGILEV RUE
“PHARMACY”

The article presents the results of a survey of 555 visitors to pharmacies of the Mogilev RUE «Pharmacy» on the quality of service in pharmacies of the enterprise. The survey was conducted in pharmacies in Mogilev, Bobruisk and 21 districts. More than half of the respondents visit pharmacies once a week. The main factors influencing the choice of a particular pharmacy by respondents are identified: proximity to the place of residence, quality of service, range of medicines that meet the needs.

It has been established that the most common causes of conflicts in pharmacies are: queues, lack of medication, lack of skills of a pharmaceutical worker, price and others.

As suggestions for improving the quality of drug provision to the population, the respondents noted the expansion of bonus programs, lower prices for medicines, and an increase in the number of pharmacy employees in the sales area during peak hours.

Keywords: survey, a range of medicines, pharmacy, pharmacist, pharmacy customer, medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об объявлении 2024 года Годом качества [Электронный ресурс]: Указ Президента Респ. Беларусь, 27 нояб. 2023 г., № 375. – Режим доступа: https://etalonline.by/document/?regnum=p32300375&q_id=11195440/. – Дата доступа: 14.06.2024.

2. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь, 20 июля 2006 г., № 161-3 : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь, 14 окт. 2022 г., № 213-3. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=N10600161/>. – Дата доступа: 14.06.2024.

3. Мнение населения страны о работе государственных органов и организаций [Электронный ресурс] // Инстытут сацыялогіі: [сайт]. – Режим доступа: <https://socio.basnet.by/mnenie-naseleniya-strany-o-rabote-gosudarstvennyh-organov-i-organizatsij/>. – Дата доступа: 14.06.2024.

4. О дебюрократизации государственного

аппарата и повышении качества обеспечения жизнедеятельности населения [Электронный ресурс]: Директива № 2 от 27 дек. 2006 г. : в ред. Указа 23 марта 2015 г., № 135. – Режим доступа: <https://president.gov.by/ru/documents/direktiva-2-ot-27-dekabrja-2006-g-1398/>. – Дата доступа: 14.06.2024.

5. Могилевское РУП «Фармация» [Электронный ресурс]: [сайт]. – Режим доступа: <https://mogpharm.by/>. – Дата доступа: 14.06.2024.

REFERENCES

1. On the announcement of 2024 as the Year of Quality [Elektronnyi resurs]: Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 27 noiab 2023 g, № 375. Rezhim dostupa: https://etalonline.by/document/?regnum=p32300375&q_id=11195440/. Data dostupa: 14.06.2024. (In Russ.)

2. On the circulation of medicines [Elektronnyi resurs]: Zakon Resp Belarus', 20 iiulia 2006 g, № 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus', 14 okt 2022 g, № 213-Z. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161/>. Data dostupa: 14.06.2024. (In Russ.)

3. Opinion of the country's population on

the work of government bodies and organizations [Elektronnyi resurs]. Instytut satsyialogii: [sait]. Rezhim dostupa: <https://socio.bas-net.by/mnenie-naseleniya-strany-o-rabote-gosudarstvennyh-organov-i-organizatsij/>. Data dostupa: 14.06.2024. (In Russ.)

4. On de-bureaucratization of the state apparatus and improving the quality of life support for the population [Elektronnyi resurs]: Direktiva № 2 ot 27 dek 2006 g : v red Ukaza 23 marta 2015 g, № 135. Rezhim dostupa: <https://president.gov.by/ru/documents/direktiva-2-ot-27-dekabrja-2006-g-1398/>. Data dostupa: 14.06.2024. (In Russ.)

5. Mogilev RUP "Pharmacy" [Elektronnyi resurs]: [sait]. Rezhim dostupa: <https://mogpharm.by/>. Data dostupa: 14.06.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

212030, Республика Беларусь,
г. Могилёв, ул. Первомайская, 59,
Отдел фармацевтической информации
и ценообразования
Могилевского РУП «Фармация»,
тел: (0222) 76 25 11,
Иванчикова Н. В.

Поступила 21.06.2024 г.

УДК 615.014:658.6(476.5)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.11>

А. В. Иванова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА ООО «РУБИКОН»

ООО «Рубикон», г. Витебск, Республика Беларусь

Статья посвящена созданию и функционированию в ООО «Рубикон» фармацевтической системы качества (ФСК). Приводятся принцип и требования к системе в соответствии с нормативными правовыми актами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Республики Беларусь. Создание фармацевтической системы качества началось в ООО «Рубикон» на этапе проектирования производственных площадок, осуществлялось одновременно со строительством предприятия и охватывает все виды его деятельности. Действие фармацевтической системы качества распространяется на все подразделения предприятия, обеспечивающие различные стадии жизненного цикла продуктов: производство лекарственных средств для клинических исследований, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных средств. Для эффективного функционирования ФСК определены процессы и ее элементы. Для всех процессов установлены цель, входные и выходные данные, ресурсы и ответственные лица. Установлены связующие элементы и элементы управления, которые относятся ко всем процессам. Для каждого процесса приводится описание его цели, входа и выхода. Приводится схема фармацевтической системы качества ООО «Рубикон», которая демонстрирует последовательность и взаимосвязь процессов, а также их направленность на улучшение. Определены ключевой персонал и ответственность

руководства, а также элементы успешного функционирования фармацевтической системы качества.

Ключевые слова: фармацевтическая система качества, предприятие, процессный подход, руководство по качеству, ключевой персонал, ответственность руководства.

ВВЕДЕНИЕ

Общество с ограниченной ответственностью «Рубикон» работает на фармацевтическом рынке с 2010 года. Предприятие имеет лицензию на фармацевтическую деятельность Ф-719 в части работ и услуг «Промышленное производство лекарственных препаратов и их оптовая реализация».

В 2013 году предприятие получило первый сертификат соответствия требованиям надлежащей производственной практики. Сертифицированы были все имеющиеся на тот момент производственные участки (лекарственные формы – суппозитории и таблетки).

ООО «Рубикон» – это динамично развивающееся предприятие. Ориентируясь на ожидания потребителей, постоянно расширяется линейка производимых лекарственных форм и лекарственных препаратов (ЛП). Чтобы обеспечить потребности расширяющегося производства, был построен новый логистический центр площадью 2500 м²; увеличены площади производственных помещений с 200 м² до 3000 м². Площади лабораторий отдела контроля качества увеличены в 2 раза, в том числе спроектирована и оснащена лаборатория входного контроля.

В 2015 году получен сертификат соответствия требованиям надлежащей производственной практики, в том числе на вновь построенное производство, новый логистический центр и отдел контроля качества со всеми входящими в него лабораториями.

В 2020 году получен сертификат соответствия требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС.

Целью настоящей работы было продемонстрировать структуру и описать процессы фармацевтической системы качества ООО «Рубикон».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были нормативные правовые акты по созданию в про-

изводственной организации фармацевтической системы качества (ФСК), а также ФСК ООО «Рубикон». В работе использованы методы описания, анализа, синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Требования надлежащей производственной практики к фармацевтической системе качества

Требования к ФСК определены в Решении Совета ЕЭК от 03.11.2016 года № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» [1]. В Республике Беларусь в 2017 году вступил в силу ТКП 030-2017 (33050) (введен в действие постановлением Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 19.06.2017, № 64) [2]. Данный документ разработан с учетом требований вышеуказанного Решения № 77.

Кроме этого в нашей стране разработан и введен в действие ряд технических нормативных правовых актов:

ТКП 444-2017 «Производство лекарственных средств. Классификация и контроль изменений» [3];

ТКП 428-2017 «Производство лекарственных средств. Контроль качества» [4];

ТКП 095-2017 «Производство лекарственных средств. Подготовка персонала» [5];

ТКП 096-2017 «Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования» [6];

ТКП 671-2022 «Квалификация элементов холодовой цепи» [7].

Основной принцип ФСК изложен в главе 1 части I Правил надлежащей производственной практики: производитель должен производить лекарственные средства (ЛС) таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и минимизировать риск для пациентов, связанный с безопасностью, качеством и эффективностью ЛС.

Ответственность за выполнение этих требований несет высшее руководство, их

выполнение требует участия и ответственности персонала различных подразделений. Для достижения этой цели создается всесторонне разработанная и правильно функционирующая ФСК. Эта система должна быть оформлена документально, а ее эффективность – проконтролирована.

Все элементы системы должны быть укомплектованы квалифицированным персоналом, обеспечены необходимыми и надлежащими помещениями, оборудованием и техническими средствами.

В соответствии с требованиями Решения № 77, ФСК должна распространяться на все стадии жизненного цикла продуктов: производство серий для клинических испытаний, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства ЛС. Этим документом не закреплено обязательное применение ФСК для такой стадии жизненного цикла продукции, как фармацевтическая разработка.

Структура фармацевтической системы качества ООО «Рубикон»

Создание и внедрение элементов ФСК на предприятии было начато еще на этапе проектирования производственных и складских помещений и лабораторий контроля качества, выбора технологического и аналитического оборудования. Строительство предприятия также осуществлялось одновременно с созданием ФСК. Элементы ФСК были применены на этапе разработки лекарственных препаратов.

Схема фармацевтической системы качества предприятия представлена на рисунке.

Основным документом, описывающим ФСК ООО «Рубикон», является Руководство по качеству.

В ФСК предприятия применяется процессный подход, в соответствии с которым жизненный цикл ЛП разделен на процессы:

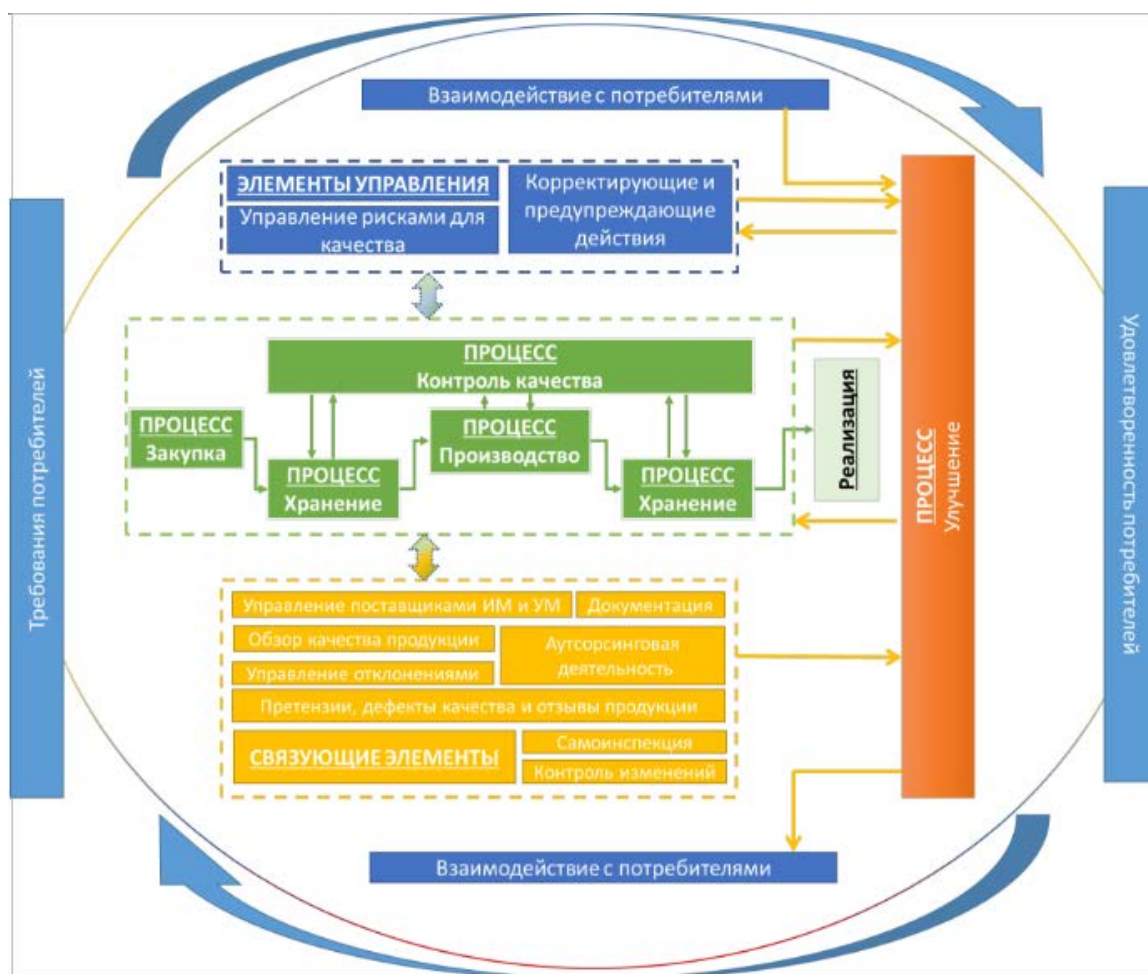


Рисунок. – Схема фармацевтической системы качества ООО «Рубикон»

- закупка;
- хранение;
- производство;
- контроль качества;
- улучшение.

Для каждого процесса определены цель, входные и выходные данные, ресурсы и ответственные лица (владельцы процессов).

Кроме того, в ФСК есть ряд элементов, которые называются связующими элементами и элементами управления. Они могут относиться к каждому процессу. В ФСК ООО «Рубикон» выделены следующие связующие элементы: документация, управление отклонениями и контроль изменений, аутсорсинговая деятельность. К элементам управления отнесены корректирующие и предупреждающие действия (САРА) и управление рисками для качества.

Следует особое внимание обратить на «ответственность руководства», прежде всего, «высшего руководства».

На предприятии определен Ключевой персонал:

- уполномоченное Лицо (УЛ). Образование, обучение и стаж работы УЛ должны соответствовать требованиям, установленным законодательством Республики Беларусь и решениями органов ЕАЭС;
- начальник производства;
- начальник отдела контроля качества (ОКК).

Так как на предприятии создан отдел обеспечения качества (ООК), главной функцией которого является внедрение, поддержание и мониторинг ФСК, то к ключевому персоналу относится и начальник ОКК, который несет ответственность за функционирование ФСК.

Руководство предприятия:

- участвует в разработке, внедрении, мониторинге и поддержании ФСК;
- проводит проверки в отношении эффективности процесса и качества продукции;
- поддерживает постоянное улучшение;
- выделяет ресурсы (человеческие, материальные, финансовые).

Описание процессов

1. Процесс «Закупка»

Цель процесса: установить порядок выбора, оценки и утверждения новых

поставщиков исходных и упаковочных материалов (ИМ и УМ), а также установить порядок приобретения ИМ и УМ с целью обеспечения процесса «Производство» ИМ и УМ требуемого качества, которые гарантируют производство качественной, эффективной и безопасной продукции.

Вход процесса: сформированный Перечень утвержденных поставщиков ИМ и УМ, данные о новых производителях, план производства на год.

Выход процесса: приобретенные от утвержденных поставщиков ИМ и УМ, обеспечение процесса «Производство» ИМ и УМ от утвержденных поставщиков в соответствии с планом производства.

2. Процесс «Хранение»

Цель процесса: организовать хранение ИМ, УМ и произведенной готовой продукции (ГП) на складе с соблюдением условий хранения, гарантирующих сохранность качества.

Вход процесса: ИМ и УМ, ГП, поступившие на склад.

Выход процесса: ИМ и УМ, пригодные к использованию в производстве, ГП, пригодная к реализации.

3. Процесс «Производство»

Цель процесса: организация производства продукции в соответствии с планом производства с соблюдением требований законодательства, надлежащей производственной практики, внутренней регламентирующей документации.

Вход процесса: план производства, задание на производство серии, ИМ и УМ, разрешенные для использования в производстве, технологическая документация, регламентирующая производственный процесс.

Выход процесса: ГП, переданная для хранения на склад и разрешенная к реализации.

4. Процесс «Контроль качества»

Цель процесса: обеспечить отбор образцов, разработку спецификаций качества и проведение контроля качества ИМ, УМ, ГП на соответствие требованиям нормативной документации, спецификаций качества, внутренней регламентирующей документации, с целью их разрешения/отклонения к дальнейшему использованию.

Вход процесса: поступившие ИМ, УМ, произведенная ГП.

Выход процесса: одобренные или отклоненные ИМ, УМ, разрешенная к реализации ГП или отклоненная ГП.

5. Процесс «Улучшение»

Цель процесса: установить порядок анализа ФСК со стороны руководства, с целью оценки ее постоянной пригодности, адекватности, результативности и эффективности, а также определения возможности улучшения и определения потребности в изменении ФСК, в том числе в политике и целях в области качества.

Вход процесса: отчет о проведении самоинспекции, результаты оценки удовлетворенности потребителей, обзоры качества продукции, работа с изменениями, претензиями, анализ функционирования ФСК со стороны руководства.

Обзоры качества. Проводятся с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, чтобы своевременно выявить какие-либо негативные тренды и установить возможность усовершенствования продукции и процессов.

Оценка удовлетворенности потребителей. Сбор данных об удовлетворенности потребителей осуществляется через штат представителей производителя ЛС, через анкетирование дистрибьюторов, через работу с претензиями.

Самоинспекции, которые проводятся с целью проверки выполнения предприятием требований надлежащей производственной практики и инспекции внешних органов. Разработка и реализация необходимых корректирующих и предупреждающих действий.

Выход процесса: отчет «Анализ функционирования ФСК со стороны руководства по итогам года» с предложениями по улучшению ФСК, доведенными до высшего руководства.

Анализ функционирования ФСК проводится на основании данных структурных подразделений, информации, содержащейся в отчетах подразделений о функционировании ФСК, и информации, представляемой руководителями подразделений для обзоров по качеству.

Обсуждение проекта документа происходит на итоговом годовом совещании. В ходе совещания принимаются решения о проведении мероприятий по дальнейшему улучшению и совершенствованию системы, предоставлению необходимых ресурсов (финансовых, материальных, трудо-

вых), при необходимости вырабатываются изменения Политики в области качества и постановка новых задач.

Таким образом, вход ФСК – определение требований потребителей (внешний контур на схеме).

Цель – удовлетворение ожиданий потребителей в обеспечении их качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами.

Реализация целей – через процессы и элементы ФСК.

Оценка результативности – через процедуру анализа функционирования ФСК, оценку удовлетворенности потребителя.

Выход ФСК – удовлетворенность ожиданий потребителей.

Для успешного функционирования ФСК необходимо:

- четкое определение целей;
- вовлеченность всего персонала (от высшего руководства до рядовых исполнителей);
- обеспечение ресурсами (человеческими, материальными, финансовыми);
- периодическая оценка результативности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ООО «Рубикон» в соответствии с требованиями надлежащих производственных практик ЕАЭС и Республики Беларусь сформирована и функционирует фармацевтическая система качества. В ФСК предприятия применяется процессный подход: для каждого процесса (закупка, хранение, производство, контроль качества, улучшение) определены цель, входные и выходные данные, ресурсы и ответственные лица. Связующими элементами, которые относятся ко всем процессам, относятся документация, управление отклонениями, контроль изменений, аутсорсинг. К элементам управления отнесены корректирующие и предупреждающие действия и управление рисками для качества. Основным документом, описывающим ФСК ООО «Рубикон», является Руководство по качеству. На предприятии определен ключевой персонал, установлена ответственность высшего руководства. Для успешного функционирования ФСК необходимо четкая постановка целей, вовлеченность всего персонала, обеспечение ресурсами и периодическая оценка системы.

SUMMARY

A. V. Ivanova

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM AT LLC "RUBIKON"

The article is devoted to the establishment and functioning of the pharmaceutical quality system at Rubicon LLC. The principle and requirements to the system are given in accordance with the regulatory legal acts of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the Republic of Belarus. The pharmaceutical quality system formation at Rubicon LLC at the design stage of industrial sites was carried out simultaneously with the enterprise construction and covers all types of its activities. The pharmaceutical quality system activity covers all the enterprise departments providing various stages of the product life cycle: medicines manufacture for clinical trials, technology transfer, industrial construction and medicines manufacture closure. For PhQS (Pharmaceutical Quality Systems) effective functioning the processes and its elements are defined. The goal, input and output data, resources and responsible staff are defined for all processes. Linking and control elements applied to all processes are established. For each process the description of its goal, input and output is given. The diagram presenting the sequence and interrelation of processes as well as their focus on improvement for the pharmaceutical quality system at Rubicon LLC is given. Core personnel and management responsibilities are identified as well as elements for successful functioning of a pharmaceutical quality system.

Keywords: pharmaceutical quality system, enterprise, process approach, quality management, core personnel, management responsibility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской эконом. комис., 3 нояб. 2016 г., № 77. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>. – Дата доступа: 04.03.2024.

2. Надлежащая производственная практика = Належная вытворчая практыка [Электронный ресурс]: ТКП 030-2017 (33050). – Введ. 19.06.2017. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2017. –

210 с. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394_325766_TKP_0302017_33050.pdf. – Дата доступа: 04.03.2024.

3. Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений: ТКП 444-2017 (33050). – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – 64 с.

4. Производство лекарственных средств. Контроль качества = Вытворчасць лекавых сродкаў. Кантроль якасці [Электронный ресурс]: ТКП 428-2017. – Введ. 15.12.2017. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа: https://gxp-academy.org/documents/authorized_person/5/3001.pdf. – Дата доступа: 04.03.2024.

5. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки персонала: ТКП 095-2017 (33050). – Введ. 15.12.2017. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – 32 с.

6. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования: ТКП 096-2017 (33050). – Введ. 15.12.2017. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – 44 с.

7. Об утверждении технических кодексов установившейся практики [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 дек. 2022 г., № 129. – Режим доступа: <https://normativka.by/lib/document/500338957>. – Дата доступа: 04.03.2024.

REFERENCES

1. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie soveta Evraziiskoi ekonom komis, 3 noiab 2016 g, № 77. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>. Data dostupa: 04.03.2024. (In Russ.)

2. Good Manufacturing Practice [Elektronnyi resurs]: ТКП 030-2017 (33050). Vved 2017 Iiun' 19. Minsk, RB: M-vo zdravoohranenija Resp Belarus'; 2017. 210 s. Rezhim dostupa: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394_325766_TKP_0302017_33050.pdf. Data dostupa: 04.03.2024. (In Russ.)

3. Manufacturing of medicinal products. Classification and control of measurements: ТКП 444-2017 (33050). Minsk, RB: M-vo zdravoohranenija Resp Belarus'. 64 s. (In Russ.)

4. Production of medicines. Quality control [Elektronnyi resurs]: ТКП 428-2017. Vved 2017 Dek 15. Minsk, RB: Departament farmacevt prom-sti M-va zdravoohranenija Resp Belarus'. Rezhim dostupa: https://gxp-academy.org/documents/authorized_person/5/3001.pdf. Data dostupa: 04.03.2024. (In Russ.)

5. Production of medicines. Personnel training procedure: ТКР 095-2017 (33050). Vved 2017 Dek 15. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'. 32 s. (In Russ.)

6. Production of medicines. Procedure for preparation of premises and equipment: ТКР 096-2017 (33050). Vved 2017 Dek 15. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'. 44 s. (In Russ.)

7. On the approval of technical codes of established practice [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 30 dek 2022 g, № 129. Rezhim dostupa: <https://normativka.by/lib/document/500338957>. Data dostupa: 04.03.2024. (In Russ.)

mativka.by/lib/document/500338957. Data dostupa: 04.03.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210002, Республика Беларусь,
г. Витебск, ул. М. Горького, 62Б,
ООО «Рубикон»,
тел: +375 (212) 36-47-77,
факс: +375 (212) 36-37-06,
email: manufacture@rubikon.by,
Иванова А.В.

Поступила 08.04.2024 г.

УДК 614.27:615.2(476.4)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.17>

Н. В. Иванчикова, Е. А. Романенко, Н. А. Соловьёва

О КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Могилевское торгово-производственное республиканское унитарное предприятие
«Фармация», г. Могилев, Республика Беларусь**

В статье представлены результаты анкетирования 376 посетителей фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП) и амбулаторий врача общей практики (АВОП), расположенных в Могилевской области.

Показано, что лекарственное обеспечение сельского населения Могилевской области осуществляется преимущественно медицинскими работниками ФАПов и АВОП. Установлено, что население обращается к медицинскому работнику чаще для приобретения лекарственных препаратов (ЛП), чем за медицинской помощью. Наиболее востребованными у сельских жителей Могилевской области являются ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, пищеварительного тракта, опорно-двигательного аппарата и органов дыхания.

В качестве предложений по улучшению лекарственного обеспечения населения Могилевской области респонденты назвали возможность оплаты покупок по безналичному расчету, расширение ассортимента ЛП и средств гигиены, обеспечение бесперебойной работы ФАПов (АВОП).

Ключевые слова: анкетирование, ассортимент лекарственных средств, посетитель, лекарственный препарат, фельдшерско-акушерский пункт, амбулатория врача общей практики.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Указу Президента Республики Беларусь от 27 ноября 2023 года № 375, 2024 год объявлен Годом качества [1]. Данное решение принято в целях дальнейшего повышения качества жизни белорусского народа, обеспечения конкурентоспособности национальной экономики на мировой арене, стимулирования инициативы, формирования в обществе ответственности за результаты своего труда и чувства сопри-

частности к будущему страны.

Согласно результатам социологического исследования об удовлетворенности пациентов системой здравоохранения, проведенного Белорусским институтом стратегических исследований (БИСИ) в формате онлайн-опроса в 2023 году (в исследовании участвовало 7780 пациентов), подавляющее число опрошенных удовлетворено наличием и доступностью лекарственных средств (ЛС) (37,1% – да, 44,1% – скорее да) [2].

Качественная лекарственная помощь должна быть достаточной, своевременной и доступной. Важными факторами, влияющими на качество лекарственного обеспечения жителей сельской местности, являются физическая доступность ЛС и наличие широкого ассортимента ЛП и других товаров аптечного ассортимента (ДТАА), позволяющих удовлетворить потребности населения [3].

Анкетирование о качестве лекарственного обеспечения жителей сельской местности Могилевской области направлено на определение удовлетворенности покупателей, выявление и решение возможных проблем в лекарственном обеспечении данной категории покупателей.

Цель настоящего исследования – оценить удовлетворенность населения по критериям доступности ЛС и наличия достаточного ассортимента ЛП, медицинских изделий (МИ) и ДТАА и использовать полученные данные для повышения качества лекарственного обеспечения жителей сельской местности Могилевской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анкетирование посетителей ФАП и АВОП Могилевской области проводили в соответствии с разработанной анкетой-опросником в период февраль – март 2024 года. Анкета содержала 12 вопросов. Анкетирование проводилось в двух формах: письменной – путем заполнения анкет-опросников на бумажных носителях посе-

тителями ФАПов и АВОП, и в электронной – через ссылку и путем сканирования QR-кода. Ссылка и QR-код для анкетирования населения были размещены на официальной странице сайта предприятия, сообщества в Telegram-канале, в социальной сети Instagram. Оба метода анкетирования имеют свои преимущества: удобство для посетителей и доступность для широкой аудитории.

Анкетированием были охвачены сельские жители 21 района Могилевской области: Могилевского, Бобруйского, Бельничского, Быховского, Глусского, Горецкого, Дрибинского, Кировского, Климовичского, Кличевского, Костюковичского, Краснопольского, Кричевского, Круглянского, Мстиславского, Осиповичского, Славгородского, Хотимского, Чаусского, Чериковского, Шкловского.

В анкетировании приняли участие 376 респондентов (86 мужчин (22,9%) и 290 женщин (77,1%), которые являются представителями различных возрастных групп: 5 человек (1,3%) в возрасте до 20 лет, 26 (6,9%) – от 21 до 30 лет; 45 (12%) – от 31 до 40 лет; 76 (20,2%) – от 41 до 50 лет; 117 (31,1%) – от 51 до 60 лет; 107 (28,5%) – от 61 года и старше. Наибольшее количество опрошенных наблюдалось в возрастных группах от 51 до 60 лет (37,1%) и от 61 года и старше (28,5%) (рисунок 1).

Среди респондентов 339 человек (90,2%) являются жителями сельских населенных пунктов, 21 (5,6%) – проживает в городе, 16 (4,3%) – проживают в сельском населенном пункте временно.

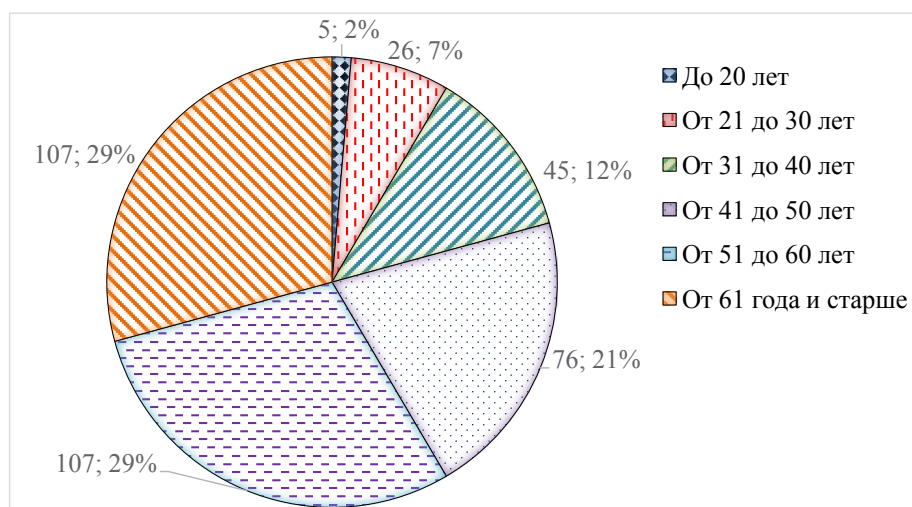


Рисунок 1. – Распределение респондентов по возрасту

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования выполнен анализ обеспеченности сельской местности Могилевской области аптеками Могилевского РУП «Фармация» и точками розничной реализации ЛП через ФАПы и АВОП.

В состав Могилевского РУП «Фармация» входит 236 аптек, из них 82 аптеки расположены в г. Могилеве, 31 – в г. Бобруйске, 124 – в районах Могилевской области [4].

Лекарственную помощь сельским

жителям оказывают только аптеки предприятия, их 38. Также реализацию лекарственных препаратов осуществляют на основании договоров подряда медицинские работники 313 организаций здравоохранения (ФАПов и АВОП) Могилевской области, расположенных в сельской местности. Всего 351 точка розничной реализации, из которых аптеки составляют 10,83%. Таким образом, основная нагрузка по лекарственному обеспечению сельского населения Могилевской области лежит на медицинских работниках ФАПов, АВОП (89,17%) (таблица 1).

Таблица 1. – Количество аптек Могилевского РУП «Фармация», адресов розничной реализации лекарственных препаратов медработниками ФАПов, АВОП Могилевской области (по состоянию на 18.05.2024)

№ п/п	Районы Могилевской области	Количество аптек/в т.ч. в сельской местности	Количество адресов розничной реализации ЛП медицинскими работниками (ФАПов, АВОП)
1.	г. Могилев, Могилевский район	82/7	35
2.	г. Бобруйск, Бобруйский район	31/3	26
3.	Бельничский район	6/1	13
4.	Быховский район	7/1	30
5.	Глусский район	4/1	10
6.	Горецкий район	10/3	14
7.	Дрибинский район	4/2	6
8.	Кировский район	5/3	14
9.	Климовичский район	8/1	17
10.	Кличевский район	6/3	14
11.	Костюковичский район	7/2	12
12.	Краснопольский район	2	9
13.	Кричевский район	8	14
14.	Круглянский район	5	10
15.	Мстиславский район	8/3	14
16.	Осиповичский район	10/3	15
17.	Славгородский район	3	11
18.	Хотимский район	5/2	7
19.	Чаусский район	5	16
20.	Чериковский район	2	10
21.	Шкловский район	8/3	16
Всего		236/38	313

На вопрос «Как часто вы пользуетесь услугами ФАПа (АВОП)?» респонденты ответили следующим образом: 209 опрошенных (55,6%) пользуются услугами 1 раз в неделю, 122 (32,4%) – 1 раз в месяц, 38 (1%) – редко, 7 (1,9%) – не пользуются услугами ФАПов, АВОП.

323 (85,9%) опрошенных предпочитают посещать ФАПы (АВОП), расположенные в населенном пункте по месту жительства, и только 53 (14,1%) чаще посещают

аптеки, расположенные в ближайшем районном центре.

По мнению опрошенных, ФАПы (АВОП) посещаются для получения медицинской помощи – 75% (282), приобретения лекарственных препаратов – 88,3% (332), покупки средств гигиены, косметических товаров – 30,6% (115). Основные цели посещения ФАПа (АВОП) представлены на рисунке 2.

Из исследования, таким образом, сле-

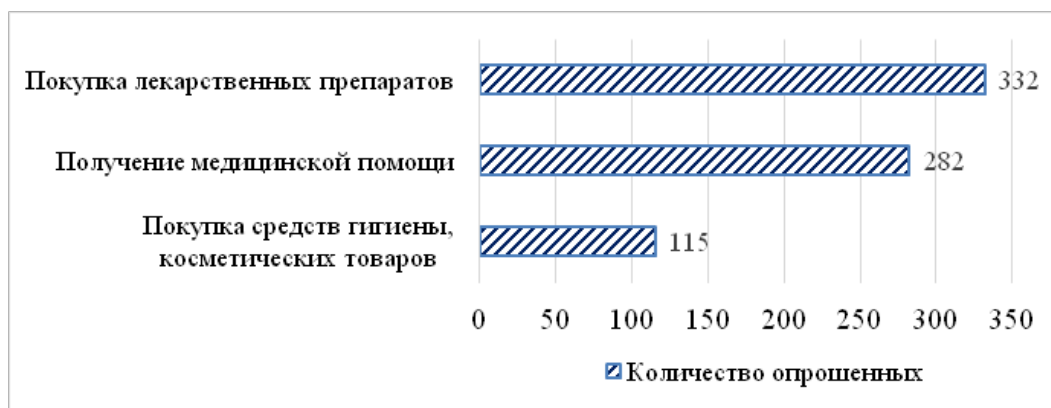


Рисунок 2. – Основные цели посещения ФАПа (АВОП)

дует, что население обращается в ФАП (АВОП) чаще с целью приобретения ЛП, чем за медицинской помощью.

375 (99,7%) опрошенных посетителей ФАПов, АВОП считают ассортимент ЛП и ДТАА на ФАПе (АВОП) достаточным. В случае отсутствия необходимого наименования ЛП медицинский работник оперативно реагирует на дефектуру и обеспечивает доставку.

Согласно данным анкетирования, чаще всего приобретаются ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний –

64,6% (243), пищеварительного тракта – 53,7% (202), опорно-двигательного аппарата – 48,7% (183), органов дыхания – 43,6% (164). Достаточно часто респонденты приобретали предметы гигиены – 37,2% (123), медицинские изделия – 26,1% (98), косметические средства – 21,3% (80), товары детского ассортимента – 78 (20,7%). Распределение групп ЛП и ДТАА по частоте приобретения жителями сельских населенных пунктов представлено на рисунке 3.

Следовательно, именно данные категории товаров всегда должны быть в assor-

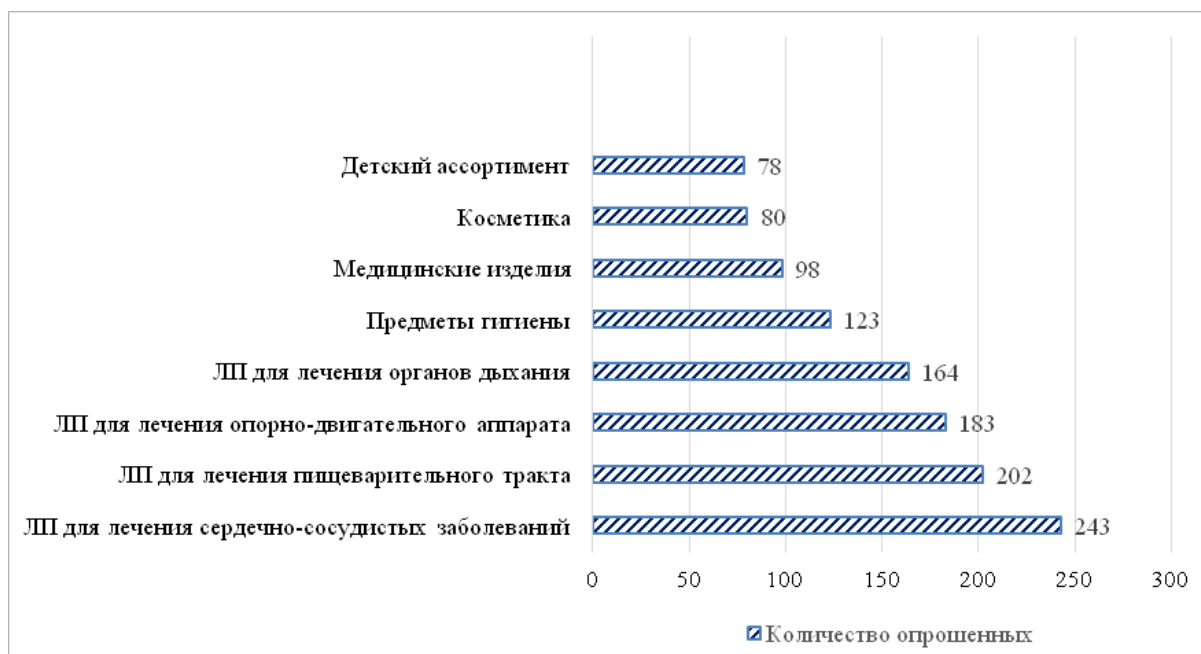


Рисунок 3. – Распределение групп лекарственных препаратов, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента по частоте приобретения жителями сельских населенных пунктов

тименте аптек, расположенных в сельской местности, и ФАПов (АВОП).

В ходе анкетирования респондентам предлагалось внести свои предложения по улучшению качества лекарственного обеспечения жителей сельских населенных пунктов. Они представлены в таблице 2.

Данные предложения, поступившие от респондентов в ходе анкетирования, бу-

дут использованы для улучшения качества лекарственного обеспечения населения. В ходе мониторинга наличия лекарственных средств в точках розничной реализации медицинскими работниками, с которыми заключены договоры подряда, проводится анализ ассортимента ЛС, МИ и ДТАА и в случае необходимости принимаются меры по его увеличению.

Таблица 2. – Предложения респондентов по улучшению качества лекарственного обеспечения населения

Предложения посетителей ФАПов, АВОП	Количество
Установить терминал для возможности оплаты за безналичный расчет	9
Установить кассовый аппарат	1
Увеличить количество ЛП (расширить ассортимент ЛП)	2
Увеличить ассортимент предметов личной гигиены	6
Обеспечить постоянную работу ФАПа	2
Увеличить количество витрин	1

Также будет проанализирован объем реализации ЛП, МИ И ДТАА ФАПами и АВОП, и с его учетом будет принято решение об установке терминалов и кассовых аппаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесперебойное обеспечение и наличие полного ассортимента ЛП играет ключевую роль в качественном лекарственном обеспечении жителей сельских населенных пунктов.

Несмотря на то что, по мнению посетителей, высказанному ими в ходе анкетирования, проведенного предприятием, уровень лекарственного обеспечения ФАПов и АВОП достаточно высокий, в отдельных населенных пунктах в ФАПах, АВОП требуется увеличение ассортимента ЛП и сопутствующих товаров.

Существующая в республике система лекарственного обеспечения сельского населения аптеками и медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов, сельских врачебных амбулаторий доказала свою состоятельность и рациональность. Одновременное оказание медицинской и лекарственной помощи сельскому населению является наглядным проявлением социальной направленности государственной политики в области здравоохранения.

SUMMARY

N. V. Ivanchikova, E. A. Romanenko,
N. A. Solovyova
ABOUT DRUG SUPPLY QUALITY
TO THE POPULATION AT RURAL
AREAS OF MOGILEV REGION

The article presents the results of a 376 customers' questionnaire at rural health posts (RHP) and the general practitioner's outpatient departments (GP outpatient departments) located in Mogilev region.

It is shown that drug provision of the rural population of Mogilev region is mainly carried out by health care professionals of RHPs and GP outpatient departments. It has been stated that the population addresses to a health care professional for purchasing drugs (D) more often than for the medical care. The most common drugs among rural residents of Mogilev region are those for the treatment of cardiovascular diseases, the gastrointestinal tract, the muscle and skeletal system and the respiratory organs.

Suggesting improvement of drug supply to the population of Mogilev region the respondents mentioned the possibility of making purchases by bank transfer; drugs and hygiene products diversification, availability of continuous service of RHPs (GP outpatient departments).

Keywords: questionnaire, range of drugs, customer, drug, a rural health post, GP outpatient department.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об объявлении 2024 года Годом качества [Электронный ресурс]: Указ Президента Респ. Беларусь, 27 нояб. 2023 г., № 375. – Режим доступа: https://etalonline.by/document/?regnum=p32300375&q_id=11195440/. – Дата доступа: 19.06.2024.

2. Результаты социологического исследования об удовлетворенности пациентов системой здравоохранения, проведенного Белорусским институтом стратегических исследований (БИСИ) в формате онлайн-опроса в 2023 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://socio.bisr.by/zdravoohranenie-v-belarusi-i-kachestvo-zhizni/>. – Дата доступа: 19.06.2024

3. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь, 20 июля 2006 г., № 161-З : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь, 14 окт. 2022 г., № 213-З [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161/>. – Дата доступа: 05.07.2024.

4. Могилевское РУП «Фармация» [Электронный ресурс]: [сайт]. – Режим доступа: <https://mogpharm.by/>. – Дата доступа: 19.06.2024.

Prezidenta Resp Belarus', 27 noiab 2023 g, № 375. Rezhim dostupa: https://etalonline.by/document/?regnum=p32300375&q_id=11195440/. Data dostupa: 19.06.2024. (In Russ.)

2. Results of a sociological study on patient satisfaction with the healthcare system, conducted by the Belarusian Institute for Strategic Studies (BISI) in the format of an online survey in 2023 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://socio.bisr.by/zdravoohranenie-v-belarusi-i-kachestvo-zhizni/>. Data dostupa: 19.06.2024. (In Russ.)

3. On the circulation of medicines [Elektronnyi resurs]: Zakon Resp Belarus', 20 iulia 2006 g, № 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus', 14 okt 2022 g, № 213-Z [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161/>. Data dostupa: 05.07.2024. (In Russ.)

4. Mogilev RUP "Pharmacy" [Elektronnyi resurs]: [sait]. Rezhim dostupa: <https://mogpharm.by/>. Data dostupa: 19.06.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

212030, Республика Беларусь,
г. Могилёв, ул. Первомайская, 59,
Отдел фармацевтической информации
и ценообразования
Могилевского РУП «Фармация»,
тел: (0222) 76 25 11,
Иванчикова Н.В.

Поступила 19.06.2024 г.

REFERENCES

1. On the announcement of 2024 as the Year of Quality [Elektronnyi resurs]: Ukaz

УДК 661.12(476)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.22>

М. А. Будницкий, Е. Н. Тарасова

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

Статья посвящена изучению ассортимента лекарственных препаратов на основе моноклональных антител. Определено, что в Республике Беларусь зарегистрировано 67 лекарственных препаратов, которые соответствуют 37 международным непатентованным наименованиям (МНН). Среди них представлены лекарственные препараты для лечения онкологических заболеваний (зарегистрированы под 18 МНН; 48,7%, включая 1 комбинированный состав), аутоиммунных заболеваний (зарегистрированы под 9 МНН; 24,3%), заболеваний глаз, крови (по 2 лекарственных препарата; по 5,4%), инфекционных, аллергических, заболеваний костей, неврологических расстройств, используемые в трансплантологии, в качестве антидота (зарегистрировано по 1 лекарственному препарату; по 2,7%).

В зависимости от способа производства в ассортименте встречаются мышинные, химерные, гуманизированные и человеческие моноклональные антитела с преобладани-

ем гуманизированных (лекарственные препараты, зарегистрированные под 21 МНН; 56,8%) и человеческих (10 МНН; 27%).

Среди лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний преобладают неконъюгированные моноклональные антитела. Конъюгированные представлены 4 лекарственными средствами, биспецифические – 1.

Выпускаются исследуемые лекарственные препараты заводами-производителями 17 стран. 6 из 67 (8,9%) были произведены в Республике Беларусь. Большинство лекарственных препаратов на основе моноклональных антител оригинальные (42; 62,7%). Все лекарственные препараты на основе моноклональных антител предназначены для парентерального применения и являются рецептурными.

Ключевые слова: лекарственные препараты, моноклональные антитела, аптека, ассортимент.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Государственной программой «Наукоемкие технологии и техника» на 2021–2025 годы, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь 23 апреля 2021 г. № 245 подпрограмма «Химические продукты и молекулярные технологии» предполагает создание моноклональных антител (МкАТ) и на их основе таргетных препаратов, которые составляют высокую конкуренцию низкомолекулярным лекарственным средствам в лечении онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [1].

В соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Беларусь МкАТ для медицинского применения – это препараты иммуноглобулина или фрагмента иммуноглобулина, например, F(ab')₂, с определенной специфичностью, выработанные одним клоном клеток. Они могут быть конъюгированы с другими веществами, включая радиоактивные метки [2].

Используют МкАТ для таргетной терапии в связи с их высокой специфичностью к определенным антигенам. МкАТ либо блокируют специфическую мишень, играющую роль в патогенезе заболевания, либо выводят или нейтрализуют патоген [3].

Цель исследования – провести анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе МкАТ, зарегистрированных в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [4], инструкции по применению (листки-вкладыши) лекарственных препаратов (ЛП). Анализ

ассортимента ЛП на основе МкАТ и систематизацию данных осуществляли по показателям: международное непатентованное наименование (МНН), код анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации [5], показания к применению, тип МкАТ, производитель, лекарственная форма. В работе использовали логико-теоретические методы исследования: контент-анализ, сравнение, группировка данных, анализ, синтез, обобщение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика моноклональных антител. Первый лекарственный препарат на основе МкАТ муромонаб был одобрен к применению US FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) в 1986 г. и представлял собой полностью мышинное антитело. Использовался для профилактики отторжения трансплантата почки. В начале 90-х годов XX века с использованием метода генной инженерии были получены химерные МкАТ (абциксимаб для профилактики ишемии миокарда) [3, 6]. В конце 90-х годов XX века разработаны рекомбинантные гуманизированные МкАТ (паливизумаб для профилактики инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синтициальным вирусом (РСВ) у детей до двух лет с высоким риском заражения РСВ). В 2000-х годах созданы полностью человеческие МкАТ (адалимумаб для лечения больных ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона) [6]. Отличаются между собой указанные типы МкАТ снижением иммуногенности от мышинных к человеческим МкАТ: мышинные > химерные > гуманизированные > человеческие.

Отличия моноклональных антител представлены в таблице 1 [3, 6–8].

ЛП на основе МкАТ представлены парентеральными лекарственными формами, так как молекулы МкАТ должны достигать цели в неизменном виде, в большой концентрации. Однако задачей разработки новых ЛП на основе МкАТ является создание пероральных лекарственных форм [3].

В 2022 году Всемирная организация здравоохранения изменила системати-

зацию моноклональных антител в АТХ-классификации. Были выделены новые группы: J06BD – Противовирусные антитела, J06BC – Антибактериальные антитела. Для моноклональных антител, не применяемых в лечении инфекционных заболеваний, и конъюгатов с лекарственными средствами – L01F. В ней, зависимости от мишени, предусмотрено восемь новых подгрупп:

L01FA – Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20);

Таблица 1. – Сравнительная характеристика типов моноклональных антител

Тип моноклонального антитела	Характеристика
В зависимости от способа производства	
Мышиные	Полностью мышинное антитело (100%).
Химерные	Константные участки мышинных антител заменены на соответствующие константные домены иммуноглобулинов человека. Содержат 30–35% белка мыши и 65–70% белка человека.
Гуманизированные	На 90–95% состоят из человеческого иммуноглобулина. Мышиными (до 10%) в них остаются только гипервариабельные участки CDR (complementary-determining regions), ответственные за связывание антитела с антигеном.
Человеческие	Полностью человеческие МкАТ (0% белка мыши).
Виды заболеваний	
Онкологические заболевания	Воздействуют на определенные белки или рецепторы опухолевых клеток, подавляя рост, стимулируя иммунные реакции или доставляя цитотоксические агенты непосредственно к опухоли.
Аутоиммунные заболевания	Могут модулировать иммунный ответ и уменьшать воспаление, связанное с состояниями при определенных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, воспалительные заболевания кишечника).
Инфекционные заболевания	Могут нейтрализовать вирусы, предотвращать их проникновение в клетки хозяина или способствовать их выведению иммунной системой (РСВ, ВИЧ, Эбола).
Неврологические расстройства	Нацелены на определенные молекулы, вовлеченные в патологию некоторых заболеваний (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, мигрень), чтобы потенциально замедлить прогрессирование заболевания или облегчить симптомы.
Аллергические заболевания	Воздействуют на молекулы, участвующие в аллергической реакции, уменьшая воспаление и облегчая симптомы (бронхиальная астма, аллергический ринит).
Глазные заболевания	Могут подавлять аномальный рост кровеносных сосудов или воспаление в глазу (возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия).
Трансплантология	Воздействуют на иммунные клетки или молекулы, участвующие в процессе отторжения трансплантированных органов.
Типы МкАТ в лечении онкологических заболеваний	
Неконъюгированные	Не модифицированы, не имеют дополнительных прикрепленных веществ; оказывают свое терапевтическое действие посредством прямого связывания со специфическими мишенями на опухолевых клетках.
Конъюгированные	Лечебный эффект обусловлен присоединенными к антителу веществами (радиоактивными частицами, цитостатиками или токсинами). Такое сопряжение позволяет осуществлять целевую доставку прикрепленного вещества непосредственно к опухолевым клеткам.
Биспецифические	Одновременно связываются с двумя различными мишенями, что позволяет перенаправить иммунные клетки на прямую атаку на опухолевые клетки, усиливая иммунный ответ против онкологического заболевания.

L01FB – Ингибиторы CD22 (кластеры дифференцировки 22);

L01FC – Ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38);

L01FD – Ингибиторы HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа);

L01FE – Ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста);

L01FF – Ингибиторы PD-1/PDL-1 (блок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1);

L01FG – Ингибиторы VEGF/VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов);

L01FX – Прочие моноклональные ан-

титела и конъюгаты антител [9].

Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в Республике Беларусь

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь по состоянию на 25.04.2024 года зарегистрировано 67 лекарственных препаратов на основе МкАТ, которые соответствуют 37 МНН (таблица 2). Все ЛП являются рецептурными. Только один ЛП, содержащий в своем составе пертузумаб и трастузумаб, является комбинированным – Фесго; остальные – монопрепараты. Большинство ЛП (62,7% или 42 наименования из 67) – оригинальные.

Таблица 2. – Ассортимент ЛП на основе моноклональных антител, Республика Беларусь, 25.04.2024

№	МНН (торговое наименование)	Группа АТХ (в соответствии с классификацией ВОЗ)	Лекарственная форма	Тип моноклонального антитела
1	2	3	4	5
B02 : Гемостатические препараты				
1	Эмицизумаб (Гемлибра)	B02BX06 Прочие гемостатические препараты для системного применения	Раствор для подкожного введения	Гуманизированное
B06 : Прочие средства, применяемые в гематологии				
2	Ланаделумаб (Такзайро)	B06AC05 Лекарственные средства для лечения наследственного ангионевротического отека	Раствор для подкожного введения	Человеческое
J06 : Иммунные сыворотки и иммуноглобулины				
3	Паливизумаб (Синагис)	J06BD01 Противовирусные моноклональные антитела	Раствор для внутримышечного введения	Гуманизированное
L01 : Противоопухолевые средства				
4	Ритуксимаб (Мабтера, Риксатон, Р-Маб, Риласт, Труксима, Реддитукс, Ритуксимаб Амринг)	L01FA01 Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Химерное
5	Бевацизумаб (Абевми, Ацеллбия, Авастин, Б-Маб, Бевацизумаб Амринг, Беваас, Авегра Биокад)	L01FG01 Ингибиторы VEGF/VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
6	Трастузумаб (Гертикад, Герзума, Т-Маб, Герцептин)	L01FD01 Ингибиторы HER2 (рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 типа)	1. Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2. Раствор для подкожного введения	Гуманизированное

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
7	Цетуксимаб (Эрбитукс)	L01FE01 Ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста)	Раствор для инфузий	Химерное
8	Атезолизумаб (Тецентрик)	L01FF05 Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
9	Пролголимаб (Пролголимаб)	L01FF08 Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Человеческое
10	Панитумумаб (Вектибикс)	L01FE02 Ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Человеческое
11	Брентуксимаб ведотин (Адцетрис)	L01FX05 Прочие моноклональные антитела и конъюгаты моноклональных антител с лекарственными средствами	Лиофилизированный порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Химерное
12	Пертузумаб (Перьета)	L01FD02 Ингибиторы HER2 (рецептора эпидермального факторароста человека 2 типа)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
13	Трастузумаб эмтанзин (Кадсила)	L01FD03 Ингибиторы HER2 (рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 типа)	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
14	Обинутузумаб (Газива)	L01FA03 Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
15	Пембролизумаб (Пемброриа)	L01FF02 Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
16	Блинатумомаб (Блинцито)	L01FX07 Прочие моноклональные антитела и конъюгаты моноклональных антител с лекарственными средствами	Лиофилизированный порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Мышиное
17	Даратумумаб (Дарзалекс)	L01FC01 Ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	1. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 2. Раствор для подкожного введения	Человеческое
18	Инотузумаб озогамицин (Биспонса)	L01FB01 Ингибиторы CD22 (кластеры дифференцировки 22)	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
19	Полатузумаб ведотин (Полайви)	L01FX14 Прочие моноклональные антитела и конъюгаты моноклональных антител с лекарственными средствами	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
20	Пертузумаб и трастузумаб (Фесго)	L01FY01 Комбинации моноклональных антител и конъюгатов моноклональных антител с лекарственными средствами	Раствор для подкожного введения	Гуманизированное
21	Офатумумаб (Бонспри)	L01FA02 Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20)	Раствор для подкожного введения	Человеческое
L04 : Иммунодепрессанты				
22	Экулизумаб (Элизария)	L04AJ01 Ингибиторы комплемента	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
23	Ведолизумаб (Энтивио)	L04AG05 Моноклональные	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
24	Окрелизумаб (Окревус)	L04AG08 Моноклональные антитела	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Гуманизированное
25	Инфликсимаб (Инфликсимаб, Ремсима)	L04AB02 Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	1. Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора 2. Порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения	Химерное
26	Адалимумаб (Хумира, Хуримоз, Далибра, Адалимаб)	L04AB04 Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	1. Раствор для инъекций 2. Раствор для подкожного введения	Человеческое
27	Базиликсимаб (Симулект)	L04AC02 Ингибиторы интерлейкина	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций/инфузий	Химерное
28	Тоцилизумаб (Актемра)	L04AC07 Ингибиторы интерлейкина	1. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 2. Раствор для подкожного введения	Гуманизированное
29	Канакинумаб (Иларис)	L04AC08 Ингибиторы интерлейкина	Раствор для подкожного введения	Человеческое
30	Секукинумаб (Козэнтикс)	L04AC10 Ингибиторы интерлейкина	1. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 2. Раствор для подкожного введения	Человеческое
31	Нетакимаб (Нетакимаб)	L04AC20 Ингибиторы интерлейкина	Раствор для подкожного введения	Гуманизированное
32	Олокизумаб (Артлегия)	L04AC23 Ингибиторы интерлейкина	Раствор для подкожного введения	Гуманизированное

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
33	Левелимаб (Илсира)	L04AC25 Ингибиторы интерлейкина	Раствор для подкожного введения	Человеческое
M05 : Средства для лечения заболеваний костей				
34	Деносумаб (Пролиа)	M05BX04 Прочие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей	Раствор для подкожного введения	Человеческое
S01 : Средства, применяемые в офтальмологии				
35	Ранибизумаб (Луцентис)	S01LA04 Препараты, препятствующие неоваскуляризации	Раствор для инъекций	Гуманизированное
36	Бролуцизумаб (Визкью)	S01LA06 Препараты, препятствующие неоваскуляризации	Раствор для внутриглазного введения	Гуманизированное
V03 : Различные лекарственные средства				
37	Идаруцизумаб (Праксбайнд)	V03AB37 Антидоты	Раствор для внутривенного введения	Гуманизированное

По применению наибольшая доля зарегистрированных лекарственных средств на основе МкАТ относится к противоопухолевым (50%): ритуксимаб, бевацизумаб, трастузумаб, цетуксимаб, атезолизумаб, пролголимаб, панитумумаб, брентуксимаб ведотин, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, обинутузумаб, пембролизумаб, блинатумомаб, даратумумаб, инотузумаб озогамин, полатузумаб ведотин, офатумумаб. Среди лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний 4 – конъюгированные, 1 – биспецифическое МкАТ.

При аутоиммунных заболеваниях используется 24,3% лекарственных препаратов МкАТ, зарегистрированных под 8 МНН: ведолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб, канакинумаб, секукинумаб, нетакимаб, олокизумаб, левилимаб.

Для лечения других патологий ассортимент лекарственных средств менее разнообразен: заболеваний глаз – 5,4% (ранибизумаб, бролуцизумаб); заболеваний крови – 5,4% (эмицизумаб, экулизумаб); инфекционных заболеваний – 2,7% (паливизумаб); аллергических заболеваний – 2,7% (ланаделумаб); заболеваниях костей – 2,7% (деносумаб); неврологических расстройств – 2,7% (окрелизумаб); используемых в трансплантологии – 2,7% (базиликсимаб); в качестве антидота – 2,7% (идаруцизумаб).

Гуманизированные и человеческие МкАТ преобладают в ассортименте (56,7% и 27% соответственно).

В перечень основных лекарственных

средств Республики Беларусь [10] включены 9 лекарственных средств на основе МкАТ: 3 – противоопухолевых (бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб); 5 – для лечения аутоиммунных заболеваний (адалимумаб, тоцилизумаб, левилимаб, секукинумаб, нетакимаб); 1 – заболеваний костей (деносумаб).

Из 67 зарегистрированных ЛП 20 (29,8%) производятся в Швейцарии; 13 (19,4%) – в Российской Федерации; 8 (11,9%) – в Германии; 6 (8,9%) – в Республике Беларусь; 3 (4,5%) – в Австрии; по 2 (по 3%) – в Нидерландах, Индии, Республике Корея, Венгрии, США; по 1 (по 1,5%) – в Аргентине, Турции, Словении, Испании, Японии, Ирландии и Италии.

Результаты анализа ассортимента лекарственных форм ЛП на основе МкАТ представлены в таблице 3. Наибольшее количество составили концентраты для приготовления раствора для инфузий – 40,91%, лиофилизаты для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий – 21,22% и растворы для подкожного введения – 21,21%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассортимент лекарственных препаратов на основе МкАТ представлен 67 торговыми наименованиями, зарегистрированными в Республике Беларусь под 36 МНН. Исследуемые ЛП предназначены для лечения различных заболеваний: онкологических (48,7%); аутоиммунных (24,3%);

Таблица 3. – Лекарственные формы ЛП на основе моноклональных антител

№	Лекарственная форма	Удельный вес, %
1	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	40,3%
2	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий	20,9%
3	Раствор для подкожного введения	22,4%
4	Раствор для инъекций	4,4%
5	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	3,0%
6	Раствор для внутримышечного введения	1,5%
7	Раствор для внутриглазного введения	1,5%
8	Раствор для внутривенного введения	1,5%
9	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	1,5%
10	Раствор для инфузий	1,5%
11	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций/инфузий	1,5%

заболеваний крови, заболеваний глаз (по 5,4%); инфекционных, аллергических, заболеваний костей, неврологических расстройств, а также для использования в трансплантологии и в качестве антидота – по 2,7%.

Наибольшую долю составляют гуманизированные (56,7%) и человеческие (27,0%) МкАТ.

Все ЛП на основе МкАТ рецептурные и предназначены для инфузионного и инъекционного применения. Только 1 ЛП является комбинированным, остальные – монопрепараты. Оригинальные ЛП (62,7% или 42 наименования из 67) преобладают над биоаналогами.

29,8% исследуемых ЛП произведены в Швейцарии, 19,4% – в Российской Федерации.

В перечень основных лекарственных средств включены 9 ЛП на основе МкАТ для лечения опухолевых, аутоиммунных заболеваний и заболеваний костей.

drugs; 5.4% each), infectious, allergic, bone diseases, neurological disorders, those used in transplantology, and as an antidote (1 drug registered; 2.7% each) among them.

Depending on the production mode the assortment includes mouse, chimeric, humanized and human monoclonal antibodies with a predominance of humanized (medicines registered under 21 INN; 56.8%) and human (10 INN; 27%) ones.

Among drugs for the treatment of oncological diseases unconjugated monoclonal antibodies predominate. Conjugated drugs are represented by 4 drugs and bispecific ones by 1.

The drugs under study are produced by manufacturing plants of 17 countries. 6 out of 67 (8.9%) were produced in the Republic of Belarus. Most drugs based on monoclonal antibodies are original ones (42; 62.7%). All drugs based on monoclonal antibodies are intended for parenteral use and are prescription drugs.

Keywords: drugs, monoclonal antibodies, pharmacy, assortment.

SUMMARY

M. A. Budnitsky, E. N. Tarasova MONOCLONAL ANTIBODY DRUGS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF BELARUS

The article is devoted to the study of the range of monoclonal antibodies drugs. It has been determined that 67 drugs which correspond to 37 international nonproprietary names (INN) are registered in the Republic of Belarus. There are drugs for the treatment of oncological diseases (registered under 18 INN; 48.7%, including 1 combined composition), autoimmune diseases (registered under 9 INN; 24.3%), eye diseases, blood (2

ЛИТЕРАТУРА

1. О Государственной программе «Научно-емкие технологии и техника» на 2021–2025 годы [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 23 апр. 2021 г., № 245 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22100245>. – Дата доступа: 25.04.2024.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : 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. Бе-

ларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1217 с.

3. Моноклональные антитела: типы, применение и препараты [Электронный ресурс] // Фармзнание: [сайт]. – 2022. – Режим доступа: <https://pharmznanie.ru/>. – Дата доступа: 25.04.2024.

4. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results. – Дата доступа: 25.04.2024.

5. International language for drug utilization research [Electronic resource]. – Mode of access: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. – Date of access: 25.04.2024.

6. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы) / Ж. И. Авдеева [и др.] // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2015. – № 1. – С. 21–35.

7. Schofield, D. Types of monoclonal antibodies [Electronic resource] / D. Schofield // Evitria: [website]. – 2022. – Mode of access: <https://www.evitria.com/journal/monoclonal-antibodies/types-monoclonal-antibodies/>. – Date of access: 25.04.2024.

8. Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь / А. М. Моисеева [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 85–92.

9. Воронина, Е. ВОЗ полностью изменила правила присвоения МНН моноклональным антителам [Электронный ресурс] / Е. Воронина // Фармацевтический вестник. – 2022. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/VOZ-polnostu-izmenila-pravila-prisvoeniya-MNN-monoklonalnym-antitelam.html>. – Дата доступа: 25.04.2024.

10. Об установлении перечня основных лекарственных средств [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65 : с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 3 июня 2024 г., № 96 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20716847>. – Дата доступа: 25.04.2024.

REFERENCES

1. On the State Program "High-Technology and Technology" for 2021–2025 [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Soveta Ministrov Resp. Belarus', 23 apr 2021 g, № 245. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22100245>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

2. Ministerstvo zdavookhraneniia

Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdavookhraneni. 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. 1217 s. (In Russ.)

3. Monoclonal antibodies: types, uses and drugs [Elektronnyi resurs]. Farmznanie: [sait]. 2022. Rezhim dostupa: <https://pharmznanie.ru/>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

4. Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdavookhraneni. State Register of Medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

5. International language for drug utilization research [Electronic resource]. Mode of access: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Date of access: 25.04.2024

6. Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Bondarev VP, Mironov AN i dr. New generation monoclonal antibody drugs (problems and prospects). BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2015;(1):21–35. (In Russ.)

7. Schofield D. Types of monoclonal antibodies [Electronic resource]. Evitria: [website]. 2022. Mode of access: <https://www.evitria.com/journal/monoclonal-antibodies/types-monoclonal-antibodies/>. Date of access: 25.04.2024

8. Moiseeva AM, Moiseev DV, Veremchuk OA, Lukashov RI, Siukhin DA. Monoclonal antibody preparations in the Republic of Belarus. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2016;15(1):85–92. (In Russ.)

9. Voronina E. WHO has completely changed the rules for assigning INNs to monoclonal antibodies [Elektronnyi resurs]. Farmatsevticheskii vestnik. 2022. Rezhim dostupa: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/VOZ-polnostu-izmenila-pravila-prisvoeniya-MNN-monoklonalnym-antitelam.html>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

10. On the establishment of a list of essential medicines [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 16 iulia 2007 g, № 65 : s izm i dop: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 3 iunია 2024 g, № 96. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20716847>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармацевтической помощи,
e-mail: tarasovaelena82@mail.ru,
Тарасова Е. Н.

Поступила 03.05.2024 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 631.413

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.31>

Г. Н. Бузук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. СООБЩЕНИЕ 7. НОВОЕ В ТЕХНИКЕ ИЗМЕРЕНИЙ И РАСЧЕТОВ

г. Витебск, Республика Беларусь

Целью настоящей работы явилась оптимизация техники измерений и расчетов удельного электрического сопротивления (УЭС) почвы при использовании квадратной установки. Установлены существенные различия в результатах определения УЭС при использовании как голых (неизолированных), так и изолированных (точечных) электродов, а также влияние глубины погружения электродов в исследуемый субстрат.

Предложен способ расчета УЭС для нулевого заглубления электродов, основанного на измерении УЭС в одной точке при 2–4 последовательных заглублениях электродов.

Показана возможность линеаризации зависимости УЭС от объемной влажности почвы путем ее обратного преобразования ($(1 - \theta$ или θ^1). Установлена тесная связь между углом наклона регрессии для θ^1 – УЭС и содержанием в почве солей (электролитов) на фоне различного влагосодержания.

Методика может использоваться для косвенной оценки трофности почв в местах произрастания или выращивания лекарственных растений.

Ключевые слова: геофизические методы, электрофизика почв, квадратная установка, электросопротивление, объемная влажность.

ВВЕДЕНИЕ

Биосинтез и накопление вторичных соединений, таких как алкалоиды, фенольные соединения и терпеноиды, обуславливающих лечебные свойства лекарственных растений, регулируется множеством факторов, в том числе трофностью почвы. Трофность почв по своей природе является комплексным фактором, который определяется содержанием в почве жизненно необходимых для роста и развития растений элементов минерального питания и их биодоступностью [1].

Оценка трофности почв методами инструментального анализа возможна, однако связана со значительными временными и материальными затратами и трудоемкостью.

Однако большинство методов почвоведения основано на анализе отобранных и высушенных образцов, что существенно меняет оценку особенностей почвы и ее свойств, так как превращает почву со свойственной ей оригинальной структурой и биотой в «порошок» и, более того, практически «убивает» содержащуюся в ней биоту [2].

В силу этого и комплексности фактора трофности для его оценки достаточно широко применяются экологические шкалы. Преимуществом экологических шкал по сравнению с инструментальными методами является возможность быстрой и комплексной оценки экологии видов без отбора образцов. Однако их использование требует хорошего знания флоры [3–10].

Другим способом оценки трофности может быть использование электрофизических методов, в основе которых лежит определение электропроводности (или электросопротивления) почвы. В настоящее время в многочисленных исследованиях доказана связь электропроводности почвы с такими ее параметрами, как концентрация катионов и ионов в почвенном растворе, емкость катионного обмена, содержание в почве органического вещества и глинистых минералов и др., связанных с трофностью [11–21].

Имеется положительный опыт использования электропроводности почв в точном земледелии [22–26].

Привлекательной стороной электрофизических методов является их неdestructивность, экспрессность, малая стоимость,

возможность проведения повторных измерений в одном и том же месте.

Для измерения электропроводности

почв в геофизике, а также в почвоведении широко применяется установка F.Wenner (рисунок 1) [27].

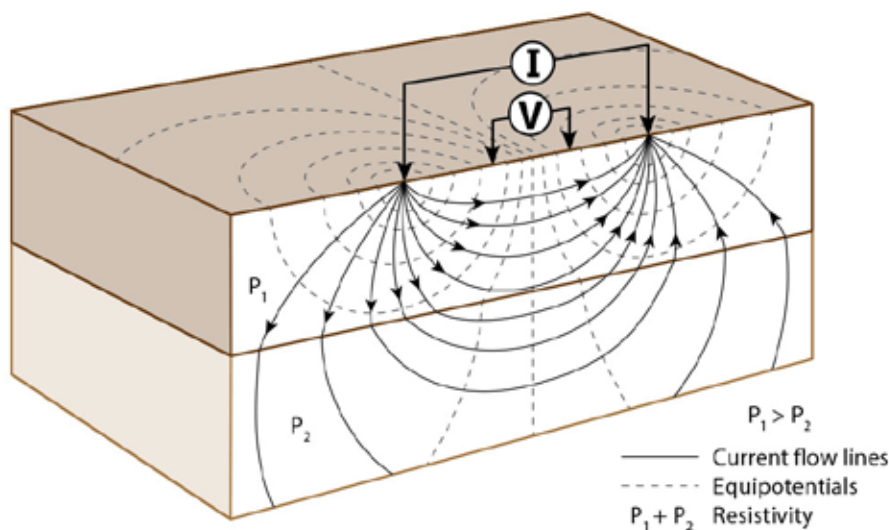


Рисунок 1. – Схема измерения электропроводности почвы четырехэлектродной установкой F. Wenner [27, 28]

В предыдущих работах нами было сконструировано устройство для измерения электропроводности (электросопротивления) почвы на основе метода F. Wenner. Были проведены многочисленные лабораторные эксперименты по изучению влияния конструкции электродов: неизолированных (голых) и изолированных (точечных), а также степени их заглубления в исследуемый субстрат (почва или почвенный экстракт) на показатели электросопротивления [29–32].

Выявленные зависимости были подтверждены в полевых опытах [33].

Проведенные опыты выявили высо-

кую вариабельность результатов измерений, которая отчасти могла быть обусловлена влиянием микро- и нанорельефа почвы. Одним из вариантов снижения влияния микро- и нанорельефа на результаты измерения УЭС может быть уменьшение размеров установки, теоретически, вплоть до точки. В дальнейшей работе нами была использована квадратная установка G. M. Habberjam (рисунок 2) [34].

Целью настоящей работы явилась оптимизация техники измерений и расчетов электрических параметров почвы при использовании квадратной установки.

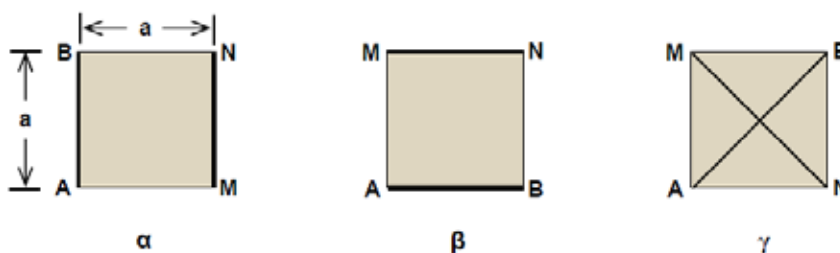


Рисунок 2. – Схема квадратной установки G. M. Habberjam

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопротивления почвы использовали 4-электродную линейную AMNB установку F.Wenner [27] и квадратную AMNB установку G. M. Habberjam [35, 36]. Расстояние

между электродами (a) составляло 20 мм для линейной установки и 15,35 мм – для квадратной установки. Общая длина электродов составляла от 90 до 130 мм, диаметр – 2–3 мм.

Для измерения электрических параметров использовалось регистрирующее

устройство, описанное в предыдущих работах [29–34], а также новое, усовершенствованное на основе *arduino Mega*, дополненное датчиками для определения объемной влажности почвы, температуры и влажности воздуха, а также освещенности.

Глубину погружения электродов в водный экстракт почвы и почвенную пасту [29–34] замеряли с помощью линейки или лазерного дальномера.

Геометрический коэффициент установки рассчитывали по формулам (1) и (2) [27, 37, 38]:

$$k1 = \frac{2 \cdot \pi \cdot a}{2 - \sqrt{2}} \quad (1)$$

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

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

Визуализацию и анализ данных осуществляли средствами *Матлаб*, включая собственное программное обеспечение на основе *Матлаб*.

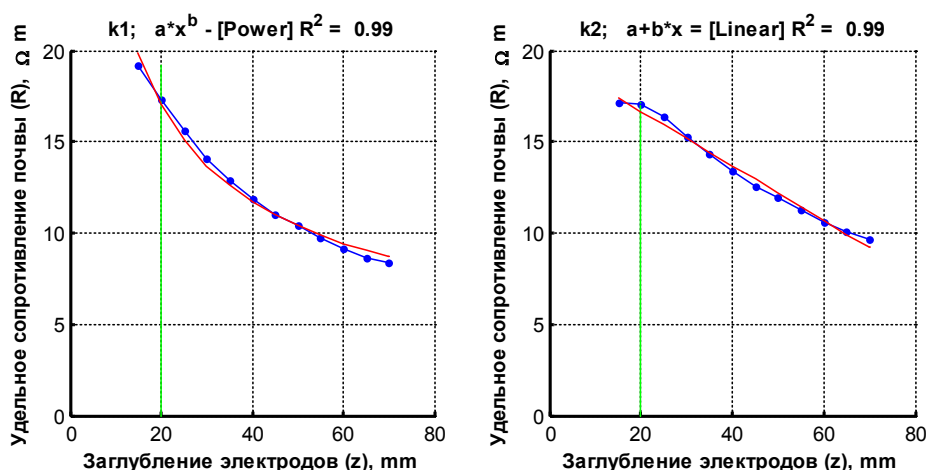
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по влиянию заглубления неизолированных электродов

в водный экстракт почвы при использовании линейной и квадратной установок представлены графически на рисунках 3 и 4. Можно видеть однотипный характер зависимостей для обеих установок: нелинейной при геометрическом коэффициенте *k1* и линейной при *k2*.

Наличие линейной зависимости между заглублением голого электрода и УЭС при использовании в расчетах геометрического коэффициента *k2* имеет принципиальное значение, так как при экстраполяции позволяет рассчитать УЭС при нулевом заглублении. Заметим, кстати, что в теории электропроводности почвы рассматривается вариант с размещением электродов исключительно на поверхности почвы. Однако на практике такое неосуществимо, так как при всех прочих условиях необходимо обеспечить хороший контакт электродов с почвой. Это возможно лишь при их заглублении на 3–5 см. Выходом из этой ситуации является получение измерений электросопротивления почвы в одной и той же точке при 2–3 различных заглублениях электродов с последующим расчетом УЭС для нулевого заглубления. Это позволяет избавиться от вариабельности УЭС, вносимой различной степенью заглубления электродов.

Аналогичные результаты были получены и в лабораторных опытах с почвой (рисунок 5). При использовании для расчетов геометрического коэффициента *k2* зависимость УЭС от заглубления электродов *z* хорошо аппроксимировалась линейной функцией $y = a + bx$.



Обозначения: вертикальная линия означает заглубление электродов, равное расстоянию между ними ($a = z$). *k1* и *k2* означает геометрический коэффициент установки, рассчитанный по формулам (1) и (2) соответственно.

Рисунок 3. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в водный экстракт почвы (линейная установка)

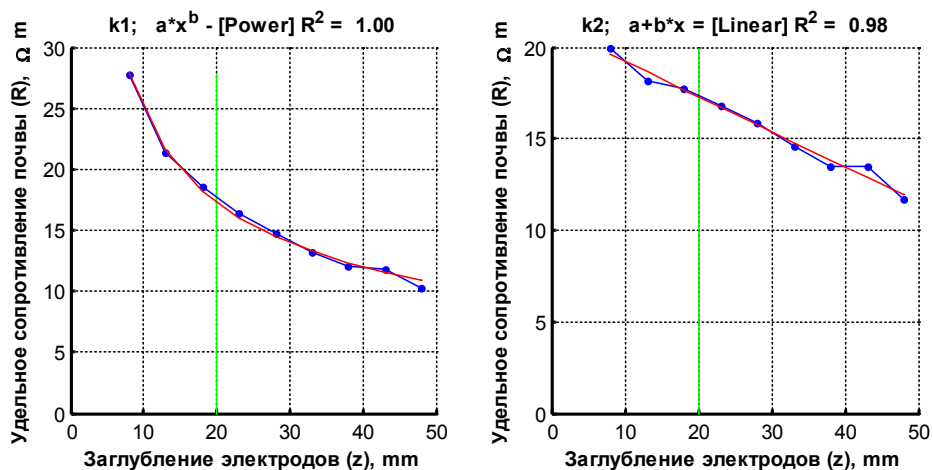


Рисунок 4. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в водный экстракт почвы (квадратная установка)

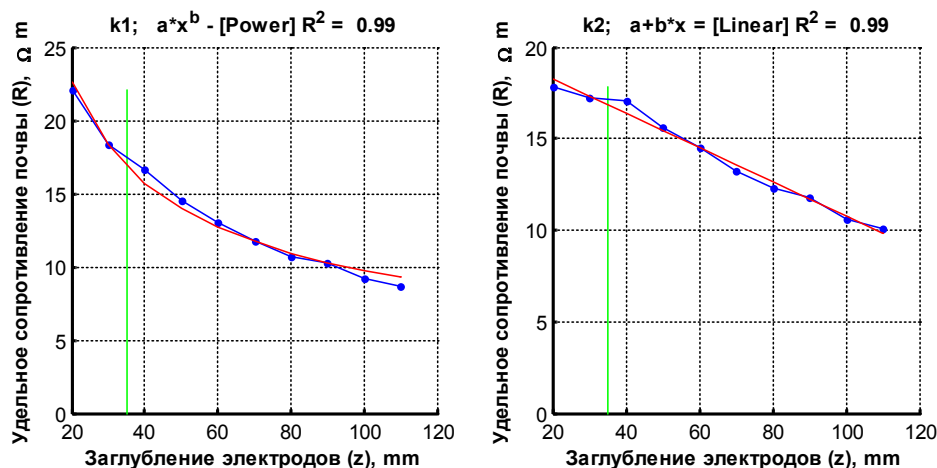


Рисунок 5. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в почву (квадратная установка)

Отрицательным моментом при определении УЭС в полевых условиях является его сильная нелинейная зависимость от

объемной влажности почвы, которая хорошо аппроксимируется степенной функцией (рисунок 6). Это значительно услож-

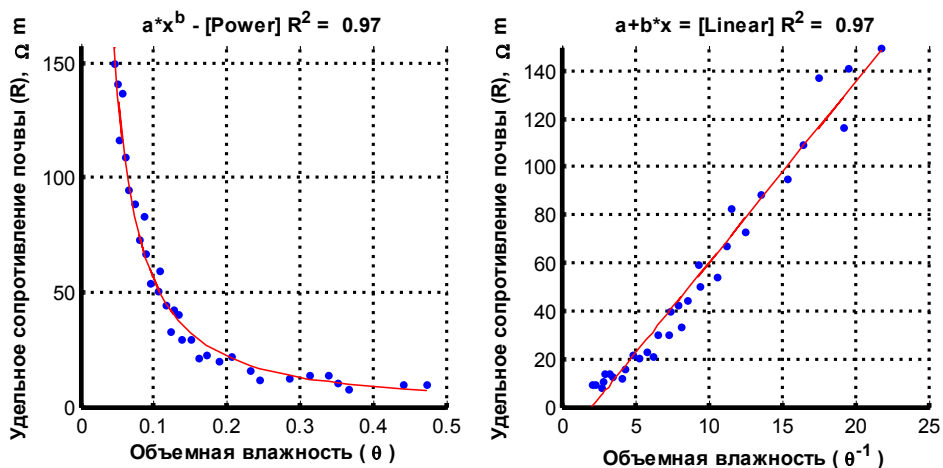


Рисунок 6. – Зависимость УЭС от объемной влажности почвы (по материалам работ [19])

няет сравнение данных, полученных в разное время, вплоть до их невозможности. Влажность почвы является высоко лабильным параметром и сильно варьирует. Нами установлено, что нелинейная зависимость УЭС от объемной влажности почвы может быть линеаризована обратным преобразованием объемной влажности ($1 - \theta$ или θ^{-1}). На практике для его расчета необходимо измерить УЭС в одном и том же месте при различной влажности почвы, например, весной, в начале и в конце лета. Объемная влажность почвы для гумидной зоны максимальна весной, после таяния снега, и минимальна в конце лета.

Для выяснения связи коэффициентов регрессии θ^{-1} – УЭС с содержанием солей использованы литературные данные по электросопротивлению почвы на фоне различных концентраций добавленных в них солей, весовой влажности и степени насыщения почвы солевыми растворами [39].

В результате проведенных расчетов обнаружена близкая к функциональной ($R^2 = 0,98-1,00$) связь между углом наклона линии регрессии и концентрацией солей в почве. Для свободного члена регрессии эта зависимость была значительно слабее и колебалась в пределах ($R^2 = 0,38-0,76$).

Таким образом, наклон линии регрессии для зависимости θ^{-1} – УЭС может служить индикатором содержания солей (электролитов) в почве, т. е. фактически трофности. Данные рассуждения подходят для гумидной зоны, в которой характерен промывной режим почв. При этом избыток солей, не

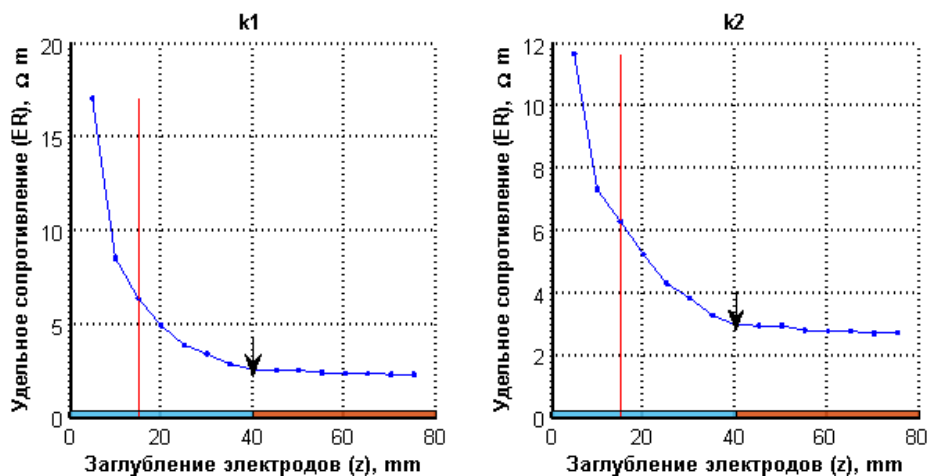
связанных поглощающим комплексом почвы, вымывается в почвенные воды и выходит из оборота. Они не подходят для других зон с непромывным, десуктивно-выпотным или выпотным режимом почв с различной степенью засоления из-за выкристаллизовывания некоторой части солей (их переходом из раствора в твердое состояние, практически не проводящее электрический ток).

Вместе с тем, обнаруженная нами линейная зависимость θ^{-1} – УЭС почвы (рисунок 6) требует дальнейшего изучения с привлечением большого объема лабораторных и полевых экспериментальных данных. Особенно это касается установления минимального градиента объемной влажности, временных рамок для его определения, а также роли биоты.

Еще одним способом оценки электропроводности почв является использование почвенных пасты и экстрактов (1:1; 1:2; 1:5) [40–45], которое связано с отбором в полевых условиях образцов и их последующем анализе в лабораторных условиях.

Нами была изучена возможность применения квадратной установки для измерения электросопротивления почвенных экстрактов без их фильтрации или центрифугирования (после отстаивания в течение суток). Особенность измерений такого рода заключается в одновременном присутствии жидкой (почвенный экстракт) и твердой фаз (собственно почва).

В экспериментах использовались как голые, так и точечные электроды. Полученные данные представлены на рисунках 7 и 8.



Обозначения: вертикальная линия означает заглубление электродов, равное расстоянию между ними ($a = z$). k1 и k2 означает геометрический коэффициент установки, рассчитанный по формулам (2) и (3) соответственно. Стрелка фиксирует место перехода водной фазы в почву.

Рисунок 7. – Зависимость УЭС от глубины погружения неизолированных электродов в двухфазную систему вода – песчаная почва (квадратная установка)

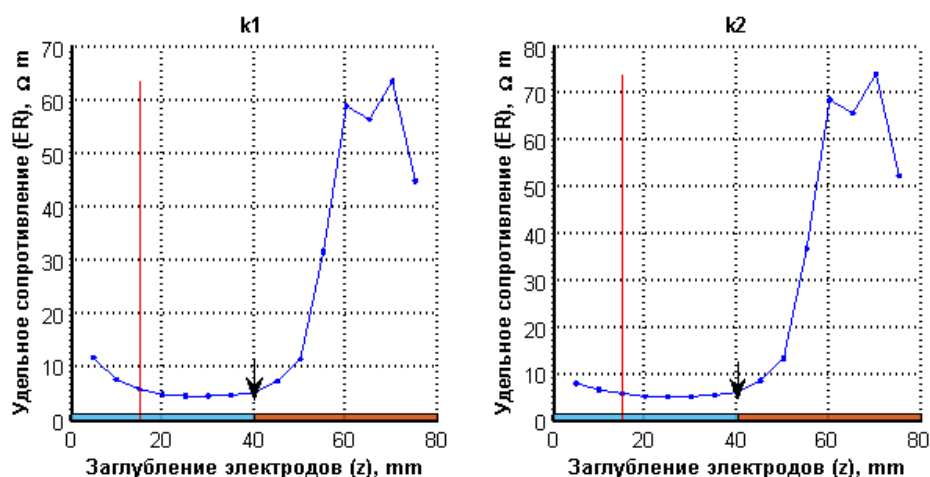


Рисунок 8. – Зависимость УЭС от глубины погружения точечных электродов в двухфазную систему вода – песчаная почва (квадратная установка)

Как можно видеть из представленных данных, при использовании голых электродов их переход (проникновение) из жидкой фазы в твердую фазу (почва) не фиксируется. Однако при использовании точечных электродов различие проявляется совершенно отчетливо. С момента вхождения электродов в почвенный слой резко увеличивается УЭС. Рекомендации, которые можно сделать из полученных результатов, заключаются в следующем.

Измерение УЭС в двухфазной системе вода – почва необходимо проводить только при использовании точечных электродов при их погружении в экстракт примерно на удвоенную величину межэлектродного расстояния (a). При этом способ расчета геометрического фактора k_1 и k_2 не является существенным. Допускаются оба варианта.

С другой стороны, квадратная установка с точечными электродами может быть полезным инструментом для изучения слоистости (микрогоризонтов) почвенного покрова. Слои (микрогоризонты) почвы с различной УЭС при постепенном вдавливании электродов в почву будут проявляться в форме пиков на графике зависимости УЭС от z (рисунок 8).

Голые электроды малочувствительны к слоистости почвы (рисунок 7) и больше подходят для оценки общей УЭС почвы в пределах глубинности установки [46, 47].

В конечном итоге методика измерения УЭС почвы с помощью квадратной установки может быть следующей. В интересующей области (пашня, луговой или лес-

ной фитоценоз) намечают точки или сеть точек. В каждой точке после удаления подстилки или лугового войлока вдавливают электроды квадратной установки на $1/3$, $1/2$, $2/3$ и полную длину электродов и определяют УЭС. Одновременно измеряют объемную влажность почвы с помощью емкостного датчика и температуру электронным термометром (для введения температурной поправки [33]). По полученным результатам измерений рассчитывают линейную регрессию ($z - \text{УЭС}$). Свободный член регрессии представляет УЭС для нулевого заглубления данной точки.

Аналогичным образом определяют УЭС в различные интервалы времени для нулевого заглубления 2–3 раза, ориентируясь на периоды с различной естественной объемной влажностью почвы, которую определяют емкостным датчиком. Снова строят линейную регрессию для θ^{-1} и УЭС нулевого заглубления. Находят свободный член и угол наклона линейной регрессии для каждой точки. Угол наклона регрессии служит индикатором содержания солей (трофности) почвы.

Оптимизация определения трофности почвы имеет важное значение, так как почвы обеспечивают механическое закрепление растений, в том числе лекарственных, обеспечивают их водоснабжение и минеральное питание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований нами проведена оптимизация техники из-

мерений электросопротивления почвы квадратной установкой, позволяющая учесть влияние степени заглубления электродов в субстрат, а также объемной влажности почвы. Методика основана на проведении повторяющихся измерений УЭС в одной точке при постепенном увеличении заглубления электродов и последующем расчете УЭС для нулевого заглубления регрессионным способом. Постепенное заглубление электродов с промежуточными измерениями за счет трения электродов о частицы почвы способствует удалению поляризационной «корки», возникающей при прохождении тока.

Для компенсации влияния влажности почвы определяют УЭС для нулевого заглубления в различное время (вегетационный сезон) на фоне естественного градиента влажности почвы. Далее регрессионным способом находят свободный член и угол наклона для зависимости θ^{-1} – УЭС. Угол наклона, как показано выше, практически функционально связан с содержанием солей (электролитов) и может служить индикатором трофности почвы. Актуальным является определение минимального временного и влажностного градиента, достаточного для определения угла наклона регрессии.

SUMMARY

G. N. Buzuk
DETERMINATION OF SOIL TROPHIC
STATE BY ELECTROPHYSICAL
METHOD. REPORT 7. NOVELTIES
IN MEASUREMENT AND
CALCULATION TECHNIQUES

The aim of this work was to optimize measurement and calculation techniques of specific electrical resistance (SER) of the soil using a square installation. Significant differences were established in the SER determination results when using both bare (uninsulated) and insulated (pointed) electrodes as well as the effect of electrode immersion depth into the substrate studied.

A method for calculating SER for zero electrode embedding was proposed based on measuring the SER at one point with 2-4 successive electrode embeddings.

Possibility of linearizing the SER dependence on soil volumetric moisture by its inverse transformation ($(1 - \theta$ or $\theta^{-1})$) was shown. Close relationship between the slope

of the regression for θ^{-1} - SER and the salt (electrolyte) content in the soil against various moisture content was established.

The methodology can be used for indirect assessment of soil trophic state in the areas of medicinal plants growth or cultivation.

Keywords: geophysical methods, soil electrophysics, square installation, electrical resistance, volumetric moisture.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветов, Н. А. Понятие трофности в связи с антропогенной эвтрофикацией верховых болот Ханты-Мансийского Приобья / Н. А. Аветов, Е. А. Шишконокова // Бюллетень Почвенного института им. В. В. Докучаева. – 2013. – № 71. – С. 36–51.
2. Поздняков, А. И. Электрические параметры почв и почвообразование / А. И. Поздняков // Почвоведение. – 2008. – № 10. – С. 1188–1197.
3. Бузук, Г. Н. 2D непараметрическая (kernel) регрессия в анализе растительных сообществ с помощью экологических шкал Н. Ellenberg / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2023. – № 3. – С. 19–30.
4. Бузук, Г. Н. Определение экологического пространства растительных сообществ методом идеального индикатора с помощью объединенных европейских экологических шкал Н. Ellenberg / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2023. – № 2. – С. 72–81.
5. Экологическая оценка кормовых угодий по растительному покрову / Л. Г. Раменский [и др.]. – Москва: Гос. изд-во сельхоз. лит-ры, 1956. – 472 с.
6. Цыганов, Д. Н. Фитоиндикация экологических режимов в подзоне хвойно-широколиственных лесов / Д. Н. Цыганов. – Москва: Наука, 1983. – 196 с.
7. Didukh, Ya. P. The ecological scales for the species of Ukrainian flora and their use in synphytoindication / Ya. P. Didukh. – Kyiv: Phytosociocentre, 2011. – 176 p.
8. Indicator values of vascular plants / Н. Ellenberg [et al.] // Indicator Values of Plants in Central Europe (German). – Göttingen: Erich Goltze, 2001. – P. 9–166.
9. Flora Indicativa: Ecological indicator Values and Biological Traits of the Flora of Swiss and the Alps / ed. E. Landolt. – Bern: Haupt, 2010. – 230 s.
10. Ellenberg type indicator values for European vascular plant species / L. Tichý [et al.] // J. of vegetation science. – 2023. – Vol. 34, N 1. – P. 1–13.
11. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. – Москва-Дмитров: Изд-во Московского гос. ун-

та, 2004. – 48 с.

12. Поздняков, А. И. Электрофизические свойства некоторых почв / А. И. Поздняков, Ч. Г. Гюлалыев. – Москва-Баку: Адильоглы, 2004. – 240 с.

13. Поздняков, А. И. Полевая электрофизика в почвоведении, мелиорации и земледелии / А. И. Поздняков, Н. Г. Ковалев, А. Д. Позднякова. – Тверь: ЧуДо, 2002. – 257 с.

14. Вадюнина, А. Ф. Методы исследования физических свойств почв / А. Ф. Вадюнина, З. А. Корчагина. – Москва: Агропромиздат, 1986. – 416 с.

15. Relationship between apparent electrical conductivity and soil physical properties in a Malaysian paddy field / A. Gholizadeh [et al.] // Archives of agronomy and soil science. – 2012. – Vol. 58, N 2. – P. 155–168.

16. Corwin, D. L. Characterizing soil spatial variability with apparent soil electrical conductivity: Part II. Case study / D. L. Corwin, S. M. Lesch // Computers and electronics in agriculture. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 135–152.

17. Lund, E. D. Practical applications of soil electrical conductivity mapping / E. D. Lund, C. D. Christy, P. E. Drummond // Precision agriculture / ed. J. V. Stafford. – Sheffield: Sheffield Academic Press, 1999. – P. 771–779.

18. 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.

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

20. Reynolds, J. M. An introduction to applied and environmental geophysics / J. M. Reynolds. – Chichester: John Wiley & Sons, 2011. – 696 p.

21. Handbook of agricultural geophysics / ed.: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2008. – 410 p.

22. Corwin, D. L. Past, present, and future trends of soil electrical conductivity measurement using geophysical methods / D. L. Corwin // Handbook of Agricultural Geophysics / ed.: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – New York: CRC Press, 2008. – P. 17–44.

23. Soil sensors and plant wearables for smart and precision agriculture / H. Yin [et al.] // Advanced materials. – 2021. – Vol. 33, N 20. – P. e2007764.

24. Monteiro, A. Precision agriculture for crop and livestock farming—Brief review / A. Monteiro, S. Santos, P. Gonçalves // Animals. – 2021. – Vol. 11, N 8. – P. 2345.

25. Heiniger, R. W. Using soil electrical conductivity to improve nutrient management / R. W. Heiniger, R. G. McBride, D. E. Clay // Agronomy. –

2003. – Vol. 95, N 3. – P. 508–519.

26. Якушев, В. В. Точное земледелие: теория и практика / В. В. Якушев. – Санкт-Петербург: Агрофизический науч.-исслед. ин-т, 2016. – 364 с.

27. 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.

28. Soil Resistivity Information and Field Testing. – Mode of access: <https://www.easypower.com/resources/article/soil-resistivity-information-and-field-testing>. – Date of access: 10.06.2024.

29. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 1. Устройство и лабораторная методика / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2021. – № 3. – С. 32–40.

30. 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.

31. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 3. Корректировка влияния влажности / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 74–84.

32. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 4. Почвенная матрица / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2022. – № 1. – С. 56–62.

33. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 5. Полевые испытания / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2022. – № 2. – С. 65–76.

34. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 6. Квадратная установка, конструкция электродов и способ расчета геометрического коэффициента / Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2022. – № 3. – С. 23–29.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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. – P. 1–12.

39. Laboratory evaluation of soil geotechnical properties via electrical conductivity / F. Zohra-Hadjadj [et al.] // Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia. – 2019. – N 90. – P. 101–112.
40. Correlation between electrical conductivity in saturated paste extracts and different diluted extracts (1/2.5, 1/5) of coarse-textured soils / D. Bakhti [et al.] // J. of agriculture and applied biology. – 2024. – Vol. 5, N 1. – P. 18–34.
41. Kargas, G. The effect of soil texture on the conversion factor of 1: 5 soil/water extract electrical conductivity (EC 1: 5) to soil saturated paste extract electrical conductivity (ECe) / G. Kargas, P. Londra, K. Sotirakoglou // Water. – 2022. – Vol. 14, N 4. – P. 642.
42. Smagin, A. EC conversion for 1: 5 extracts and standard saturated soil–water pastes in the assessment of arid land salinization: Classical methodologies revisited / A. Smagin, A. Kacimov, N. Sadovnikova // J. of the Saudi Soc. of Agr. Sciences. – 2024. – Vol. 23, N 4. – P. 277–288.
43. Spiteri, K. Estimating the electrical conductivity of a saturated soil paste extract (ECe) from 1: 1 (EC1: 1), 1: 2 (EC1: 2) and 1: 5 (EC1: 5) soil: water suspension ratios, in calcareous soils from the Mediterranean Islands of Malta / K. Spiteri, A. T. Sacco // Communications in soil science and plant analysis. – 2024. – Vol. 55, N 9. – P. 1302–1312.
44. Effects of equilibrium time on electrical conductivity measurements using soil-water extracts and soil saturated paste / B. S. Seo [et al.] // Korean j. of soil science and fertilizer. – 2021. – Vol. 54, N 2. – P. 257–263.
45. Kargas, G. Comparison of soil EC values from methods based on 1: 1 and 1: 5 soil to water ratios and ECe from saturated paste extract based method / G. Kargas, P. Londra, A. Sgoubopoulou // Water. – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 1010.
46. Edwards, L. S. A modified pseudosection for resistivity and IP / L. S. Edwards // Geophysics. – 1977. – Vol. 42, N 5. – P. 1020–1036.
47. Szalai, S. Depth of investigation and vertical resolution of surface geoelectric arrays / S. Szalai, A. Novák, L. Szarka // J. of environmental & engineering geophysics. – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 15–23.
1. Avetov NA, Shishkonakova EA. The concept of trophicity in connection with anthropogenic trophication of raised bogs of the Khan-ty-Mansiysk Ob region. Biulleten' Pochvennoy instituta im. V. V. Dokuchaeva. 2013;(71):36–51. (In Russ.)
2. Pozdniakov AI. Electrical parameters of soils and soil formation. Pochvovedenie. 2008;(10):1188–97. (In Russ.)
3. Buzuk GN. 2D nonparametric (kernel) regression in the analysis of plant communities using ecological scales H. Ellenberg. Vestn farmatsii. 2023;(3):19–30. doi: 10.52540/2074-9457.2023.3.19. (In Russ.)
4. Buzuk GN. Determination of the ecological space of plant communities by the ideal indicator method using the combined European ecological scales H. Ellenberg. Vestn farmatsii. 2023;(2):72–81. doi: 10.52540/2074-9457.2023.2.72. (In Russ.)
5. Ramenskii LG, Tsatsenkin IA, Chizhikov ON, Antipin NA. Ecological assessment of forage lands by vegetation cover. Moskva, RF: Gos izd-vo sel'khoz lit-ry; 1956. 472 s. (In Russ.)
6. Tsyganov DN. Phytoidication of ecological regimes in the subzone of coniferous-broad-leaf forests. Moskva, RF: Nauka; 1983. 196 s. (In Russ.)
7. Didukh YaP. The ecological scales for the species of Ukrainian flora and their use in synphytoindication. Kyiv, Ukraine: Phytosociocentre; 2011. 176 p. (In English)
8. Ellenberg H, Weber HE, Düll R, Wirth V, Werner W. Indicator values of vascular plants. In: Indicator Values of Plants in Central Europe (German). Göttingen, Germany: Erich Goltze; 2001. p. 9-166
9. Landolt E, editor. Flora Indicativa: Ecological indicator Values and Biological Traits of the Flora of Swiss and the Alps. Bern, Germany: Haupt; 2010. 230 s
10. Tichý L, Axmanova I, Dengler J, Guarino R, Jansen F, Midolo G et al. Ellenberg type indicator values for European vascular plant species. J Veg Sci. 2023;34(1):1–13. doi: 10.1111/jvs.13168
11. Pozdniakov AI, Pozdniakova AD. Electrophysics of soils. Moskva-Dmitrov, RF: Izd-vo Moskovskogo gos un-ta; 2004. 48 s. (In Russ.)
12. Pozdniakov AI, Giulalyev ChG. Electro-physical properties of some soils. Moskva-Baku, RF, Azerbaidzhan: Adil'ogly; 2004. 240 s. (In Russ.)
13. Pozdniakov AI, Kovalev NG, Pozdnikova AD. Field electrophysics in soil science, melioration and agriculture. Tver', RF: ChuDo; 2002. 257 s. (In Russ.)
14. Vadiunina AF, Korchagina ZA. Methods of studying the physical properties of soils. Moskva, RF: Agropromizdat; 1986. 416 s. (In Russ.)
15. Gholizadeh A, Amin MSM, Anuar AR, Wayayok A. Relationship between apparent electrical conductivity and soil physical properties in a Malaysian paddy field. Arch Agron Soil Sci. 2012;58(2):155–68. doi: 10.1080/03650340.2010.509132
16. Corwin DL, Lesch SM. Characterizing soil spatial variability with apparent soil electrical conductivity: Part II. Case study. Comput Electron Agric. 2005;46(1-3):135–52. doi: 10.1016/j.compag.2004.11.003
17. Lund ED, Christy CD, Drummond PE.

REFERENCES

Practical applications of soil electrical conductivity mapping. In: Stafford JV, editor. Precision agriculture. Sheffield, Great Britain: Sheffield Academic Press; 1999. p. 771–9

18. 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

19. Samouëlian A, Cousin I, Tabbagh A, Bruand A, Richard G. Electrical resistivity survey in soil science: a review. *Soil Tillage Res.* 2005;83(2):173–93. doi: 10.1016/j.still.2004.10.004

20. Reynolds JM. An introduction to applied and environmental geophysics. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2011. 696 s

21. Allred BJ, Daniels JJ, Ehsani MR, editors. Handbook of agricultural geophysics. Boca Raton, USA: Taylor & Francis Group; 2008. 410 s

22. 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

23. Yin H, Cao Y, Marelli B, Zeng X, Mason AJ, Cao C. Soil sensors and plant wearables for smart and precision agriculture. *Adv Mater.* 2021;33(20):e2007764. doi: 10.1002/adma.202007764

24. Monteiro A, Santos S, Gonçalves P. Precision agriculture for crop and livestock farming—Brief review. *Animals (Basel).* 2021;11(8):2345. doi: 10.3390/ani11082345

25. Heiniger RW, McBride RG, Clay DE. Using soil electrical conductivity to improve nutrient management. *Agron J.* 2003;95(3):508–19. doi: 10.2134/agronj2003.0508

26. Iakushev VV. Precision farming: theory and practice. Sankt-Peterburg, RF: Agrofizicheskii nauch-issled in-t; 2016. 364 s. (In Russ.)

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

28. Soil Resistivity Information and Field Testing. Mode of access: <https://www.easypower.com/resources/article/soil-resistivity-information-and-field-testing>. Date of access: 10.06.2024

29. 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.)

30. 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.)

31. Buzuk GN. Determination of soil trophic-

ity by electrophysical method. Message 3. Humidity correction. *Vestn farmatsii.* 2021;(4):74–84. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.74. (In Russ.)

32. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 4. Field trials. *Vestn farmatsii.* 2022;(1):56–62. doi: 10.52540/2074-9457.2022.1.56. (In Russ.)

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

34. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 6. Square installation, electrode design and method of calculating the geometric coefficient. *Vestn farmatsii.* 2022;(3):23–29. doi: 10.52540/2074-9457.2022.3.23. (In Russ.)

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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;62:1–12. doi: 10.1346/CCMN.2014.0620101

39. Zohra-Hadjadj F, Laredj N, Maliki M, Missoum H, Bendani K. Laboratory evaluation of soil geotechnical properties via electrical conductivity. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia.* 2019;(90):101–12. doi: 10.17533/udea.redin.n90a11

40. Bakhti D, Halilat MT, Khadoumi A, Oustani M, Zemour H, Belhouadjeb FA. Correlation between electrical conductivity in saturated paste extracts and different diluted extracts (1/2.5, 1/5) of coarse-textured soils. *J of agriculture and applied biology.* 2024;5(1):18–34. doi: 10.11594/jaab.05.01.02

41. Kargas G, Londra P, Sotirakoglou K. The effect of soil texture on the conversion factor of 1: 5 soil/water extract electrical conductivity (EC 1: 5) to soil saturated paste extract electrical conductivity (ECe). *Water (Basel).* 2022;14(4):642. doi: 10.3390/w14040642

42. Smagin A, Kacimov A, Sadovnikova N. EC conversion for 1: 5 extracts and standard saturated soil–water pastes in the assessment of arid land salinization: Classical methodologies revisited. *J of the saudi society of agricultural sciences.* 2024;23(4):277–88. doi: 10.1016/j.js-

sas.2023.12.005

43. Spiteri K, Sacco AT. Estimating the electrical conductivity of a saturated soil paste extract (ECe) from 1: 1 (EC1: 1), 1: 2 (EC1: 2) and 1: 5 (EC1: 5) soil: water suspension ratios, in calcareous soils from the Mediterranean Islands of Malta. *Commun Soil Sci Plant Anal.* 2024;55(9):1302–12. doi: 10.1080/00103624.2024.2304636

44. Seo BS, Lee KS, Leong YJ, Choi WJ. Effects of equilibrium time on electrical conductivity measurements using soil-water extracts and soil saturated paste. *Korean j. of soil science and fertilizer.* 2021;54(2):257–63. doi: 10.7745/KJSSF.2021.54.2.257

45. Kargas G, Londra P, Sgoubopoulou A. Comparison of soil EC values from methods based on 1: 1 and 1: 5 soil to water ratios and ECe from

saturated paste extract based method. *Water (Basel).* 2020;12(4):1010. doi: 10.3390/w12041010

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

47. 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

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 17.06.2024 г.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.451.3:661.862]:616-005.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.42>**В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский**

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА И ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ПЕНЫ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА

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

Одним из этапов трансфера технологий из лабораторных условий в промышленное производство является масштабирование технологии и изготовление опытно-промышленных серий. В предыдущих исследованиях нами была разработана пена медицинской на основе алюминия хлорида, применяющаяся для остановки паренхиматозных кровотечений. Целью данной работы было адаптировать технологию получения пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида к условиям промышленного производства, определить критические точки данного процесса, а также заложить на хранение образцы опытно-промышленной серии для определения стабильности и сроков годности лекарственного препарата. В ходе исследования были внесены изменения в технологию производства лекарственного препарата, исходя из аппаратных возможностей ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», на базе которого были наработаны 3 опытно-промышленные серии пены медицинской. Анализ полученных опытно-промышленных серий показал, что перенос технологии производства лекарственного препарата из лабораторных условий в промышленное производство не повлиял на качество лекарственного препарата, все показатели спецификации находились в пределах своих критериев приемлемости. Также были определены критические точки производственного процесса: режим работы мешалки, растворение алюминия хлорида и растворение полисорбата-80, фасовка лекарственного препарата. Установлено, что стерилизация не оказывает влияния на качество пены медицинской кровоостанавливающего действия. Определено, что по прошествии 3 месяцев долгосрочного испытания все показатели качества лекарственного препарата находились в пределах установленных критериев приемлемости, значимых изменений в образцах не обнаружено. Долгосрочное определение стабильности лекарственного препарата продолжается.

Ключевые слова: алюминия хлорид, пена медицинская, гемостатические лекарственные препараты, контроль качества, стабильность, опытно-промышленная серия, масштабирование производства, критические точки.

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологий представляет собой промежуточный этап между процессами создания инновации и ее реализации, внедрения в производство. Он может происходить как на уровне одного предприятия в рамках взаимодействия «лаборатория – производственный участок» или «производственный участок 1 – производственный участок 2», так и осуществляться между несколькими организациями, в

том числе на условиях коммерциализации [1, 2].

Масштабирование производства лекарственных препаратов, под которым понимают увеличение объема производства единиц продукции при переходе с лабораторных условий к промышленным, является одной из стадий трансфера технологий. При его выполнении происходит изготовление минимум 3 опытно-промышленных серий, по которым как определяют критические параметры и оценивают успеш-

ность данного процесса, так и проводят испытания стабильности для нового лекарственного препарата [1–4]. Учитывая, что лекарственный препарат является специфичным продуктом, изменение качества которого может повлечь изменение его эффективности и безопасности, согласно ТКП 022-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство» в процессе масштабирования должно быть доказано соответствие всех его показателей спецификации своим критериям приемлемости [5].

В более ранних исследованиях нами был разработан эффективный гемостатический лекарственный препарат для применения в условиях повреждения паренхиматозных органов в виде пены медицинской, действующим веществом которой являлся алюминия хлорид [6, 7]. Целью данной работы было адаптировать технологию получения пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида к условиям промышленного производства, определить критические точки данного процесса, а также заложить на хранение образцы опытно-промышленной серии для определения стабильности и сроков годности лекарственного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для масштабирования производства и исследования стабильности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида (далее – пены медицинской) были изготовлены 3 опытно-промышленные серии данного лекарственного препарата (10524; 20524; 30524) на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Объем каждой серии составил 2400 мл (60 флаконов). При трансфере технологий определяли необходимые изменения в технологическом процессе производства опытно-промышленной серии пены медицинской в сравнении с технологическим процессом изготовления лабораторной серии лекарственного препарата с учетом производственных мощностей предприятия. Эффективность масштабирования оценивали путем контроля качества полученной продукции в соответствии с разработанной

спецификацией и сравнения с образцами лабораторной серии.

В ходе наработки образцов оценивали время растворения алюминия хлорида, глицерина, полисорбата-20 и полисорбата-80 в воде для инъекций, влияние скорости вращения мешалки на технологический процесс производства лекарственного препарата. Для изучения влияния термической стерилизации на показатели качества пены медицинской после стадии фасовки отбирали образцы лекарственного препарата и сравнивали результаты их анализа с результатами анализа образцов после стерилизации.

Для изготовления опытно-промышленной серии использовали весы лабораторные Radwag WLC, мешалку магнитную C-MAG HS 7 IKA, установку для фильтрации Millipore, фильтры из стекловолокна диаметром 142 мм с размерами пор 1,0 мкм, машину полуавтомат для розлива жидкостей MXR0P, полуавтомат закаточный M3-400E3, стерилизатор паровой DMG-600.

После изготовления опытно-промышленных серий для изучения стабильности пены медицинской образцы хранили в помещении с контролируемой температурой при 25 °С для контроля качества согласно Требованиям к исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза [8].

Для оценки степени влияния изменения технологии производства лекарственного препарата в процессе трансфера на базе химико-фармацевтической лаборатории учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» изготовлены 3 лабораторных серии пены медицинской объемом 200 мл каждая. В воде очищенной комнатной температуры растворяли алюминия хлорид гексагидрат с использованием ультразвуковой установки. Полученный раствор процеживали через ватный тампон и добавляли вспомогательные вещества. Далее изготовленную серию дозировали по 40 мл при помощи мерного цилиндра в пластмассовые флаконы-диспенсеры, маркировали.

Для оценки эффективности масштабирования производства и изучения стабильности образцы пены медицинской проверяли по следующим показателям специ-

фикации: «Описание», «Подлинность», «Количественное определение», «рН».

Показатель «Описание» оценивали визуально. Пена медицинская во флаконе должна представлять собой прозрачный бесцветный раствор без запаха. После выдавливания из насадки лекарственный препарат приобретает вид белой мелкоячейистой пены без запаха.

Подлинность оценивали по специфическим реакциям с гидроксидом натрия и ализарином. При добавлении по каплям раствора *натрия гидроксида разведенного Р* должен образовываться гелеобразный белый осадок, растворяющийся при дальнейшем прибавлении раствора. При добавлении к полученному раствору раствора *аммония хлорида Р* вновь должен образовываться гелеобразный белый осадок. В результате реакции с ализарином фильтровальная бумага, смоченная каплей пены медицинской, должна приобретать пурпурно-красную окраску [9, 10].

Количественное определение алюминия хлорида в пене медицинской проводили спектрофотометрической методикой по реакции с ксиленоловым оранжевым.

Допустимый предел содержания равен 9,5–10,5 г алюминия хлорида в 100 мл лекарственного препарата.

Показатель рН пены медицинской измеряли на рН-метре. Полученные значения не должны выходить за пределы диапазона 2,5–3,0.

Обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При планировании трансфера технологий в процесс производства пены медицинской были внесены изменения с учетом возможностей ГУ РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий (таблица 1). Растворение алюминия хлорида в ходе изготовления опытно-промышленной серии вели с помощью магнитной мешалки в предварительно нагретой до 50 °С воде для инъекций без использования ультразвука. Изменен порядок внесения вспомогательных веществ в раствор: растворение полисорбатов и глицерина проводили перед фильтрованием, для которого, в отличие от технологии производства лабораторной се-

Таблица 1. – Изменения в технологическом процессе при масштабировании производства пены медицинской

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная серия
Взвешивание фармацевтических субстанций, отмеривание растворителя	Из расчета объема одной серии, равного 200 мл	Из расчета объема одной серии, равного 2400 мл
Растворение алюминия хлорида	В ультразвуковой бане, в воде очищенной	С помощью мешалки, при температуре воды для инъекций 50 °С
Растворение вспомогательных веществ	После стадии процеживания	После растворения алюминия хлорида
Процеживание	Через ватный тампон после растворения алюминия хлорида гексагидрата, до внесения полисорбатов и глицерина	Стадия отсутствует
Фильтрование	Стадия отсутствует	После растворения алюминия хлорида и всех вспомогательных веществ через мембранный фильтр
Дозирование	Мерным цилиндром	С помощью машины-полуавтомата для розлива жидкостей MXR0P
Упаковка	Пластмассовый флакон, вакуумный диспенсер	Стеклоянные флаконы, резиновые пробки. Обкатка алюминиевыми колпачками на полуавтомате закаточном МЗ-400ЕЗ
Стерилизация	Стадия отсутствует	Стерилизатор паровой DMG-600, режим 120 °С и 1,1 МПа в течение 20 мин

рии, использовали мембранные фильтры с размером пор 1 нм. Дозирование профильтрованной пены медицинской проводили с помощью машины-полуавтомата для розлива жидкостей MXR0P в стеклянные флаконы, которые закрывали резиновыми пробками и обкатывали алюминиевыми колпачками на полуавтомате закаточном МЗ-400ЕЗ. В технологический процесс добавили стадию стерилизации, необходимую для лекарственных препаратов, используемых в хирургической практике.

В ходе масштабирования производства пены медицинской изучено влияние скорости вращения мешалки на технологический процесс производства лекарственного препарата. Установлено, что при скорости вращения мешалки 100 оборотов в минуту при добавлении полисорбатов пена на поверхности раствора не образуется. При увеличении скорости вращения до 200 оборотов в минуту запускается процесс пенообразования, затрудняющий впоследствии стадии фильтрования и дозирования.

Несмотря на то, что алюминия хлорид гексагидрат относится к очень легко растворимым в воде веществам, определено, что для его полного перехода в раствор необходимо не менее 5 минут в режиме работы мешалки 100 оборотов в минуту при поддержании температуры раствора 50 °С. Другой критической точкой при изготовлении пены медицинской на этом этапе является время растворения полисорбата-80: для получения прозрачного однородного раствора лекарственного препарата после добавления данного пенообразователя необходимо перемешивать раствор не менее 20 минут.

В результате масштабирования производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида определена следующая технология получения опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В технологическую емкость отмеривают воду для инъекций, доводят ее температуру до 50 °С и включают смеситель в режим 100 оборотов в минуту. На электронных весах отвешивают алюминия хлорид гексагидрат и растворяют его в течение 5–7 минут, контролируя наличия кристаллов вещества. После полного растворения фармацевтической субстанции на электронных весах отвешивают глицерин, полисорбат-20 и

добавляют в технологическую емкость. Перемешивание продолжают в течение 2 минут. Полученный раствор контролируют по показателям однородность и наличие механических включений. Затем на электронных весах отвешивают полисорбат-80 и переносят его в технологическую емкость, перемешивают в течение 20–25 минут до полного растворения вещества. Процесс перемешивания останавливают после того, как раствор лекарственного препарата станет визуально прозрачным, без механических включений (твердых частиц, капель полисорбатов). Далее полученный раствор пены медицинской фильтруют через фильтр с размером пор 1,0 мкм и дозируют в стеклянные флаконы, избегая попадания образованной после фильтрования пены в дозирующее устройство, закрывают резиновыми пробками и обкатывают алюминиевыми колпачками. Стерилизацию проводят в автоклаве в режиме 120 °С и 1,1 МПа в течение 20 мин. После остывания флаконы этикетировуют.

Технологическая схема производства пены медицинской показана на рисунке 1.

Для технологического процесса изготовления пены медицинской были определены следующие критические точки. На стадии ТП-1.1 по истечении обозначенного выше времени для растворения алюминия хлорида необходимо оценивать прозрачность раствора и отсутствие включений кристаллов вещества. То же самое касается и стадии ТП-1.3 – необходим контроль отсутствия капель нерастворившегося полисорбата-80. На стадии ТП-1.3 после добавления в раствор полисорбата-20 и глицерина необходимо отслеживать скорость вращения мешалки во избежание образования пены на поверхности раствора, которая может затруднить последующую стадию ТП-1.4 Фильтрование раствора. Так как при фильтровании нельзя исключить частичного перехода раствора в пену, стадия ТП-2 Фасовка пены медицинской должна сопровождаться техническим контролем – не должно происходить захвата пены на поверхности профильтрованного раствора в дозирующий аппарат.

Для изучения влияния изменения технологии производства пены медицинской в ходе трансфера было проведено сравнение результатов контроля качества лабораторных и опытно-промышленных серий (таблица 2).

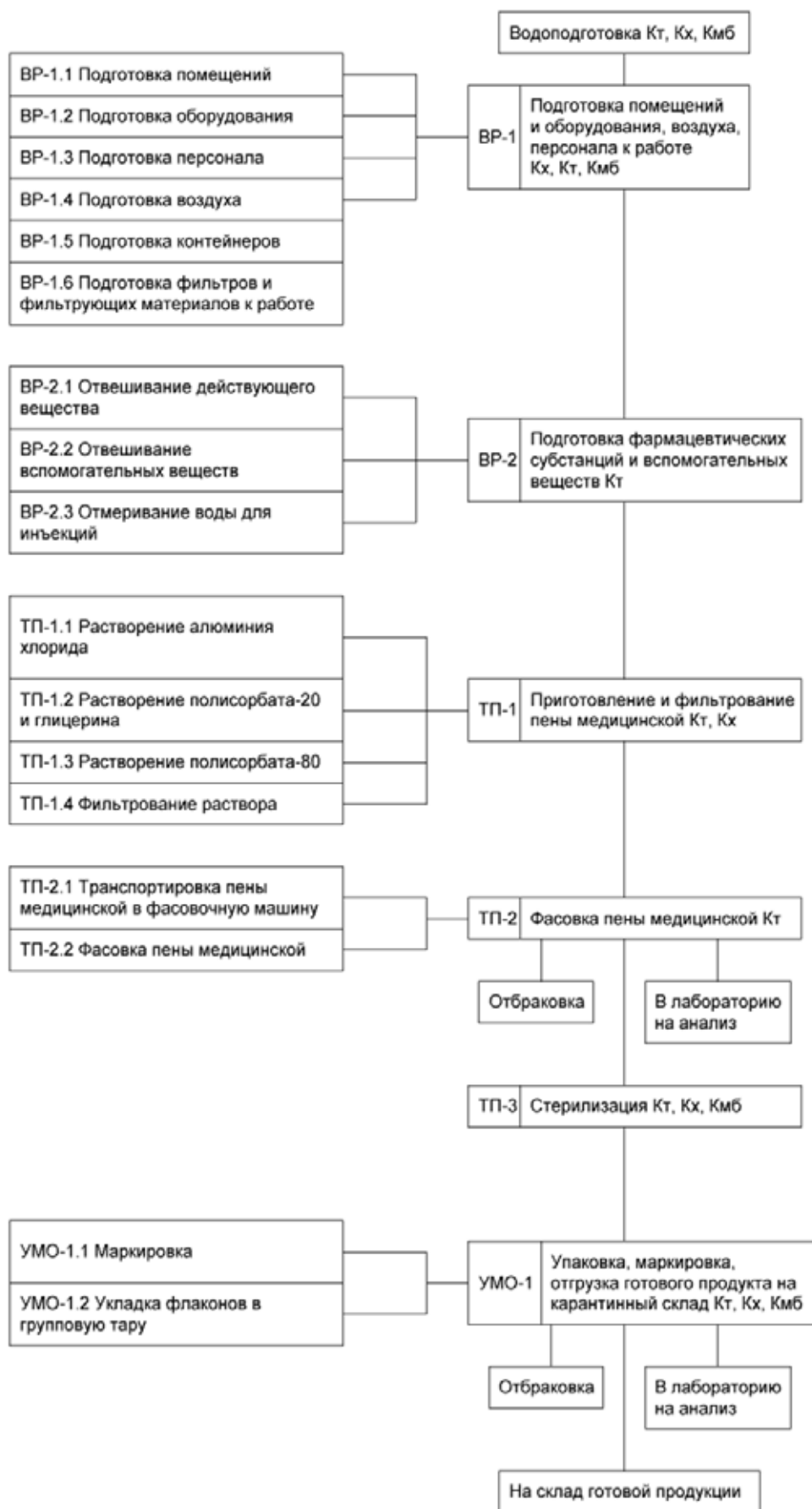


Рисунок 1. – Технологическая схема производства пены медицинской

Таблица 2. – Результаты оценки качества лабораторных и опытно-промышленных серий пены медицинской

Контролируемый показатель	Лабораторные серии			Опытно-промышленные серии		
	1	2	3	10524	20524	30524
Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,51±0,01	9,52±0,02	9,52±0,02	9,74±0,06	9,76±0,09	9,78±0,27
pH	2,63	2,63	2,62	2,61	2,62	2,64
Описание	+	+	+	+	+	+
Подлинность	+	+	+	+	+	+

Сравнение опытно-промышленных и лабораторных серий раствора пены медицинской выявило, что все показатели качества соответствуют критериям приемлемости, указанным в спецификации, и статистически значимо не различаются ($p < 0,05$). При сравнении по показателям качества пены медицинской без стерили-

зации и со стерилизацией отклонений от допустимых пределов выявлено не было, статистически значимых различий определено также не было ($p < 0,05$). Результаты анализа показаны в таблице 3.

Результаты контроля качества пены медицинской в долгосрочном испытании в течение 3 месяцев показаны в таблице 4.

Таблица 3. – Результаты оценки качества пены медицинской без стерилизации и со стерилизацией

Контролируемый показатель	Серия пены медицинской	
	Без стерилизации (10524)	Со стерилизацией (10524)
Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,65 ± 0,1	9,74 ± 0,06
pH	2,65	2,61
Описание	+	+
Подлинность	+	+

Таблица 4. – Результаты оценки качества пены медицинской в долгосрочном испытании

№ серии	Контролируемый показатель	0	3 месяца
10524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,74 ± 0,06	9,83 ± 0,22
	pH	2,61	2,59
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+
20524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,76 ± 0,09	10,23 ± 0,16
	pH	2,62	2,64
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+
30524	Среднее количество алюминия хлорида, г в 100 мл раствора (n = 2)	9,78 ± 0,27	9,99 ± 0,46
	pH	2,64	2,67
	Описание	+	+
	Подлинность	+	+

Установлено, что через 3 месяца хранения пены медицинской при температуре 25 °С все показатели качества находятся в пределах установленных критериев и значимые изменения отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе масштабирования производства пены медицинской были внесены изменения в технологический процесс, исходя из

аппаратных возможностей РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, на стадиях взвешивания фармацевтических субстанций, отмеривания растворителя, растворения алюминия хлорида и вспомогательных веществ, фильтрования, дозирования, упаковки, стерилизации. Адаптирована технология получения пены медицинской в условиях промышленного производства, разработана технологическая схема ее производства, получены 3 опытно-промышленные серии, образцы которых соответствуют критериям приемлемости, указанным в спецификации, и статистически значимо не отличаются от образцов лабораторных серий. Кроме того, определены критические точки производственного процесса: режим работы магнитной мешалки (необходим контроль для избежания пенообразования на поверхности раствора), растворение алюминия хлорида и растворение полисорбата-80 (продолжительные процессы, по истечении времени которых необходимо определять отсутствие в растворе частиц веществ), фасовка (технический контроль во избежание захвата пены на поверхности профильтрованного раствора).

В результате проделанной работы по изучению условий производства пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида было определено, что действующее и вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, необходимо растворять в воде для инъекций при температуре 50 °С и скорости вращения мешалки 100 оборотов в минуту. Такой режим перемешивания позволяет избежать повышенного пенообразования, негативно влияющего на процессы фильтрования и дозирования. Для растворения алюминия хлорида, содержащегося в лекарственном препарате в относительно большом количестве, в заданном режиме необходимо 5–7 мин, для полисорбата-20 и глицерина – 1–2 мин, для полисорбата-80 – 20–25 мин. Также установлено, что стерилизация, необходимая для применения пены медицинской при паренхиматозных кровотечениях, не влияет на качество лекарственного препарата – все показатели после нее соответствуют критериям приемлемости и значимо не отличаются от не простерилизованных образцов.

В долгосрочном исследовании в пер-

вой точке контроля (3 месяца) изменений внешнего вида пены медицинской обнаружено не было. В отношении показателей качества «Подлинность», «Количественное определение», «рН» были также получены удовлетворительные результаты. Долгосрочное исследование стабильности на данный момент продолжается.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzhessky
MANUFACTURE SCALING
AND STABILITY EVALUATION
OF MEDICATED HEMOSTATIC FOAM
BASED ON ALUMINUM CHLORIDE

One of the technology transfer stages from laboratory conditions to industrial manufacture is technology scaling and pilot batches manufacture. In the previous studies, we developed medicated foam based on aluminum chloride used to stop parenchymatous bleedings. The purpose of this work was to adapt the technology for medicated foam with hemostatic action based on aluminum chloride to the conditions of industrial manufacture, determine the critical points of this process as well as include for storage the samples from a pilot batch to evaluate the stability and expiration dates of the drug. In the course of the study, we made changes to the drug production technology based on the equipment capabilities of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology", on the basis of which 3 pilot batches of medicated foam were developed. Analysis of the obtained pilot batches showed that the transfer of the drug production technology from laboratory conditions to industrial manufacture did not affect the quality of the drug, all specification indicators were within their acceptance criteria. Critical points of the manufacture process were also determined: magnetic stirrer operation mode, aluminum chloride and polysorbate-80 dissolution and drug packaging. It was found that sterilization does not effect the quality of medicated hemostatic foam. It was determined that after 3 months of long-term testing, all drug quality indicators were within the established acceptance criteria, no significant changes were found in the samples. Long-term determination of drug stability is ongoing.

Keywords: aluminum chloride, medicated

foam, hemostatic drugs, quality control, stability, pilot series, manufacture scaling, critical points.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий / А. В. Басевич [и др.] // *Формулы фармации*. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 18–30.

2. Береговых, В. В. Перенос технологии при создании производства лекарственного препарата / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – Т. 68, № 12. – С. 49–57.

3. Дыханов, А. А. Методологические аспекты трансфера технологий жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов / А. А. Дыханов // *Современная медицина*. – 2016. – № 2. – С. 7–9.

4. Waghmare, Y. S. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review / Y. S. Waghmare, S. P. Mahaparale // *World j. of pharmaceutical research*. – 2017. – Vol. 6, N 9. – P. 310–329.

5. Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство : ТКП 022-2012 (02041). – Введ. 01.03.13. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 53 с.

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

7. Оценка специфической активности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида / В. А. Молоток [и др.] // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 63–68.

8. Требования к исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Коллегии Евразийской экономич. комис., 30 июня 2020 г., № 86 // ЭТАЛОН: информ.-поисковая система. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN6920180510.pdf>. – Дата доступа: 25.04.2024.

9. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : 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 здраво-

охранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1217 с.

10. Молоток, В. А. Разработка и валидация методик подтверждения подлинности катиона алюминия в пене медицинской [Электронный ресурс] / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // *Студенческая медицинская наука XXI века: XXIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 26-27 окт. 2023 г.* / ред. совет: А. В. Кузьменкова, Д. А. Мычко. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2023. – С. 290–294. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

REFERENCES

1. Basevich AV, Dziuba AS, Kaukhova IE, Tret'iakova AE, Sakharov VA. Original algorithm of actions in preparation of a new drug by a drug manufacturer. Stage 2: Technology transfer. *Formuly farmatsii*. 2021;3(1):18–30. doi: 10.17816/phf48535. (In Russ.)

2. Beregovykh VV, Spitskii OR. Transfer of technology in the creation of production of a medicinal product. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(12):49–57. doi: 10.15690/vramn.v68i12.860. (In Russ.)

3. Dykhanov AA. Methodological aspects of technology transfer of vital and essential drugs. *Sovremennai meditsina*. 2016;(2):7–9. (In Russ.)

4. WaghmareYS, Mahaparale SP. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *World J Pharm Res*. 2017;6(9):310–29. doi: 10.20959/wjpr20179-9271

5. Production of medicines. Procedure for development and launching of medicines into production : ТКП 022-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Минск: М-во zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 53 s. (In Russ.)

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

7. Molotok VA, Chernykh TF, Rzhеusskii SE, Kuz'mich AA, Nebyshinets DS. Evaluation of the specific activity of medical hemostatic foam based on aluminum chloride. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2024;23(3):63–8. doi: 10.22263/2312-4156.2024.3.63. (In Russ.)

8. Requirements for the study of stability of pharmaceutical substances and medicinal products of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonomich komis, 30 iunია 2020 g, № 86. ETALON: inform-poiskovaia sistema. Rezhim dostupa: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN6920180510.pdf>. Data dostupa: 25.04.2024. (In Russ.)

9. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v

zdravookhraneniі. 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. 1217 s. (In Russ.)

10. Molotok VA, Rzheusskii SE. Development and validation of methods for confirming the authenticity of aluminum cation in medical foam [Elektronnyi resurs]. V: Kuz'menkova AV, Mychko DA, redaktsionnyi sovet. Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka [CD-ROM]: XXIII Mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; 2023 Okt 26-27. Vitebsk,

RB: Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2023. s. 290–4. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

*210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики фармации,
тел. +375333104731,
e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com,
Молоток В.А.*

Поступила 01.04.2024 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC547.781.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.51>

N. S. Orujova¹, A. M. Mammadov^{1,2}, R. A. Jafarova¹, A. H. Talybov¹,
S. F. Ahmadbayova¹, S. A. Muradova³, E. H. Kerimli⁴

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND THEORETICAL CALCULATIONS OF 2-(4-METHOXYPHENYL)-4,5-DIPHENYL-1-(4-(PHENYLDIAZENYL) PHENYL)-1H-IMIDAZOLE

¹Academician Y.H. Mammadaliyev Institute of Petrochemical Processes of the Ministry
of Science and Education of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

²Department of Chemical Engineering, Khazar University, Baku, Azerbaijan

³Department of Medical Microbiology and Immunology,
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

⁴Department of Pharmacognosy, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

In this work 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole was synthesized using a single-step method under microwave conditions with the presence and absence of a catalyst. The structure of the synthesized compound was analyzed and confirmed using ¹H, ¹³C NMR and IR spectroscopy methods. Ionic liquid catalysts (1,4 dimethylpiperazine dihydrosulfate, N-methylpyrrolidone perchlorate, 1-butyl-3-methylimidazolehydrosulfate) were used in the process of synthesis, comparison of their effect on the reaction was made. The structure of the synthesized compound has been analyzed using ¹H, ¹³C NMR and IR spectroscopy methods. Theoretical calculations of compounds have been made using the density functional theory (DFT/B3LYP) method with the basis set 6-31G(d,p). The geometry of the structure was optimized, bond lengths and angle degrees were set, important quantum-chemical parameters such as HOMO, LUMO orbitals, reactivity, stability, electrophilicity, electronegativity, chemical softness and chemical hardness were calculated. It was determined that the compound has high stability ($\Delta E = 2.662$ eV) and high biological activity ($\omega = 5.670$ eV). The sample effect regarding Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacillus anthracoides bacteria and Candida albicans fungus was studied.

Keywords: Imidazole, synthesis, microwave, ionic liquid catalysts, antimicrobial activity, theoretical calculations, stability.

INTRODUCTION

Imidazoles are considered to be very rich substances chemically because they have a unique nucleus. These compounds act as catalysts in enzymatic processes in living organisms. The imidazole ring is included in many synthetic bioactive molecules as well as many natural compounds. Thus, histidine, histamine, purine, biotin, vit-B12 and other compounds contain an imidazole ring. The most common of these compounds is histidine. It is an important part of hemoglobin, proteins and enzymes composition [1].

Due to their high biological activity, imidazole derivatives readily bind to a wide range of enzymes and receptors through weak interactions. This property increases

its biological and pharmacological effect. The imidazole ring is present in several pharmacologically important drug molecules such as metronidazole, pretomanid, ketoconazole, tipifarnib, megazol, mafimidone, losartan, etc., which are considered the most important and famous drugs in pharmacology. Many imidazoles are widely used in medicine due to their pharmacophore properties with improved potency, efficacy and less toxicity [2]. Biologically active imidazoles are widely used in pharmacology due to its antibacterial, antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory, antiparasitic, anti-tuberculosis, anti-fungal, anti-depressant, anti-malarial, anti-cancer, anti-tumor, anti-Alzheimer, anti-thyroid properties [3–9].

Imidazoles are used as kinase inhibitors [10], plant growth regulators [11], flame retardants [12]. Imidazoles are also known to be used as luminophores in LED industry and defectoscopy [13, 14], as ionic liquids in green chemistry and organometallic catalysis [15], and as ligands in coordination chemistry [16]. One of the broadest fields of imidazoles use is their application as a corrosion inhibitor in industry [17–19].

Such a wide range of applications increases the interest in imidazole synthesis. Researchers have developed effective, simple and “green reactions” in this field [20–22]. One of the most modern approaches in the synthesis of imidazole is the use of ionic liquid catalysts. The advantage of this method is that the reaction occurs in one step and in a short period of time, the yield is high, the catalysts can be reused and they can be easily separated from the reaction products by dissolving in water [23–25].

Synthesis of imidazoles under microwave conditions is of particular importance due to its environmental friendliness. On the other hand, although the reaction time under microwave conditions is shorter than that of catalytic reactions, the yield of reaction products is less compared to the yield of catalytic reactions. Recently, the “microwave and catalyst” synergism has been effectively used to boost the synthesis of chemical compounds' economic and environmental efficiency [26].

Quantum-chemical calculations, which are relevant in modern times, allow predicting a number of properties of chemical substances in advance without carrying out practical experiments. These properties include the spatial structure of matter, stability, electrophilicity index, electronegativity, electron affinity, etc. In addition, bond lengths, bond angle degrees, bond twist degrees, atomic charges, etc., can be calculated in the optimized structure of matter using computer programs [27, 28].

Imidazoles with antimicrobial properties are widely used in pharmacology. In the presented study, the antimicrobial activity of the compound against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus anthracoides* bacteria and *Candida albicans* fungus was studied.

MATERIALS AND METHODS

Reagents and solvents were purchased from Aldrich. ¹H-, ¹³C-, NMR spectra of the synthesized compound were recorded on a BRUKER-Fourier (300 MHz) spectrometer at 20 °C, tetramethylsilane (TMS) was used as an internal standard, and DMSO was used as a solvent. The IR spectrum was taken in the wavelength range of 600-4000 cm⁻¹ on the spectrometer “LUMOS FT-IR Microscope” (BRUKER Company of Germany). Elemental analysis was studied on the “TRUSPEC MICRO” device manufactured by the “LECO” company. The melting temperature was measured on a DSK-Q-20 device.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The presented imidazole compound was synthesized under 4 different conditions – under microwave conditions in the absence of a catalyst and in the presence of 3 different ionic liquid catalysts. 4 mmol each of benzyl, 4-methoxybenzaldehyde, p-aminoazobenzene, ammonium acetate, and 30 ml of ethanol are taken as reagents and are used as a solvent. The reaction mixture was irradiated in a 300W microwave oven at the boiling temperature of ethanol (figure 1). The reaction proceeds according to the following scheme.

To compare the conditions, the solvent and reagents were taken in the same amount. The progress of the reaction is monitored using TLC. After the reaction is finished, the mixture is poured into ice water. Catalysts are dissolved and separated. The obtained mass is recrystallized in ethanol. Table 1 shows the duration and yield of the reaction under different conditions.

As can be seen from the table 1, 1,4-DMPDHS catalyst is more effective than other ionic liquid catalysts. This can be explained by higher acid number of the 1,4-DMPDHS catalyst containing two HSO₄⁻ ions.

Spectral and analytical data

Empirical formula of substance: C₃₄H₂₆N₄O, Mr=506.44, Melting point: 137 °C.

¹H-NMR (acetone-d₆, δ, ppm): 3.92 (s., 3H, OCH₃), 7.12 (d., 2H, J=8.82 Hz), 7.41 (d., 2H, J=8.82 Hz), 7.53 -7.64 (m., 4H), 7.65 (d., 3H, J=7.89 Hz), 7.75-7.83 (m., 2H), 7.91-8.02 (m., 10H). ¹³C NMR: 55.23 (OCH₃), 113.82, 117.31, 122.17, 122.65, 122.97, 123.38, 124.34, 125.65, 129.54, 129.64, 129.84,

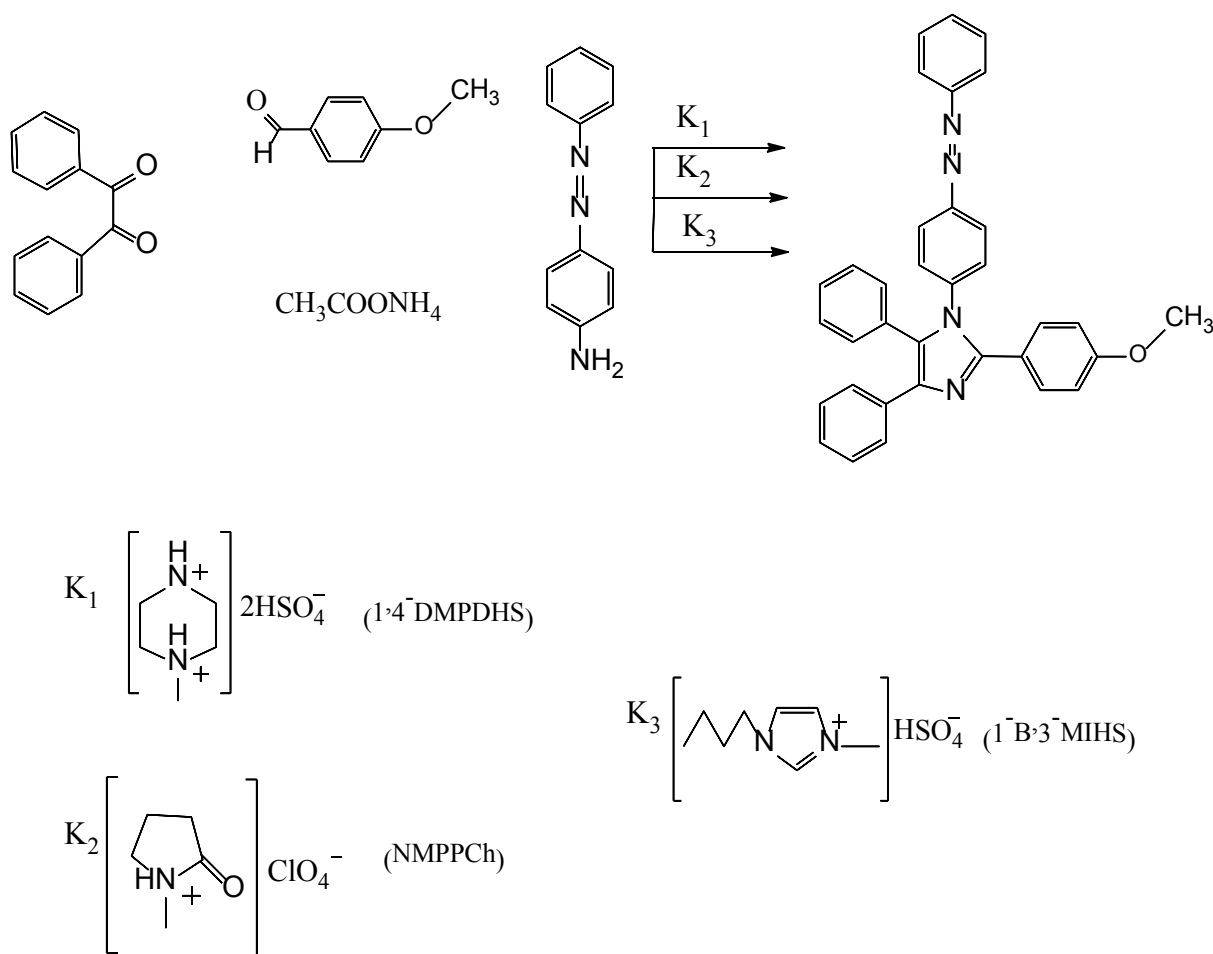


Figure 1. – Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole

Table 1. – Comparison of catalytic and microwave synthesis in terms of yield and reaction time

Conditions	Reaction time, min	yield
Microwave	27	66.8
1,4-DMPDHS & microwave	17	81.3
NMPPCI & microwave	22	74.5
1-B,3-MIHS & microwave	20	78.6

129.95, 131.05 1.66, 133.15, 135.28 (C-Ar), 143.24, 150.53, 152.91 . 153.33 (C-N), 161.36 (C-O).IR (cm⁻¹): ν-1654 (C=N), δ-683, 717, 765, 846 (C-H, aromatics), ν-1596(C-C), ν-1566(N=N), ν-1307 (C-N), ν-1026, 1245 (C-O), ν-2839, 2958 (C-H), δ-1372, 1459(C-H, (-CH₃)).

Antimicrobial activity

The antimicrobial activity of the synthesized sample was studied using disc-diffusion method. Staphylococcus aureus (gold staphylococci), Gram-negative bacteria Escherichia coli (intestinal bacilli) and Pseudomonas aeruginosa (blue-green pus bacilli) and Klebsiella pneumoniae

(capsular bacilli) kept in the Department of Medical Microbiology and Immunology as test cultures.), Bacillus anthracoides (spored), Candida albicans laboratory strains, considered one of the causative agents of opportunistic mycosis, were used.

The indicated bacteria were cultured on meat-peptone agar, and candida were cultured on Saburo's medium. In the study, suspensions of one-day test cultures with 500 million microbial cells in 1 ml of physiological solution were used. Each microorganism suspension prepared in this method is spread evenly on the surface of the respective nutrient media by means of buffers. After

that, the sample (as well as its 1-, 2-, and 4-fold dilutions) was soaked on sterile paper discs with a diameter of 6 mm and placed on microbe-inoculated nutrient media. After incubation for one day at 37 °C, results were recorded for the growth of microorganisms around the impregnated discs. Areas around the disk where microbes do not develop – the

diameter of the sterile zones is shown in mm. The diameter of the sterile zones indicates the degree of sensitivity of the microorganism to the substance.

The effect of 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole on various bacteria was studied and the results of the study are shown in table 2.

Table 2. – The study results of the effect of chemical substances on microorganisms by the disk-diffusion method (The numbers are the diameter of the area where the microbe does not develop, mm)

Concentration	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. anthracoides	K. pneumoniae	C. albicans
50 µg/ml	25.8	27.0	19.0	20.6	23.5	30.1
100 µg/ml	28.7	29.5	20.2	21.5	25.3	31.6

Note: less than 15 mm is considered as weak impact, 15–25 mm as medium impact, and above 25 mm as high impact

According to the obtained results, the effect of the studied sample on *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracoides* and *Klebsiella pneumoniae* bacteria is assessed as medium effect, and the effect on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* fungi is assessed as high effect. The highest effect is observed in yeast-like fungi. As can be seen from the table 2, the studied sample sufficiently inhibited the development of *Candida albicans* culture.

Theoretical calculations

ORCA-4.2.1 computational package was used for theoretical calculations [29]. Calculations were performed using the

well-known DFT (Density functional theory) method, geometric optimization was performed based on 6-31G(d,p) basis sets and the B3LYP level of theory. Important parameters such as E_{HOMO} , E_{LUMO} , chemical hardness, chemical softness, electronegativity, chemical potential, electrophilicity index, ionization potential and electron affinity were studied. The optimized structure is shown in figure 2.

In the optimized structure (figure 2), the C3-N1 bond belonging to the imidazole ring (1.388 Å) is longer than the C3-N2 bond (1.316 Å). This is due to the double bond between C3-N2. One notable point is the

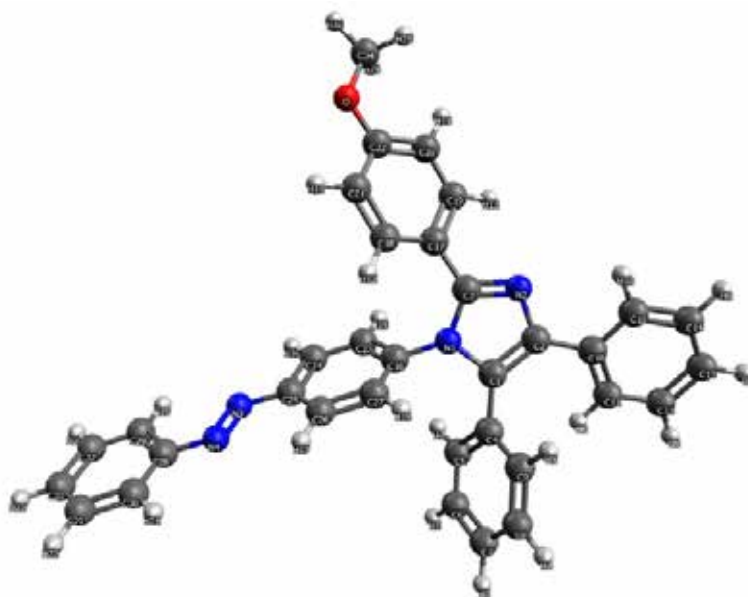


Figure 2. – The optimized structure of 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole

difference in the lengths of the N1-C1 and N2-C2 single bonds. The fact that the N2-C2 bond (1.372 Å) is shorter than the N1-C1 bond (1.401 Å) can be explained by the fact that the double-bonded N2 atom attracts the C2 atom towards itself with a greater force. On the other hand, the partial charge value of C2 atom (0.098) is greater than the partial charge value of C1 atom (0.082). It is clear that in this case the C2 atom will be attracted by the electronegative atom (N) with a higher force. The C22-O bond is 1.356 Å long, and the O-CH₃ bond is 1.410 Å long. An angle degree of 119.4° is observed in the O-CH₃ fragment. The HOMO and LUMO orbitals in the molecule are given in figure 3.

Figure 3 shows that the HOMO orbitals are delocalized over the imidazole and phenyl fragments and also include the oxygen

atom. LUMO orbitals are delocalized on the phenyldiazene-phenyl fragment and extended to carbons (C1 and C3) belonging to the imidazole nucleus. LUMO orbitals are mostly sp-s and HOMO orbitals are sp-sp orbitals.

Important quantum-chemical parameters of the compound were calculated and listed in Table 3.

It can be seen from the table 3 that the compound has considerable chemical stability ($\Delta E = 2.662$ eV). Thus, in compounds with high stability, the difference between the energies of the HOMO and LUMO orbitals is large. Low value of chemical softness ($\sigma = 0.848$ eV) and relatively high value of chemical hardness (1.331 eV) of the compound can be explained by its low reactivity. A low chemical potential value means the ability of the compound to receive electrons (electron

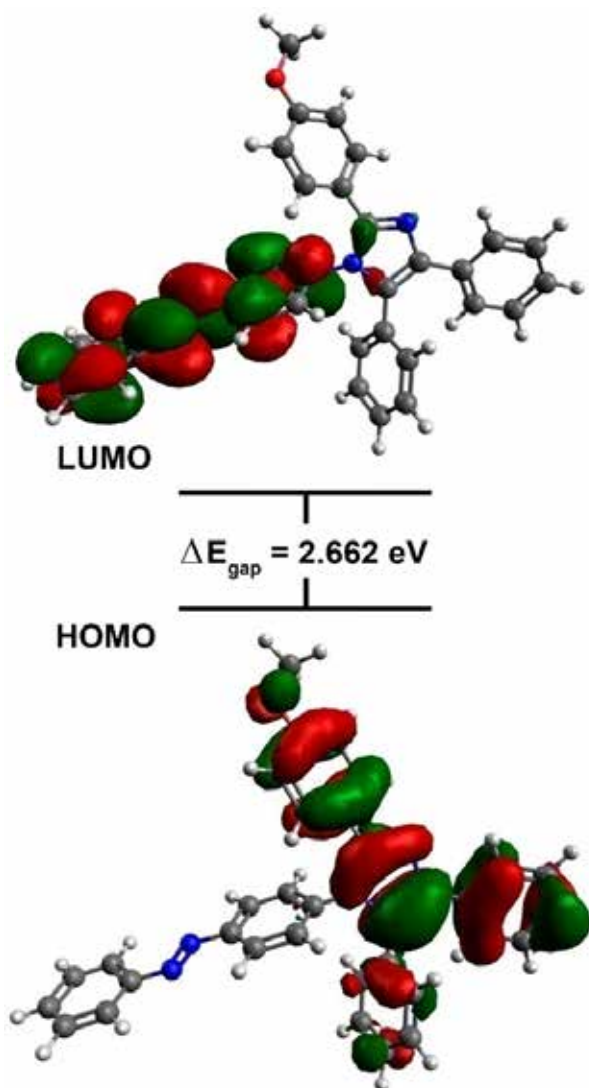


Figure 3. – HOMO and LUMO orbitals of 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole

Table 3. – The value of E_{HOMO} , E_{LUMO} , ΔE , chemical hardness (η), chemical softness (σ), electronegativity (λ), chemical potential (μ), electrophilicity index (ω), ionization potential (I) and electron affinity (A) of the synthesized imidazole

Parameters	Value
E_{HOMO} (eV)	-5,216
E_{LUMO} (eV)	-2,554
ΔE (eV)	2,662
Chemical hardness, (η), (eV)	1,331
Chemical softness (σ), (eV)	0,848
Electronegativity (λ), (eV)	3,885
Chemical potential (μ), (eV)	-3,885
Electrophilicity index (ω), (eV)	5,670
Ionization potential (I), (eV)	5,216
Electron affinity (A), (eV)	2,554

acceptor). On the other hand, negative chemical potential value ($\mu = -3.885$ eV) indicates that the molecule is not decomposed into elements. One of the main noteworthy parameters in the table is the electrophilicity index which is related to biological activity. Thus, highly electrophilic compounds have high antimicrobial properties. Compounds with an electrophilicity index value above 1.5 eV are considered highly electrophiles. The electrophilicity index of the studied compound is 5.670 eV indicating high biological activity of this compound. High value of the ionization potential (5.216) further confirms that the compound is chemically stable. In summary, it can be noted that the compound is chemically stable, weakly reactive and has high biological activity [23, 27, 30, 31].

CONCLUSIONS

In this work, **2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1-(4-(phenyldiazenyl)phenyl)-1H-imidazole** was synthesized from benzyl ammonium acetate, p-aminoazobenzene and 4-methoxy benzaldehyde in the presence of microwave and ionic liquid catalysts. It was determined that 1,4-dimethylpiperazinedihydrosulfate catalyst conducts the reaction under microwave conditions in a shorter time (**17 minutes**) with a high yield (**81.3%**). The compound was tested as antimicrobial against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracoides*, *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans* fungus, showing higher activity against *Candida albicans* fungus. Theoretical calculations of the molecule were performed, quantum chemical parameters

were given. According to theoretical calculations, the compound has high chemical stability ($\Delta E = 2.662$ eV) and high biological activity ($\omega = 5.670$ eV).

РЕЗЮМЕ

Н. С. Оруджева, А. М. Маммадов,
Р. А. Жафарова, А. Х. Талибов,
С. Ф. Ахмедбекова, С. А. Мурадова,
Э. Х. Керимли

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ 2-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4,5-ДИФЕНИЛ- 1-(4-(ФЕНИЛДИАЗЕНИЛ)ФЕНИЛ)-1H- ИМИДАЗОЛА

В настоящей работе представлен одностадийный синтез 2-(4-метоксифенил)-4,5-дифенил-1-(4-(фенилдиазенил)фенил)-1H-имидазола в микроволновых условиях в присутствии катализатора и без его присутствия. Структура синтезированного соединения проанализирована и подтверждена методами ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии. В процессе синтеза использовали ионно-жидкие катализаторы (1,4-диметилпиперазин дигидросульфат, N-метилпирролидон перхлорат, 1-бутил-3-метилимидазол гидросульфат), было проведено сравнение их влияния на реакцию. Строение синтезированного соединения проанализировано методами ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии. Теоретические расчеты соединений были выполнены с использованием метода теории функционала плотности (DFT/B3LYP) с базисным набором 6-31G(d,p). Оптимизирована геометрия структуры, заданы длины связей, угловые степени, рассчитаны важные квантово-химические параметры, такие

как ВЗМО, НСМО-орбитали, реакционная способность, стабильность, электрофильность, электроотрицательность, химическая мягкость, химическая жесткость. Установлено, что соединение обладает высокой стабильностью ($\Delta E = 2,662$ эВ) и высокой биологической активностью ($\omega = 5,670$ эВ). Изучали действие образца в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, бактерий *Bacillus anthracoides* и гриба *Candida albicans*.

Ключевые слова: имидазол, синтез, микроволны, ионно-жидкие катализаторы, антимикробная активность, тероретические расчеты, стабильность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verma, A. Imidazole: Having Versatile Biological Activities / A. Verma, S. Joshi, D. Singh // J. of chemistry. – 2013. – N 2. – P. 1–12.
2. Abbas, S. K. Ultrasound-assistance one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted Imidazole derivatives and their in vitro anti-urothiasis activities / S. K. Abbas, H. D. Hanoon, N. H. Al-Saadi // Chemical data collections. – 2023. – Vol. 46. – Art. 101053.
3. An insight into the perspective of synthetic analogs of imidazole / S. Rulhania [et al.] // J. of molecular structure. – 2021. – Vol. 1232. – Art. 129982.
4. Brahmabhatt, H. Pyrazole nucleus fused trisubstituted imidazole derivatives as antioxidant and antibacterial agents / H. Brahmabhatt, M. Molnar, V. Pavic // Karbala intern. j. of modern science. – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 200–206.
5. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry / L. Zhang [et al.] // Medicinal research rev. – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 340–437.
6. Tolomeu, H.V. Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry / H. V. Tolomeu, C. A. M. Fraga // Molecules (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 28, N 2. – P. 838. doi: 10.3390/molecules28020838
7. Congiu, C. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues / C. Congiu, M. T. Cocco, V. Onnis // Bioorganic & medicinal chem. letters. – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 989–993.
8. Tetrasubstituted imidazoles as incognito Toll-like receptor 8 a(NTA) agonists / Y. Yang [et al.] // Nature communications. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 4351.
9. Overview on Biological Activities of Imidazole Derivatives / R. Gujjarappa [et al.] // Nanostructured biomaterials / ed. B. P. Swain. – Singapore: Springer, 2022. – P. 135–220.
10. Imidazole as a Promising Medicinal Scaffold. Current Status and Future Direction / S. S. Alghamdi [et al.] // Drug design, development and therapy. – 2021. – Vol. 15. – P. 3289–3312.
11. Plant-growth regulator, imidazole-4-carboxamide, produced by the fairy ring forming fungus *Lepista sordid* / J. H. Choi [et al.] // J. of agr. and food chem. – 2010. – Vol. 58, N 18. – P. 9956–9959.
12. A liquid phosphorus-containing imidazole derivative as flame-retardant curing agent for epoxy resin with enhanced thermal latency mechanical and flame-retardant performances / S. Huo [et al.] // J. of hazardous materials. – 2020. – Vol. 386.
13. Luminescent properties of some imidazole and oxazole based heterocycles: Synthesis, structure and substituent effects / A. O. Eseola [et al.] // Dyes and Pigments. – 2011. – Vol. 88, N 3. – P. 262–273.
14. Tuning fluorescence properties of imidazole derivatives with thiophene and thiazole / K. Feng [et al.] // J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2004. – Vol. 165, N 1/3. – P. 223–228.
15. Novel synthesis of 2,4-bis(2-pyridyl)-5-(pyridyl)imidazoles and formation of N-(3-(pyridyl)imidazol[1,5-a]pyridine) picolinamides: nitrogen-rich ligands / V. K. Fulwa [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2009. – Vol. 50, N 46. – P. 6264–6267.
16. Kumar, D. Optical properties of pyrene and anthracene containing imidazoles: Experimental and theoretical investigations / D. Kumar, K. R. J. Thomas // J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2011. – Vol. 218, N 1. – P. 162–173.
17. Mammadov, A. M. Synthesis Of Imidazole-Based Complexes And Investigation Of Their Bactericidal Properties Against *Srb* / A. M. Mammadov // Processes of Petrochemistry and oil Refining. – 2021. – Vol. 22, N 4. – P. 537–545.
18. Imidazoles as highly effective heterocyclic corrosion inhibitors for metals and alloys in aqueous electrolytes: A review / A. Mishra [et al.] // J. of the Taiwan Inst. of Chem. Engineers. – 2020. – Vol. 114. – P. 341–358.
19. Effect of Imidazole as Corrosion Inhibitor on Carbon Steel Weldment in District Heating Water / S. J. Ko [et al.] // Materials (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 14, N 16. – P. 4416.
20. An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of imidazole / S. Rulhania [et al.] // J. of molecular structure. – 2021. – Vol. 1232. – Art. 129982.
21. Üç və dördəvəzli imidazolların sintezi / A. Məmmədov [və s.] // Gənc tədqiqatçı. – 2020. – N 4. – S. 27–37.

22. Synthesis and antimicrobial activity of allyl containing tetrasubstituted imidazoles / V. M. Abbasov [et al.] // PPOR. – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 344–349.

23. Synthesis And Theoretical Calculations Of 4[4,5-Diphenyl-1-(4(Phenyldiazenyl)Phenyl)-1H-Imidazol-2-Yl]-Phenol / V. M. Abbasov [et al.] // PPOR. – 2024. – Vol. 25, N 1. – P. 89–97.

24. Mammadov, A. M. Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles In The Presence Of 1,4 -Dimethylpiperazinium dihydrosulfate Catalyst And Their Antimicrobial Activity / A. M. Mammadov // PPOR. – 2019. – Vol. 20, N 3. – P. 256–264.

25. Synthesis and Study of Diphenyl and 4-(Phenyldiazenyl)Phenyl Based Tetrasubstituted Imidazoles in the Presence of Ionic Liquid Catalysts / N. S. Orujova [et al.] // PPOR. – 2023. – Vol. 24, N 2. – P. 235–245.

26. Synthesis of 2-aryl-1H-phenanthro[9,10-D]imidazole Derivatives in the Presence of Microwave or Ionic Type 1,4-Dimethylpiperazinium dihydrosulfate Catalyst / A. M. Mammadov [et al.] // PPOR. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 41–47.

27. Synthesis of complexes of oleic acid with alkylamines and theoretical study of their structures / V. M. Abbasov [et al.] // PPOR. – 2023. – Vol. 24, N 4. – P. 831–842.

28. Theoretical study on the molecular structure and vibrational properties, NBO and HOMO–LUMO analysis of the POX3 (X=F, Cl, Br, I) series of molecules / J. E. Galván [et al.] // J. of molecular structure. – 2015. – Vol. 1081. – P. 536–542.

29. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // Wiley interdisciplinary reviews. Computational molecular science. – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 73–78.

30. Vijayalakshmi, R. Evaluation of Chemical Reactivity and Stability of Ionic Liquids Using Ab Initio and COSMO-RS model / R. Vijayalakshmi, R. Anantharaj, A. B. Lakshmi // J. of computational chemistry. – 2020. – Vol. 41, N 9. – P. 885–912.

31. DFT investigation of transition metals arene compounds with functionalized ionic liquid / N. Meriç [et al.] // Middle East j. of science. – 2022. – Vol. 8, N 1. – P. 16–25.

REFERENCES

1. Verma A, Joshi S, Singh D. Imidazole: Having Versatile Biological Activities. J Chem. 2013;(2):1–12. doi: 10.1155/2013/329412

2. Abbas SK, Hanoon HD, Al-Saadi NH. Ultrasound-assistance one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted Imidazole derivatives and their in vitro anti-urothiasis activities. Chemical Data Collections. 2023;46(Art 101053). doi: 10.1016/j.cdc.2023.101053

3. Rulhania S, Kumar S, Nehra B, Gupta

GD, Monga V. An insight into the perspective of synthetic analogs of imidazole. J Mol Struct. 2021;1232(Art 129982). doi: 10.1016/j.molstruc.2021.129982

4. Brahmabhatt H, Molnar M, Pavic V. Pyrazole nucleus fused tri-substituted imidazole derivatives as antioxidant and antibacterial agents. Karbala Intern J of Modern Science. 2018;4(2):200–6. doi: 10.1016/j.kijoms.2018.01.006

5. Zhang L, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. Medicinal research rev. 2014;34(2):340–437. doi: 10.1002/med.21290

6. Tolomeu HV, Fraga CAM. Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. Molecules. 2023;28(2):838. doi: 10.3390/molecules28020838

7. Congiu C, Cocco MT, Onnis V. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. Bioorg Med Chem Lett. 2008;18(3):989–93. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.12.023

8. Yang Y, Csakai A, Jiang S, Smith C, Tanji H, Huang J et al. Tetrasubstituted imidazoles as incognito Toll-like receptor 8 agonists. Nat Commun. 2021;12(1):4351. doi: 10.1038/s41467-021-24536-4

9. Gujjarappa R, Kabi AK, Sravani S, Garg A, Vodnala N, Tyagi U et al. Overview on Biological Activities of Imidazole Derivatives. In: Swain BP, editor. Nanostructured Biomaterials. Singapore: Springer; 2022. p. 135–220

10. Alghamdi SS, Suliman RS, Almutairi K, Kahtani K, Aljatli D. Imidazole as a Promising Medicinal Scaffold. Current Status and Future Direction. Drug Des Devel Ther. 2021;15:3289–312. doi: 10.2147/DDDT.S307113

11. Choi JH, Abe N, Tanaka H, Fushimi K, Nishina Y, Morita A et al. Plant-growth regulator, imidazole-4-carboxamide, produced by the fairy ring forming fungus *Lepista sordid*. J Agric Food Chem. 2010;58(18):9956–9. doi: 10.1021/jf101619a

12. Huo S, Yang S, Wang J, Cheng J, Zhang Q, Hu Y et al. A liquid phosphorus-containing imidazole derivative as flame-retardant curing agent for epoxy resin with enhanced thermal latency mechanical and flame-retardant performances. J Hazard Mater. 2020;386. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121984

13. Eseola AO, Li W, Sun WH, Zhang M, Xiao L, Woods JA. Luminescent properties of some imidazole and oxazole based heterocycles: Synthesis, structure and substituent effects. Dyes Pigm. 2011;88(3):262–73. doi: 10.1016/j.dyepig.2010.07.005

14. Feng K, Hsu FL, DerVeer DV, Bota K, Bu X. Tuning fluorescence properties of imidazole derivatives with thiophene

- and thiazole. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2004;165(1–3):223–8. doi: 10.1016/j.jphotochem.2004.03.021
15. Fulwa VK, Sahu R, Jena HS, Manivanan V. Novel synthesis of 2,4-bis(2-pyridyl)-5-(pyridyl)imidazoles and formation of N-(3-(pyridyl)imidazol[1,5-a]pyridine)picolinamides: nitrogen-rich ligands. *Tetrahedron Lett.* 2009;50(46):6264–7. doi: 10.1016/j.tetlet.2009.09.002
16. Kumar D, Thomas KRJ. Optical properties of pyrene and anthracene containing imidazoles: Experimental and theoretical investigations. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2011;218(1):162–73. doi: 10.1016/j.jphotochem.2010.12.018
17. Mammadov AM. Synthesis Of Imidazole-Based Complexes And Investigation Of Their Bactericidal Properties Against Srb. Processes of Petrochemistry and oil Refining. 2021;22(4):537–45
18. Mishra A, Aslam J, Verma C, Quraishi MA, Ebenso EE. İmidazoles as highly effective heterocyclic corrosion inhibitors for metals and alloys in aqueous electrolytes: A review. *J Taiwan Inst Chem Eng.* 2020;114:341–58. doi: 10.1016/j.jtice.2020.08.034
19. Ko SJ, Choi SR, Hong MS, Kim WC, Kim JG. Effect of Imidazole as Corrosion Inhibitor on Carbon Steel Weldment in District Heating Water. *Materials (Basel).* 2021;14(16):4416. doi: 10.3390/ma14164416
20. Rulhania S, Kumar S, Nehra B, Gupta GD, Monga V. An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of imidazole. *J Mol Struct.* 2021;1232(Art 129982). doi: 10.1016/j.molstruc.2021.129982
21. Məmmədov A, Cəfərova R, Əliyev B, Məmmədova R, Orucova N. Üç və dördəvəzli imidazolların sintezi. *Gənc tədqiqatçı.* 2020;(4):27–37. (Azerbaijani)
22. Abbasov VM, Abdullayev YA, Talybov AH, Akhmedova SZ. Synthesis and antimicrobial activity of allyl containing tetrasubstituted imidazoles. *PPOR.* 2018;19(3):344–9
23. Abbasov VM, Orujova NS, Jafarova RA, Mammadov AM, Ahmadbeyova S. F. Synthesis And Theoretical Calculations Of 4[4,5-Diphenyl-1-(4(Phenyldiazenyl)Phenyl)-1H-Imidazol-2-Yl]-Phenol. *PPOR.* 2024;25(1):89–97. doi: 10.62972/1726-4685.2024.1.89
24. Mammadov AM. Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles In The Presence Of 1,4 -Dimethylpiperazinium dihydrosulfate Catalyst And Their Antimicrobial Activity. *PPOR.* 2019;20(3):256–64
25. Orujova NS, Mammadov AM, Jafarova RA, Yolchuyeva UJ, Ahmadbayova SF. Synthesis and Study of Diphenyl and 4-(Phenyldiazenyl) Phenyl Based Tetrasubstituted İmidazoles in the Presence of İonic Liquid Catalysts. *PPOR.* 2023;24(2):235–45. doi: 10.36719/1726-4685/94/235-245
26. Mammadov AM, Talybov AH, Jafarova RA, Aliyev BM, Azizbayli EI. Synthesis of 2-aryl-1H-phenanthro[9,10-D]imidazole Derivatives in the Presence of Microwave or Ionic Type 1,4-Dimethylpiperazinium dihydrosulfate Catalyst. *PPOR.* 2018;19(1):41–7
27. Abbasov VM, Alimatatli NY, Azizov RE, Aghamaliyeva DB, Mammadov AM. Synthesis of complexes of oleic acid with alkylamines and theoretical study of their structures. *PPOR.* 2023;24(4):831–42. doi: 10.36719/1726-4685/96/831-842
28. Galván JE, Gil DM, Lanús HE, Altabef AB. Theoretical study on the molecular structure and vibrational properties, NBO and HOMO–LUMO analysis of the POX3 (X=F, Cl, Br, I) series of molecules. *J Mol Struct.* 2015;1081:536–42. doi:10.1016/j.molstruc.2014.10.060
29. Neese F. The ORCA program system. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci.* 2011;2(1):73–8
30. Vijayalakshmi R, Anantharaj R, Lakshmi AB. Evaluation of Chemical Reactivity and Stability of Ionic Liquids Using Ab Initio and COSMO-RS model. *J Comput Chem.* 2020;41(9):885–912. doi: 10.1002/jcc.26136
31. Meriç N, Binbay NE, Binbay V, Kayan C, Aydemir M. DFT investigation of transtion metals arene compounds with functionalized ionic liquid. *Middle East J of Science.* 2022;8(1):16–25. doi: 10.51477/mejs.1099084

Address for correspondence:

AZ1022, Azerbaijan,
Baku, st. Bakikhanova, 23,
Azerbaijan Medical University,
tel.: +994 51 313 81 77, +994 55 373 10 01,
e-mail: kelvin83@list.ru,
Kerimli E. H.

Поступила 20.06.2024 г.

В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский, М. В. Яцко, Д. А. Сабирова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЮМИНИЯ ХЛОРИДА В ПЕНЕ МЕДИЦИНСКОЙ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

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

*Одним из важных этапов фармацевтической разработки лекарственного препарата является выбор методики количественного определения действующего вещества. В предыдущих исследованиях нами был определен состав лекарственного препарата в виде пены медицинской на основе алюминия хлорида для остановки паренхиматозных кровотечений и оценена его эффективность и безопасность в опытах *in vivo*. Целью данной работы было разработать и валидировать методику количественного определения действующего вещества в данном лекарственном препарате. За основу методики взята реакция исследуемого катиона с ксиленоловым оранжевым при значении $pH = 3,5$, позволяющая получить окрашенный светопоглощающий комплекс, оптическую плотность которого возможно измерить на спектрофотометре. В ходе работы определены и обоснованы необходимые время и температура нагревания испытуемого раствора лекарственного препарата, необходимые объемы пеногасителя, органического реагента, вспомогательных компонентов для создания pH среды. Также определена оптимальная масса алюминия хлорида гексагидрата в испытуемом растворе лекарственного препарата для получения сходимых результатов. Полученная методика валидирована по критериям специфичности, линейности, правильности, точности. Установлено, что диапазон применения данной методики, в которой она обладает всеми необходимыми валидационными характеристиками, составляет 80–120% от номинального содержания алюминия хлорида гексагидрата в пене медицинской.*

Ключевые слова: алюминия хлорид, пена медицинская, спектрофотометрия, ксиленоловый оранжевый, контроль качества, количественное определение, валидация.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях нами был разработан лекарственный препарат в виде пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе алюминия хлорида в 10% концентрации [1].

На сегодняшний день спектрофотометрия является одним из самых доступных и удобных методов количественного определения соединений алюминия. Существует большое количество органических реагентов, с которыми ионы данного металла образуют окрашенные соединения. Сюда относятся, например, трифенилметановые красители, представителем которых является ксиленоловый оранжевый [2, 3]. Известна методика анализа минеральных руд на основе образования светопоглощающего комплекса ионов алюминия с ксиленоловым оранжевым, а также ее модифика-

ции для контроля содержания алюминия в пищевых продуктах и лекарственных препаратах [4, 5].

Целью данной работы было разработать и валидировать методику количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской на основе фотометрической реакции с ксиленоловым оранжевым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Количественное определение алюминия хлорида гексагидрата в пене медицинской проводили методом спектрофотометрии на приборе SPECORD 250 в диапазоне длин волн 500–600 нм при толщине поглощающего слоя 1 см.

За основу методики была взята реакция исследуемого катиона с ксиленоловым оранжевым при значении $pH = 3,5$, позво-

ляющая получить окрашенный светоплощающий комплекс [4].

Для разработки методики определяли следующие параметры: температуру и время нагревания испытуемого раствора пены медицинской; объем пеногасителя 96% этилового спирта; объем 1 М раствора уксусной кислоты для создания среды с $pH = 3,0$; объем ацетатного буферного раствора с $pH = 3,5 \pm 0,05$; объем 0,1% раствора ксиленолового оранжевого; оптимальное количество алюминия хлорида гексагидрата в испытуемом растворе лекарственного препарата.

Для определения объема пеногасителя 96% этилового спирта добавляли в 25 мл разбавленного раствора пены медицинской по 0,1 мл и визуально оценивали полноту пенообразования и возможность доведения раствора в мерной колбе до метки. Максимальный внесенный в колбу объем пеногасителя был равен 1,0 мл.

Оптимальные температурные условия для проведения реакции определяли путем измерения оптической плотности испытуемых растворов лекарственного препарата после воздействия на них температур в 60 °С, 70 °С, 80 °С, 90 °С в течение 3, 5, 7 мин. Для каждого сочетания времени и температуры измерение оптической плотности проводили 3 раза. Множественное сравнение результатов проводили с помощью *t*-теста (критический уровень значимости 0,05).

Оптимальное количество алюминия хлорида гексагидрата в испытуемом растворе устанавливали в ходе измерений оптической плотности растворов. Необходимо было определить массу действующего вещества, при которой значения оптической плотности находятся в диапазоне от 0 до 1, поскольку в данном диапазоне значений прибор обеспечивает требуемую точность показаний. Также исследовали разброс значений оптической плотности путем вычисления относительного стандартного отклонения (не должно превышать 2%).

Объем 0,1% раствора ксиленолового оранжевого рассчитывали, исходя из того, что, согласно литературным данным, количество реагента должно превышать количество алюминия хлорида гексагидрата в 2–3 раза [5].

Необходимые объемы 1 М раствора уксусной кислоты и ацетатного буферно-

го раствора $pH = 3,5$ определяли путем измерения pH на pH -метре при введении в испытуемый раствор лекарственного препарата различных объемов данных реактивов.

Растворы реагентов для проведения методики количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской готовили следующим образом:

Приготовление 1 М раствора натрия гидроксидов и 0,1 М раствора уксусной кислоты проводили согласно ГФ РБ II том 1 [6].

Приготовление ацетатного буферного раствора $pH = 3,5$: смешивают 1000,0 мл 0,1 М раствора уксусной кислоты и 5,3 мл 1 М раствора натрия гидроксидов. Доводят значение pH уксусной кислотой ледяной *P* до 3,5 ($\pm 0,05$).

Приготовление 0,1% раствора ксиленолового оранжевого: в мерную колбу объемом 100,0 мл вносят 0,1 г ксиленолового оранжевого *P* и растворяют в 70 мл воды *P*, доводят до соответствующего объема этим же растворителем.

Приготовление 1 М раствора уксусной кислоты: в колбу объемом 50,0 мл вносят 25 мл воды *P*, 3,0 мл уксусной кислоты ледяной *P*, доводят до соответствующего объема тем же растворителем.

Валидацию методики количественного определения проводили согласно ТКП 432–2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и Фармакопеи Евразийского экономического союза (том 1, часть 2) [7, 8].

Обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изготовлении испытуемого раствора лекарственного препарата наблюдали образование пены, что препятствовало точному доведению его объема до метки. Для устранения образующейся пены использовали 96% этиловый спирт. Доказано, что добавление 0,1 мл пеногасителя в испытуемый раствор лекарственного препарата является достаточным для предотвращения образования пены. Дальнейшее увеличение объема 96% этилового спирта на процесс пеногашения не влияло.

Так как окрашенный комплекс алюминия с ксиленоловым оранжевым образует-

ся медленно, нами были изучены способы ускорения данной реакции. В научной литературе описано применение различных температур и времени нагревания [3–5] для растворов данного комплекса, поэтому для точного определения необходимых условий нами было изучено влияние температур 60 °С, 70 °С, 80 °С, 90 °С и времени нагревания в 3, 5, 7 мин на оптическую плотность испытуемого раствора лекарственного препарата. Полученные значения оптической плотности статистически значимо не отличались друг от друга в диапазоне температур 70–90 °С и при нагревании в течение 3–7 мин ($p > 0,05$). Оптическая плотность при воздействии на раствор температуры 60 °С в течение 3, 5, 7 мин была статистически значимо меньше значений, полученных при нагревании испытуемых растворов в диапазоне 70–90 °С ($p < 0,05$). Так как не было обнаружено значимых различий для диапазона температур 70–90 °С и времени нагревания 3–7 мин, для разрабатываемой методики было установлено время нагревания испытуемого раствора лекарственного препарата (b) 5 ± 2 мин при температуре 80 ± 10 °С.

Согласно литературным данным [5], до внесения ксиленолового оранжевого в мерную колбу рН среды должен составлять 2–3, что гарантирует максимальный перевод ионов алюминия в активную форму Al^{3+} . Нами установлено, что для этого в испытуемый раствор пены медицинской (b) достаточно внести 0,1 мл 1 М раствора уксусной кислоты.

С целью обеспечения полноты реакции конечное значение водородного показателя среды после внесения ксиленолового оранжевого должно быть $3,5 \pm 0,1$, что достигается при использовании ацетатного буферного раствора [5]. Определено, что для создания $pH = 3,5 \pm 0,1$ необходимо 10 мл данного буферного раствора.

Содержание алюминия хлорида гексагидрата в разработанной пене медицинской составляет 10 г на 100 мл раствора. Для получения оптических плотностей окрашенного продукта реакции в диапазоне от 0 до 1 необходимо уменьшить содержание действующего вещества в испытуемом растворе путем разбавления лекарственного препарата *водой P*. Установлено, что оптимальное содержание алюминия хлорида гексагидрата в конечном растворе составляет 0,24 мг.

Установлено, что для реакции с 0,24 мг алюминия хлорида гексагидрата необходимо 2,0 мл 0,1 % раствора ксиленолового оранжевого. Результаты измерений оптической плотности с таким объемом органического реагента обладали минимальным разбросом значений.

В результате проведенных исследований нами разработана следующая методика количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской.

1. Приготовление компенсационного раствора

1.1. *Компенсационный раствор (а)*

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 20 мл *воды P*, 0,1 мл 96% *спирта P*, доводят до соответствующего объема этим же растворителем. Далее в мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,0 мл полученного раствора и доводят до соответствующего объема *водой P*.

1.2. *Компенсационный раствор (в)*

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,5 мл компенсационного раствора (а), прибавляют 0,1 мл 1 М раствора уксусной кислоты, 2,0 мл 0,1 % раствора ксиленолового оранжевого, 10,0 мл ацетатного буферного раствора с $pH = 3,5 \pm 0,05$. Нагревают на водяной бане при температуре 80 ± 10 °С в течение 5 мин. Охлаждают в ледяной бане до комнатной температуры и доводят до соответствующего объема *водой P*.

2. Приготовление испытуемого раствора лекарственного препарата

2.1. *Испытуемый раствор лекарственного препарата (а)*

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 20 мл *воды P*, 1,0 мл пены медицинской, 0,1 мл 96% *спирта P*, доводят до соответствующего объема *водой P*. Далее в мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,0 мл полученного раствора и доводят до соответствующего объема *водой P*.

2.2. *Испытуемый раствор лекарственного препарата (в)*

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,5 мл испытуемого раствора лекарственного препарата (а), прибавляют 0,1 мл 1 М раствора уксусной кислоты, 2,0 мл 0,1 % раствора ксиленолового оранжевого, 10,0 мл ацетатного буферного раствора с $pH = 3,5 \pm 0,05$. Нагревают на водяной бане при температуре 80 ± 10 °С в течение 5 мин. Охлаждают в ледяной бане до комнатной температуры и доводят до

соответствующего объема водой *P*.

3. Приготовление стандартного раствора

3.1. Стандартный раствор (а)

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 20 мл воды *P*, 0,100 г стандартного образца алюминия хлорида гексагидрата, 0,1 мл 96% спирта *P*, доводят до соответствующего объема водой *P*. Далее в мерную колбу объемом 25,0 мл вносят 1,0 мл полученного раствора и доводят до соответствующего объема водой *P*.

3.2. Стандартный раствор (в)

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,5 мл стандартного раствора (а), прибавляют 0,1 мл 1 М раствора уксусной кислоты, 2,0 мл 0,1% раствора ксиленолового оранжевого, 10,0 мл ацетатного буферного раствора $pH = 3,5 \pm 0,05$. Нагревают на водяной бане при температуре 80 ± 10 °С в течение 5 мин. Охлаждают в ледяной бане до комнатной температуры и доводят до соответствующего объема водой *P*.

4. Проведение испытания

Измеряют оптическую плотность

стандартного раствора (в) и испытуемого раствора лекарственного препарата (в) при длине волны 536 нм относительно компенсационного раствора (в).

Содержание алюминия хлорида гексагидрата (г) в 100 мл пены медицинской рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot m_{ст} \cdot w}{A_{ст}}$$

где $m_{ст}$ – масса стандартного образца алюминия хлорида гексагидрата, г;

A_x – среднее значение оптической плотности испытуемого раствора лекарственного препарата (в);

$A_{ст}$ – среднее значение оптической плотности стандартного раствора (в);

w – массовая доля алюминия хлорида гексагидрата в стандартном образце, %.

Спектр поглощения комплекса алюминия хлорида и ксиленолового оранжевого, полученный согласно вышеописанной методике, представлен на рисунке 1.

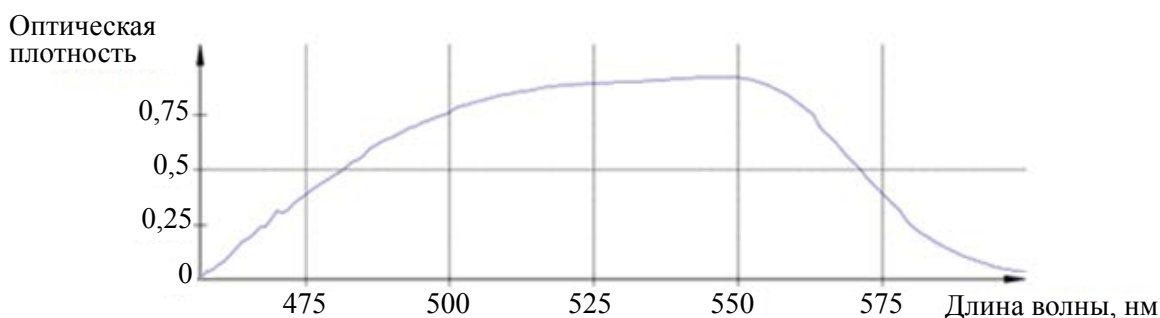


Рисунок 1. – Спектр поглощения комплекса алюминия хлорида и ксиленолового оранжевого, полученный согласно разработанной методике

При оценке специфичности разработанной методики было определено, что для испытуемого раствора лекарственного препарата оптическая плотность при 536 нм равна 0,7404, для стандартного раствора – 0,7451, для плацебо равна -0,0040. Данные значения доказывают то, что методика количественного определения является специфичной.

При изучении линейности методики в диапазоне 80–120% был получен график, представленный на рисунке 2.

Коэффициент детерминации R^2 для данного диапазона составил 0,9991, коэффициент корреляции – 0,9995. Открыва-

емость значений находилась в диапазоне 99,98–101,18%, что не превышает критерия приемлемости 98–102%. Следовательно, изучаемая методика количественного определения алюминия хлорида является линейной в диапазоне 80–120%. Полученные значения представлены в таблице 1.

При оценке правильности методики количественного определения алюминия хлорида гексагидрата в пене медицинской определено, что в диапазоне концентраций 80–120% от номинального содержания найденные разности между средними значениями и истинными для каждой концен-

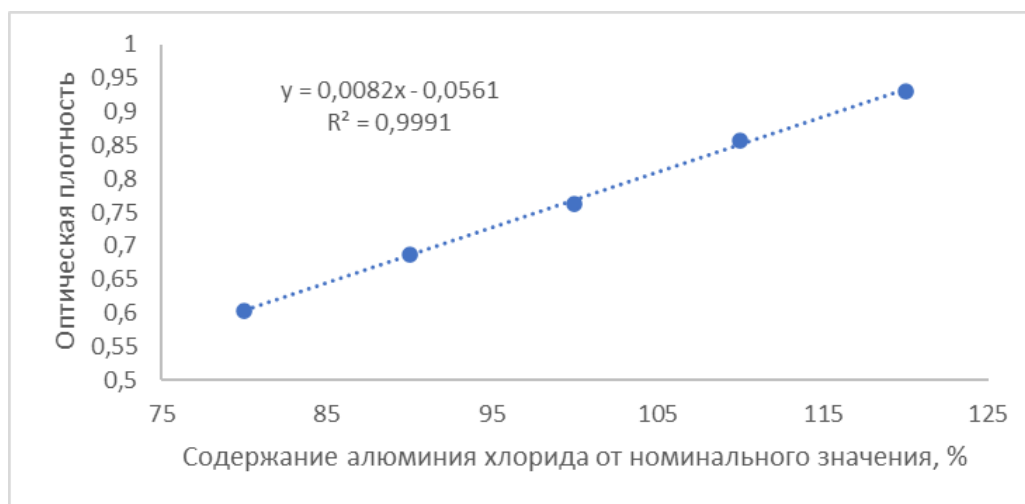


Рисунок 2. – График зависимости оптической плотности от концентрации алюминия хлорида гексагидрата в диапазоне 80–120%

Таблица 1. – Результаты полученных данных при исследовании линейности разработанной методики в диапазоне 80–120%

Содержание алюминия хлорида гексагидрата в стандартном растворе от номинального, %	Оптическая плотность	Полученное содержание алюминия хлорида гексагидрата, %	Открываемость, %	Отклонение точек от градуировочной прямой, %
80	0,6037	80,46	100,58	0,58
90	0,6864	90,55	100,61	0,61
100	0,7637	99,98	99,98	0,02
110	0,8565	111,29	101,18	1,18
120	0,9308	120,35	100,29	0,29

трации находились в пределах 0,02–1,80%, а среднее значение для всех концентраций составляло 99,6% при критерии приемлемости 99,0–100,0% (таблица 2).

При определении сходимости методики количественного определения установлено, что относительное стандартное отклонение составило 1,29% (критерий приемлемости не более 2,0%). При про-

ведении методики в другой день и другим аналитиком значение RSD составило 0,87%. Относительное стандартное отклонение между результатами двух аналитиков – 1,05% при критерии приемлемости 3,0% (таблица 3).

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

Таблица 2. – Результаты полученных данных при исследовании правильности разработанной методики

Содержание алюминия хлорида гексагидрата от номинального значения, %	Теоретическая масса алюминия хлорида, гексагидрата г	Среднее значение найденной массы алюминия хлорида гексагидрата, г	Разность среднего значения найденной массы от теоретического, %
80	7,7756	7,6355	1,80
100	9,7195	9,7217	0,02
120	11,6634	11,7185	0,47

Таблица 3. – Результаты исследования прецизионности методики количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской

Определяемый показатель	№ определения					
	1	2	3	4	5	6
Сходимость. Аналитик № 1						
Оптическая плотность	0,798	0,799	0,8072	0,7869	0,7908	0,7785
Содержание алюминия хлорида гексагидрата, г	10,09	10,11	10,21	9,95	10,00	9,85
Среднее значение	10,0 ± 0,1					
RSD аналитика № 1, %	1,29					
Сходимость. Аналитик № 2						
Оптическая плотность	0,7983	0,7879	0,8007	0,8062	0,7925	0,8038
Содержание алюминия хлорида гексагидрата, г	10,04	9,91	10,07	10,13	9,97	10,11
Среднее значение	10,04 ± 0,09					
RSD аналитика № 2, %	0,87					
Внутрилабораторная прецизионность						
Среднее значение	10,0 ± 0,1					
RSD между результатами двух аналитиков, %	1,05					

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена спектрофотометрическая методика количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской кровоостанавливающего действия на основе фотометрической реакции с ксиленоловым оранжевым.

Установлено, что для выполнения данной методики необходимо использовать 96% этиловый спирт объемом 0,1 мл для предупреждения образования пены и точного доведения раствора лекарственного препарата до метки.

Определено, что достаточным временем нагревания испытуемого раствора лекарственного препарата является 5 ± 2 мин при температуре 80 ± 10 °С.

Показано, что для создания необходимых значений среды необходимо использовать 0,1 мл 1 М раствора уксусной кислоты и 10 мл ацетатного буферного раствора с $pH = 3,5 \pm 0,05$.

Доказано, что оптимальной массой алюминия хлорида гексагидрата в испытуемом растворе лекарственного препарата (b) является 0,24 мг. Для реакции с таким количеством действующего вещества необходимо добавление 2,0 мл 0,1% раствора ксиленолового оранжевого.

Установлено, что методика количественного определения алюминия хлорида в пене медицинской кровоостанавливающего действия на основе фотометрической реакции с ксиленоловым оранжевым является специфичной, а также линейной, правильной и точной для диапазона определя-

емых содержаний 80–120% от номинального количества действующего вещества.

SUMMARY

V. A. Malatok, S. E. Rzhessky,
M. V. Yatsko, D. A. Sabirova
DEVELOPMENT AND VALIDATION
OF ASSAY METHOD OF ALUMINUM
CHLORIDE IN MEDICATED
HEMOSTATIC FOAM

One of the important stages in the pharmaceutical development of a drug is the development of an assay method of the active substance. In previous studies, we developed the drug composition in the form of medicated foam based on aluminum chloride to stop parenchymal bleeding, and its efficacy and safety in the studies *in vivo* was evaluated. The purpose of this work was to develop and validate an assay method of the active substance in this drug. The method was based on the reaction of the studied cation with xylenol orange at $pH = 3.5$, allowing to obtain a stained light-absorbing product optical density of which can be measured on a spectrophotometer. During the study the time needed and the temperature to heat the working solution of the drug, necessary amount of defoamer, organic reagent and auxiliary components for creating the pH medium were determined and justified. Also the optimal mass of aluminum chloride hexahydrate in the working solution for obtaining reproducible results was determined. The resulting method was validated according to the criteria of specificity, linearity, precision and accuracy. It was found that the range of

application of this technique in which it has all the necessary validation characteristics is 80–120% from the nominal contents of aluminum chloride hexahydrate in the medicated foam.

Keywords: aluminum chloride, medicated foam, spectrophotometry, xylenol orange, quality control, assay, validation.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Тихонов, Т. Н. Аналитическая химия алюминия / Т. Н. Тихонов. – Москва: Наука, 1971. – 266 с.

3. Makoto, O. The Spectrophotometric Determination of Aluminum with Xylenol Orange / O. Makoto // Bull. of the chem. society of Japan. – 1963. – Vol. 36, N 7. – P. 809–813.

4. Разработка методики количественного спектрофотометрического определения квасцов жженных в стоматологических пленках / Н. Н. Гужва [и др.] // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16. – С. 232–234.

5. Юрьева, И. В. Спектрофотометрическое определение алюминия (III) в продуктах питания / И. В. Юрьева, Е. В. Радион, С. А. Сафонов // Тр. Белорус. гос. технолог. ун-та. Сер. 3. Химия и технология неорганических веществ. – Минск: БГТУ, 2003. – Вып. 11. – С. 124–134.

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

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

8. Фармакопея Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – Том 1, ч. 2. – Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf. – Дата доступа: 22.03.2024.

REFERENCES

1. 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.)

2. Tikhonov TN. Analytical chemistry of aluminum. Moskva, RF: Nauka; 1971. 266 s. (In Russ.)

3. Makoto O. The Spectrophotometric Determination of Aluminum with Xylenol Orange. Bull Chem Soc Jpn. 1963;36(7):809–13

4. Guzhva NN, Likhota TT, Maksimenko TI, Zaitsev VP. Development of a method for quantitative spectrophotometric determination of burnt alum in dental films. Nauch vedomosti Belgorod gos un-ta. Serii: Meditsina. Farmatsiia. 2011;(16):232–4. (In Russ.)

5. Iur'eva IV, Radion EV, Safonov SA. Spectrophotometric determination of aluminum (III) in food products. Tr Belorus gos tekhnolog un-ta. Ser 3. Khimiia i tekhnologiia neorganicheskikh veshchestv. Minsk, RB: BGTU; 2003. vyp. 11. s. 124–34. (In Russ.)

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

7. Manufacturing of medicinal products. Validation of test methods: ТКП 432-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 s. (In Russ.)

8. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]. Tom 1, ch. 2. Rezhim dostupa: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf. Data dostupa: 22.03.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации, тел. +375333104731,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com,

Молоток В. А.

Поступила 01.04.2024 г.

Е. А. Дикусар¹, Е. А. Акишина¹, И. А. Колесник¹, Е. Н. Маргун¹, С. Г. Стёпин²,
Г. К. Мукушева³, А. Р. Жасымбекова³, Н. Н. Тойгамбекова³, М. С. Нурмаганбетова³,
Р. Б. Сейдахметова⁴, М. А. Федосеева⁵, Д. Н. Симакова⁵, В. И. Поткин¹

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТ И СРАВНЕНИЕ
ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ
РАСЧЕТОВ *AB INITIO* МЕТОДОМ DFT**

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

³НАО Карагандинский университет им. Е. А. Букетова,
г. Караганда, Республика Казахстан

⁴Карагандинский медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан

⁵Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

*В настоящей работе приводятся данные по изучению анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений на экспериментальной модели химического раздражения брюшины, индуцированного введением уксусной кислоты, и сравнительный анализ полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (теории функционала плотности, англ. *density functional theory*). В результате исследования установлено, что 6 образцов в дозе 25 мг/кг проявили анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины, продемонстрировав достоверное снижение количества уксусных спазмов у крыс на 51,7 – 38,0% по сравнению с контролем, и 5 образцов не проявили анальгетической активности в этом тесте. С целью выявления зависимости анальгетической активности изучаемых азотсодержащих гетероциклов от их химического строения и электронной структуры проведен анализ таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали, каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали. Энергетические параметры молекул, полученные в результате квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT с использованием уровня теории B3LYP/MIDI, никак не коррелируют с анальгетической активностью.*

Ключевые слова: анальгетическая активность, азотсодержащие гетероциклы, диклофенак натрия, изоксазол, изотиазол, хинолин, теория функционала плотности, метод Фукуи.

ВВЕДЕНИЕ

Пополнение ассортимента природных и синтетических фармацевтических субстанций, обладающих различными типами анальгетической активности, является актуальной задачей, поскольку спрос на них на фармацевтических рынках постоянно растет [1–4]. Изучение анальгетической активности химических соединений является довольно затратной и трудоемкой процедурой.

Целью данной работы является поиск корреляционных зависимостей между экспериментально полученными

данными по анальгетической активности азотсодержащих гетероциклических соединений и некоторыми молекулярными параметрами (дескрипторами) этих соединений, вычисленными путем квантово-химического моделирования. Использование такого рода корреляционных зависимостей (при их обнаружении) позволило бы еще на этапе квантово-химического моделирования произвести выборку и выбраковку наименее перспективных соединений, что привело бы к существенной экономии при расходовании лабораторных животных и вспомогательных материалов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе приводятся данные по изучению анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений на экспериментальной модели химического раздражения брюшины (тест «укусные корчи»), индуцированного введением уксусной кислоты [5, 6], и проводится сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (теории функционала плотности, *англ.* density functional theory [7, 8]).

Оценку анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** проводили методом специфической болевой реакции «укусные корчи» на 78 белых беспородных мышах обоего пола массой 20–25 г [5]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела мыши через 30 мин после внутрижелудочного введения исследуемых азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11**, которые в виде крахмального коллоидного раствора вводили внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг. Подсчет числа «корчей» проводили спустя 20 ми-

нут после введения уксусной кислоты в течение 30 минут.

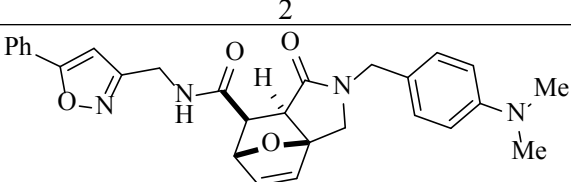
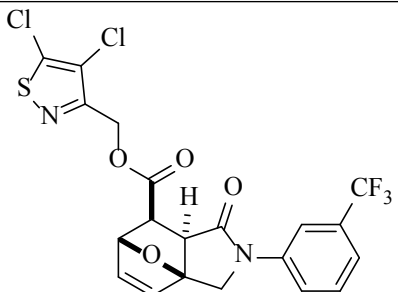
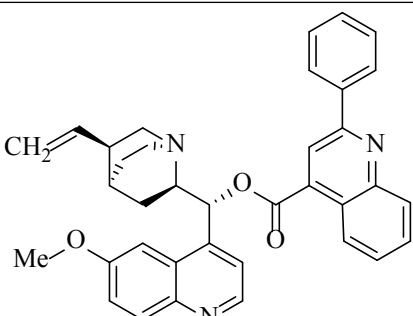
В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в его эффективной дозе 8 мг/кг ($ED_{50} = 8$ мг/кг); контрольные мыши получали эквивалентное количество крахмальной слизи.

Анальгетическую активность азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** оценивали по снижению числа укусных корчей у животных опытных групп в процентах по сравнению с контролем [5].

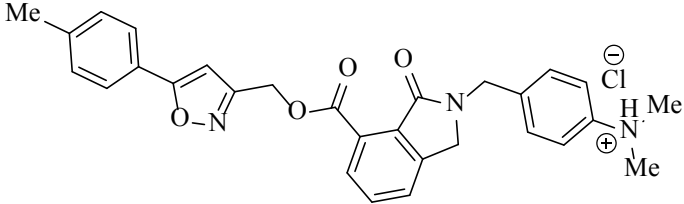
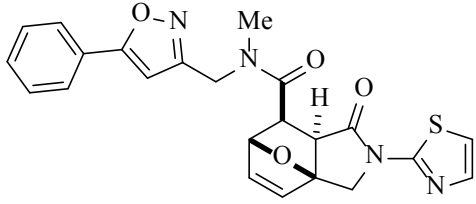
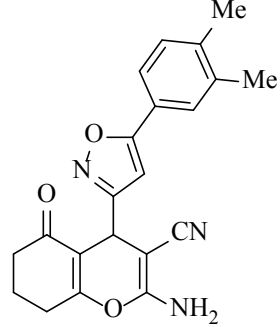
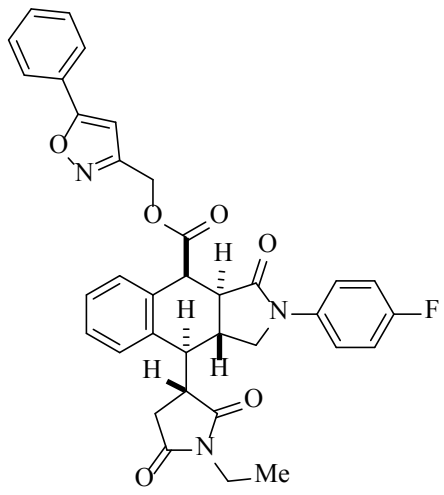
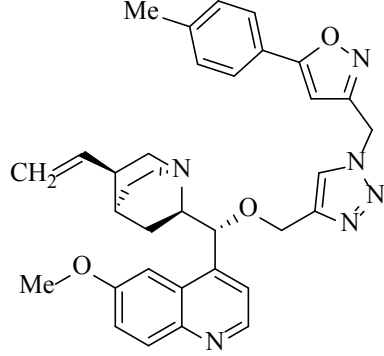
Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета «Statistica 8». Полученные результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Была изучена анальгетическая активность и проведено квантово-химическое моделирование *ab initio* методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [7] и базового набора MIDI [8] следующей серии азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблица 1).

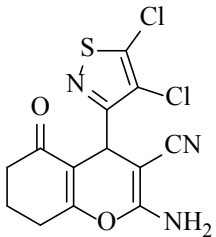
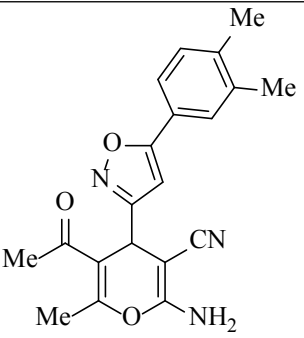
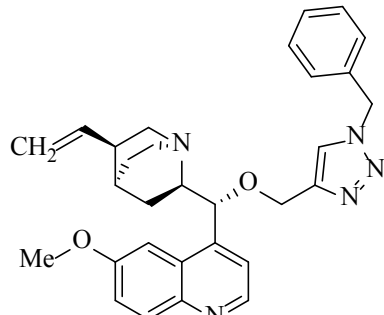
Таблица 1. – Химические структуры и названия азотсодержащих гетероциклов **1–11***

№	Структурная формула	Название
1		3 (3a <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7a <i>RS</i>)-2-(4-Диметиламинобензил)-1-оксо- <i>N</i> -(5-фенилизоксазол-3-илметил)-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксизоиндол-7-карбоксамид
2		(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метил (3a <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7a <i>RS</i>)-1-оксо-2-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат
3		(<i>R</i>)-(6-Метоксихинолин-4-ил) (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-винилхинуклидин-2-илметил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
4		Хлорид <i>N,N</i> -диметил-4-{1-оксо-7-[5-(<i>n</i> -толил)изоксазол-3-ил]метоксикарбонил}изоиндолин-2-илметилбензиламмония
5		(3 <i>aSR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7 <i>aRS</i>)- <i>N</i> -Метил-1-оксо- <i>N</i> -(5-фенилизоксазол-3-илметил)-2-тиазол-2-ил-1,2,3,6,7,7 <i>a</i> -гексагидро-3 <i>a</i> ,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид
6		<i>rac</i> -2-Амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрил
7		5-Фенилизоксазол-3-илметил (3 <i>aSR</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> ,9 <i>aRS</i>)-9-[(<i>RS</i>)-1-этил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3,3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -гексагидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>f</i>]-4-карбоксилат
8		3-[4-(<i>R</i>)-(6-Метоксихинолин-4-ил)(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-винилхиноклидин-2-илметоксиметил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-илметил]-5-(<i>n</i> -толил)изоксазол

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
9		<i>rac</i> -2-Амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрил
10		<i>rac</i> -5-Ацетил-2-амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-6-метил-4 <i>H</i> -пиран-3-карбонитрил
11		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(<i>R</i>)-(1-Бензил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-илметокси)](6-метоксихинолин-4-илметил)-5-винилпирролидин

Примечание: *Соединения в таблице расположены в порядке снижения их анальгетической активности.

В качестве объектов исследования были выбраны следующие производные азотистых гетероциклических соединений: изоксазола (1, 4–8, 10), дихлоризотиазола (2, 9), хинолина (3) и 1,2,3-триазола (11), ковалентно связанные с фрагментами хинина (3, 8, 11), изоиндола (1, 2, 4, 5) и пирана (6, 9, 10). Выбор данных разнородных объектов был обусловлен большим объемом научного материала, посвященного синтезу гомологов этих производных, проводимых на протяжении ряда лет в лаборатории химии гетероциклических соединений, например, производных изоксазола [9], изотиазола [9, 10], хинолина [11], 1,2,3-триазола [12], изоиндола [13] или соединений, содержащих пирановый цикл [14].

Большой объем синтезированных соединений не позволяет провести их полный скрининг на различные виды биологической активности. Исследование анальгетической активности небольшой выборки

азотсодержащих гетероциклов 1–11, проведенный в Карагандинском медицинском университете, по крайней мере, позволяет исключить малоперспективные для данного вида активности сочетания молекулярных фрагментов и групп.

Полученные в эксперименте данные по величине корчей обработаны методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента, эффект считали достоверным при $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Затем на основании этих значений вычисляли фармакологическую (анальгетическую) активность испытуемых соединений в %, для этого средние значения корчей взяты в виде точных величин до десятых долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования анальгетической активности соединений 1–11 приведены в таблице 2.

В таблице 2 число корчей представлено в виде средних значений ($M \pm m$), полученных с помощью программы *Statistica*.

С целью выявления зависимости анальгетической активности изучаемых азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблицы 1 и 2) от их строения и электронной структу-

ры проведен анализ энергетического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО) (таблица 3).

Таблица 2. – Анальгетическая активность азотсодержащих гетероциклов **1–11**

Наименование вещества	Доза, мг/кг	Количество корчей	Уменьшение количества укусуных корчей (%)
Контроль	–	1045 ± 10	100
Диклофенак натрия	8	49 ± 10	52,9
1	25	50 ± 11*	51,7
2	25	53 ± 11*	49,9
3	25	57 ± 9*	45,6
4	25	58 ± 9*	44,9
5	25	62 ± 11	40,9
6	25	65 ± 10*	38,0
7	25	71 ± 1*	31,8
8	25	73 ± 12*	30,1
9	25	79 ± 9	24,4
10	25	83 ± 10	21,2
11	25	86 ± 11	18,3

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3. – Полные энергии системы (E_f , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{ВЗМО}$, eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{НВМО}$, eV), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF , eV), дипольные моменты (D, Дб), молекулярная масса (M, дальтон), общее число атомов (N) соединений **1–11**

№	E_f , а.е.	$E_{ВЗМО}$, eV	$E_{НВМО}$, eV	ΔF , eV	D, Дб	M	N
1	-1594,23612	-5,0205	-0,3020	4,7185	2,38	484,56	64
2	-2783,41179	-7,2220	-1,6926	5,5294	9,06	505,29	45
3	-1771,16958	-5,8151	-1,4096	4,4055	4,17	555,25	75
4	-2035,81897	-5,6518	-0,6830	4,9988	8,42	518,01	65
5	-1796,25933	-6,2233	-0,9851	5,2382	5,74	448,50	52
6	-1194,49308	-5,9212	-1,1640	4,7538	4,63	364,40	46
7	-2055,15099	-5,9076	-0,4109	5,4967	5,83	607,64	75
8	-1860,34987	-5,6709	1,3687	4,3022	6,50	576,70	79
9	-2122,88610	-6,1716	-0,2123	5,8293	9,02	342,19	30
10	-1156,59928	-5,8451	-1,1347	4,7104	4,25	349,39	45
11	-1577,85439	-5,4015	-1,1946	4,2069	5,69	495,63	70

Путем анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи [14], были вычислены значения (ΔF , eV) (таблица 3):

$$\Delta F = |E_{ВЗМО} - E_{НВМО}|$$

Величина (ΔF) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электро-

на с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в возбужденное состояние [15]. Эта величина может коррелировать с экспериментально установленной способностью соединений **1–11** проявлять биологическую [16], в частности анальгетическую активность (таблицы 2, 3).

Из-за высокой вариативности структур исследованных азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблица 1) какой-либо общей

корреляции между расчетными параметрами молекул (таблица 3) и их анальгетической активностью проследить нам не удалось. В то же время поиск удобной и универсальной математической модели (для применения ее в практическом русле) при создании соответствующих биологически активных веществ является актуальной задачей, чтобы в дальнейших исследованиях оперировать уже не корреляционными полями, а уравнениями (моделями).

Анализ разности энергий ВЗМО и НВМО по методу К. Фукуи в ряде случаев позволяет обнаружить наиболее перспективные объекты для дальнейших исследований, причем только для соединений, обладающих сходной структурой (изомеров, гомологов и аналогов). Однако в изученной серии соединений **1–11** какой-либо закономерности при анализе данных, приведенных в таблицах 2 и 3, выявить не удалось. Например, в исследованном ряду замещенных хроменов (соединения **6, 9, 10**), проявивших невысокую анальгетическую активность, значения ΔF практически невозможно как-то сопоставить с уменьшением количества укусных корчей (таблицы 2, 3). Эти же выводы относятся и к анализу величин дипольных моментов. Их разброс от 2,38 до 9,06 Дб тоже никак не коррелирует с анальгетической активностью. Также не выявлено каких-либо закономерностей при сравнении анальгетической активности изученных соединений с числом атомов, входящих в состав их молекул (N), и величинами молекулярных масс (M).

Качественный анализ полученных результатов (таблицы 1, 2) с целью выявления функциональных групп, введение которых в исследуемые соединения является наиболее перспективным с точки зрения повышения анальгетической активности, продемонстрировал следующие закономерности. Наличие 1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксамидных (соединения **1, 2, 5**), диметиламинных (соединения **1, 4**), арилизоксазольных групп (соединения **1, 5, 7, 8**) приводит к повышению анальгетической активности. В случае соединений **7, 8** наблюдается снижение анальгетической активности из-за антагонизма действия других функциональных групп. К снижению анальгетической активности приводят функциональные группы 1H-1,2,3-триазол-4-ильные (соединения **8, 11**), 2-амино-4H-пиран-3-карбонитрильные (соединения **6,**

9, 10). В случае соединения **6** увеличение анальгетической активности обусловлено наличием 5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ильной группы – гомолога 5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ильной группы (см. соединение **4**). Производные хирина **8, 11** и (3aSR,4SR,9SR,9aRS)-9-[(RS)-1-этил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3,3а,4,9,9а-гексагидро-1H-бензо[*f*]-4-карбоксилат **7**, а также соединения **9, 10** не показали анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что образцы **1–6** в дозах 25 мг/кг проявляют анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины, проявляя достоверное уменьшение количества укусных корчей у крыс на 51,7%, 49,9%, 45,6%, 44,9%, 40,9% и 38,0% соответственно в сравнении с контролем.

Образцы **7–11** в дозах 25 мг/кг не показали анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи».

Полученные путем квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI энергетические параметры и другие дескрипторы молекул исследованной серии разнотипных по своей структуре азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** никак не коррелируют с их экспериментальной анальгетической активностью и не позволяют данным методом выявлять наиболее перспективные соединения.

Работа выполнена в рамках проекта № ИРН АР19674667 по грантовому финансированию Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан и при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X23РНФ-051.

SUMMARY

E. A. Dikusar, E. A. Akishina,
I. A. Kolesnik, E. N. Margun, S. G. Stepin,
G. K. Mukusheva, A. R. Zhasymbekova,
N. N. Toigambekova, M. S. Nurmagambetova,
R. B. Seidakhmetova, M. A. Fedoseeva,
D. N. Simakova, V. I. Potkin
ANALGESIC ACTIVITY OF A SERIES

OF NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS: EXPERIMENT AND COMPARISON OF THE DATA OBTAINED WITH THE RESULTS OF QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS AB INITIO USING DFT METHOD

This paper presents the data on the study of analgesic activity of 11 nitrogenous heterocyclic compounds on an experimental model of chemical irritation of the peritoneum induced by the introduction of acetic acid and a comparative analysis of the data obtained with the results of quantum chemical calculations ab initio by DFT(density functional theory) method. As a result of the study, it was found that 6 samples in the dose of 25 mg/kg showed analgesic activity on the model of chemical irritation of the peritoneum showing significant decrease in the number of acetic cramps in rats by 51.7–38.0% compared with the control one and 5 samples did not show any analgesic activity in this test. In order to identify the dependence of analgesic activity of the nitrogenous heterocycles studied on their chemical composition and electronic structure an analysis of such descriptors in biological activity as boundary orbitals which are the energy of the upper occupied molecular orbital and the energy of the lower vacant molecular orbital was carried out. The energy parameters of molecules obtained as a result of ab initio quantum chemical calculations by the DFT method using the B3LYP1/MIDI theory level do not correlate in any way with analgesic activity.

Keywords: analgesic activity, nitrogenous heterocycles, sodium diclofenac, isoxazole, isothiazole, quinolone, density functional theory, Fukui method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарева, А. А. Анальгетическая активность замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов / А. А. Пономарева, А. С. Юрченко, Н. Н. Касимова // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 2, № 6. – С. 99–102.
2. Анальгетическая активность новых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в тесте горячей пластины / Е. Ю. Бибики [и др.] // J. of Siberian medical sciences. – 2021. – № 3. – С. 45–55.
3. Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов / В. И. Павловский [и др.] // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 28–37.
4. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фе-

нилгидразоно)бутанамидов [Электронный ресурс] / И. Н. Чернов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=11962>. – Дата доступа: 06.06.2024.

5. *In vivo* модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2005. – 832 с.

7. General Atomic and Molecular Electronic Structure System / M. W. Schmidt [at al.] // J. of computational chemistry. – 1993. – Vol. 14, N 7. – P. 1347–1363.

8. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga [at al.]. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – Vol. 16. – 426 p.

9. Функционально замещенные амиды изотиазол- и изоксазолкарбоновых кислот / Е. А. Дикусар [и др.] // Журн. органич. химии. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 554–560.

10. Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221.

11. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments / G. K. Mukusheva [at al.] // Molecules (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 27, N 11. – P. 3476.

12. Синтез новых 1,2,3-триазольных производных хинина / Е. А. Акишина [и др.] // Химия и технология растительных веществ: тез. докл. XIII Междунар. конф. со школой молодых ученых, 28 мая – 1 июня 2024 г., г. Сыктывкар / ред.: А. В. Кучин [и др.]. – Сыктывкар: Ин-т химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2024. – Т. 1. – С. 7.

13. Поиск физиологически активных субстанций среди конъюгатов 3,6а-эпокси-изоиндоло-7-карбоновых кислот с биоактивными и природными молекулами / Е. Н. Маргун [и др.] // Сборник тезисов докладов Девятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», 28 мая – 1 июня 2024 г., г. Сыктывкар: в 2 т. / под ред. К. В. Кудрявцева, Е. М. Паниной. – Киров: Кировская обл. тип., 2024. – Т. 2. – С. 90.

14. Каталитический синтез цинхофенсодержащих ксантенов / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2023. – № 3. – С. 66–72.

15. Fukui, K. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons / K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu // Thej. of chem. physics. – 1952. – Vol. 20, N 4. – P. 722–725.

16. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар. – Москва:

Мир, 1977. – 696 с.

17. Putz, M. V. DFT chemical reactivity Driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry / ed: M. V. Putz, D. M. P. Mingos. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231.

REFERENCES

1. Ponomareva AA, Iurchenko AS, Kasimova NN. Analgesic activity of substituted 1-(2-imidazoleethyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Farmatsiia i farmakologiiia*. 2014;2(6):99–102. doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-99-101. (In Russ.)

2. Bibik Elu, Kurbanov LI, Grigorian SA, Krivokolysko DS, Kudrina MA, Pankov AA i dr. Analgesic activity of new derivatives of sulfur-containing di- and tetrahydropyridines in the hot plate test. *J of Siberian medical sciences*. 2021;(3):45–55. (In Russ.)

3. Pavlovskii VI, Kabanova TA, Khalimova EI, Andronati SA. Analgesic and anti-inflammatory properties of new 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. *Visnik Odes'kogo natsional'nogo universitetu. Khimiia*. 2013;18(3):28–37. (In Russ.)

4. Chernov IN, Bukanova EV, Makhmudov RR, Shumikova IN, Igidov NM, Chashchina SV. Synthesis and analgesic activity of N-substituted 4-aryl-2,4-dioxo-3-(2-phenylhydrazono) butanamides [Elektronnyi resurs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2014;(1). Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11962>. Data dostupa: 06.06.2024. (In Russ.)

5. Bondarenko DA, D'iachenko IA, Skobtsov DI, Murashev AN. In vivo models for studying analgesic activity. *Biomeditsina*. 2011;(2):84–94. (In Russ.)

6. Khabriev RU, redaktor. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Meditsina; 2005. 832 s. (In Russ.)

7. Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA, Elbert ST, Gordon MS, Jensen JH et al. General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *J Comput Chem*. 1993;14(7):1347–63. doi: 10.1002/jcc.540141112

8. Huzinaga S, Andzelm J, Radzio-Andzelm E, Sakai Y, Tatewaki H, Klobukowski M. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1984. Vol. 16. 426 p

9. Dikumar EA, Petkevich SK, Zhukovskaia NA, Zvereva TD, Kurman PV. Functionally substituted amides of isothiazole and isoxazole carboxylic acids. *Zhurn organich khimii*. 2019;55(4):554–60. doi: 10.1134/S0514749219040086. (In Russ.)

10. Margun EN, Kolesnik IA, Akishina EA,

Dikumar EA, Logvinenko NA, Volchikov NS i dr. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vestsi Nats akad navuk Belarusi. Seryia khim navuk*. 2024;60(3):215–21. doi: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221. (In Russ.)

11. Mukusheva GK, Zhasymbekova AR, Seidakhmetova PB, Nurkenov OA, Akishina EA, Petkevich SK et al. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments. *Molecules*. 2022;27(11):3476. doi: 10.3390/molecules27113476

12. Akishina EA, Margun EN, Dikumar EA, Mukusheva GK, Zhasymbekova AR, Seidakhmetova RB i dr. Synthesis of new 1,2,3-triazole derivatives of quinine. V: Kuchin AV, Chukicheva Iu, Buravlev EV, Dvornikova IA, redaktory. *Khimiia i tekhnologiiia rastitel'nykh veshchestv: tez dokl XIII Mezhdunar konf so shkoloj mo-lodykh uchenykh; 2024 28 Maia – 1 Iiunia; Syktyvkar. Syktyvkar, RF: In-t khimii FITs Komi NTs UrO RAN; 2024. T. 1. s. 7. (In Russ.)*

13. Margun EN, Akishina EA, Dikumar EA, Zhukovskaia NA, Kolesnik IA, Koval'skaia SS i dr. Search for physiologically active substances among conjugates of 3,6a-epoxyisoindolo-7-carboxylic acids with bioactive and natural molecules. V: Kudriavtseva KV, Panina EM, redaktory. *Sbornik tezisov dokladov Deviatoi Mezhdistsiplinarnoi konferentsii «Molekuliarnye i Biologicheskie aspekty Khimii, Farmatsevtiki i Farmakologii»*, 28 maia – 1 iiunia 2024 g, g. Syktyvkar: v 2 t. Kirov, RF: Kirovskaja obl tip; 2024. T. 2. s. 90. (In Russ.)

14. Dikumar EA, Akishina EA, Stepin SG, Polikarpov AP, Potkin VI. Catalytic synthesis of cinchophene-containing xanthenes. *Vestn farmatsii*. 2023;(3):66–72. doi: 10.52540/2074-9457.2023.3.66. (In Russ.)

15. Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J Chem Phys*. 1952;20(4):722–5. doi: 10.1063/1.1700523

16. D'iuar M. Molecular orbital perturbation theory. Moskva, RF: Mir; 1977. 696 s. (In Russ.)

17. Putz MV, Putz AM. DFT chemical reactivity Driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. V: Putz MV, Mingos DMP, editors. *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*. Berlin, Germany: Springer Link; 2013. p. 181–231

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической
химии НАН Беларуси,
тел. 397-16-00 (г. Минск),
e-mail: evgen_58@mail.ru,
Дикусар Е. А.

Поступила 17.06.2024 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.281.9:615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.75>

Т. Г. Адамович, Р. И. Лукашов, Д. С. Новаш

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В данном исследовании проведена оценка антибактериальной активности извлечения из травы эхинацеи пурпурной, растворов кофейной и хлорогеновой кислот (представителей группы гидроксикоричных кислот), эфирных масел чайного дерева, эвкалипта, лаванды и шалфея и противомикробных лекарственных средств, назначаемых интраназально (сульфацетамид натрия, фрамицетин сульфата, протаргола, неомицин сульфата с полимиксин В сульфатом) в отношении возбудителя бактериального инфекционного ринита *Staphylococcus aureus*. Оценку бактериостатической активности осуществляли методом последовательного разведения в жидкой питательной среде с использованием индикатора метаболической активности клеток – трифенилтетразолий хлорида, бактерицидной – путем последующего посева на плотную питательную среду и подсчета колониеобразующих единиц. Сульфацетамид натрия, извлечение из травы эхинацеи пурпурной, кофейная и хлорогеновая кислоты заявленным действием не обладают. Среди изученных эфирных масел наибольшей бактериостатической и бактерицидной активностью обладает эфирное масло чайного дерева и превосходит по данным показателям протаргол. Более сильное действие отмечено для фрамицетин сульфата и неомицин сульфата с полимиксин В сульфатом. По результатам исследования можно рекомендовать эфирные масла чайного дерева, эвкалипта, лаванды и шалфея для включения в состав назальных лекарственных препаратов как более «мягкую» замену антибиотиков.

Ключевые слова: эхинацея пурпурная, кофейная кислота, хлорогеновая кислота, эфирное масло, чайное дерево, лаванда, шалфей, эвкалипт, назальный лекарственный препарат, антистафилококковая активность, бактериостатическое действие, бактерицидное действие.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенной формой инфекции верхних дыхательных путей является острый вирусный ринит, который может вызываться риновирусом, коронавирусом, аденовирусом, вирусом гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом и др. В таких случаях, как правило, нет необходимости в фармакотерапии. Однако, в случае присоединения бактериальной инфекции возникает целесообразность назначения антибактериальных лекарственных препаратов [1]. Возбудителями инфекцион-

ного ринита бактериальной этиологии могут выступать *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae* и др [2].

В состав большинства зарегистрированных на территории Республики Беларусь назальных лекарственных препаратов включены эфирные масла как вспомогательные вещества [3]. Для различных эфирных масел описаны антибактериальные свойства в отношении бактериальных возбудителей ринита, синусита и т. д. [4–7]. Также имеются сведения о наличии противовирусных и антибактери-

альных свойств у представителей группы гидроксикоричных кислот: кофейной и хлорогеновой кислот и извлечений из травы эхинацеи пурпурной [8–16]. Наличие антибактериальных свойств может обеспечить безопасную профилактику по сравнению с антибиотиками бактериальной суперинфекции, улучшает органолептические свойства и повышает микробиологическую стабильность назального лекарственного препарата, снижая или полностью исключая из его состава синтетические консерванты, что улучшает переносимость и может определить конкурентные преимущества на фармацевтическом рынке [17, 18].

Для потенциального включения в состав назального лекарственного препарата выбрали эфирные масла чайного дерева, лаванды, шалфея и эвкалипта, которым зачастую приписывают наличие противомикробных свойств в отношении *Staphylococcus aureus* [19–22]. Однако в целом информация об антибактериальных свойствах конкретных эфирных масел, экстракта эхинацеи пурпурной, кофейной и хлорогеновой кислот не однозначна, спектр антибактериальной активности, минимальные ингибирующие и цидные концентрации в литературных источниках не указываются или варьируются. Поэтому целесообразно определить антибактериальные свойства выбранных объектов на примере одного из возбудителей инфекций верхних дыхательных путей *Staphylococcus aureus* с целью дальнейшего обоснования включения в состав назального лекарственного препарата.

Цель исследования – оценить антибактериальную активность эфирных масел чайного дерева, эвкалипта, лаванды и шалфея, экстракта травы эхинацеи пурпурной, растворов кофейной и хлорогеновой кислот для определения возможности их включения в состав назального лекарственного препарата в качестве антибактериального компонента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте оценены антибактериальные свойства экстракта травы эхинацеи пурпурной (получен при соотношении сырья и экстрагента 1 : 5; температура экстракции – 60 °С; время экстракции – 90 мин, экстрагент – 40% диметилсульфоксид (ДМСО) [23]), 40% ДМСО (контроль

для экстрактивных веществ эхинацеи), водных растворов основных компонентов эхинацеи – кофейной (1500 мкМ) (кат. № 1084995) и хлорогеновой кислот (1500 мкМ) (кат. № 1115545) – Sigma-Aldrich, эфирных масел чайного дерева (серия 1021/431М), эвкалипта (серия 1221/514), лаванды (серия 122021/491) и шалфея (серия 0222/069) производства ИУП «Саулес Сапнис». В качестве референсных препаратов использовали лекарственные препараты, назначаемые интраназально: сульфатамида натрия 30% (капли «Сульфацил-натрий», РУП «Белмедпрепараты»), фрамицетина сульфат (8000 МЕ/мл) (спрей «Фраминазин», ООО «Фармтехнология»), протаргол 2%, неомицина сульфат (6500 МЕ/мл) + полимиксина В сульфат (10000 МЕ/мл) + дексаметазон + фенилэфрин (спрей «Ринодекса с фенилэфрином», ООО «Фармтехнология»).

Перед изучением антибактериальной активности проводили количественное определение аэробных микроорганизмов в исследуемых образцах (Фармакопея ЕАЭС, 5-1-3 поверхностный метод). В исследуемых образцах не обнаружено мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов.

Для проведения исследования использовали чистую культуру *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923 – Американская коллекция типовых культур), выращенную в течение 24 ч на скошенном мясопептонном агаре (МПА) при температуре 35 ± 2 °С. Суспензию тест-культуры готовили смыванием микроорганизмов стерильным физиологическим раствором с агара с последующей стандартизацией по МакФарланду (стандарты мутности) до $9,0 \times 10^8$ КОЕ/мл.

Испытания проводили с использованием стерильного 96-луночного планшета. Во все лунки планшета вносили по 150 мкл триптиказо-соевого бульона (ТСБ). Затем выполняли последовательные двукратные разведения исследуемых объектов. Для этого в первую лунку вносили к 150 мкл ТСБ такой же объем исследуемого объекта, механическим способом эмульгировали или перемешивали до однородности. Затем 150 мкл содержимого первой лунки вносили во вторую лунку. Данную процедуру повторяли до максимального разведения в 2048 раз. Из лунок с последним разведением часть содержимого, в объеме 150 мкл, удаляли для сохранения одинаково-

вого общего объема содержимого в лунке перед внесением инокулюма. После приготовления всех разведений в опытные лунки, а также в лунки положительного контроля (контроль культуры) вносили по 30 мкл стандартизированной суспензии *S. aureus*. В лунки для контроля питательной среды (отрицательный контроль) вместо стандартизированной суспензии *S. aureus* вносили по 30 мкл стерильного физиологического раствора. Планшеты закрывали крышкой и помещали в термостат при температуре 37 °С на 24 ч. После извлечения планшета из термостата во все лунки вносили по 30 мкл 0,4% раствора трифенилтетразолий хлорида (индикатор метаболической активности клеток) с повторным помещением в термостат на 3–4 ч.

Учет результатов проводили по изменению цвета среды. Окрашивание среды в красный или бордовый цвет свидетельствовало о жизнеспособности бактерий и, следовательно, устойчивости тест-культуры *S. aureus* к данному разведению. Поэтому последнее разведение, при котором не происходило изменение цвета среды на красный, является максимальным ингибирующим разведением (МИР) для *S. aureus*.

После учета результатов определения МИР проводили оценку максимального

бактерицидного разведения (МБР). Для этого в лунки с неизменным цветом среды и первые лунки с измененным на красный цветом вносили по 50 мкл нейтрализатора (Твин 80) (предназначен для гашения активности антисептиков). После перемешивания содержимое лунок в объеме 20 мкл высевали на чашки Петри с плотной питательной средой (триптиказо-соевый агар). Учет результатов проводили после инкубации чашек при температуре 37 °С в течение 24 ч.

В случае отсутствия роста *S. aureus* разведение считается бактерицидным. Если выжили единичные колонии (1–5 КОЕ), то разведение также считали бактерицидным. При сплошном росте колоний *S. aureus* на агаре и отсутствии окрашивания ТСБ оказываемое действие является бактериостатическим [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены данные по антибактериальной активности извлечения из травы эхинацеи пурпурной (экстракт – 40% ДМСО), экстрагента (40% ДМСО) (контроль для экстрактивных веществ из эхинацеи) и водных растворов кофейной и хлорогеновой кислот по отношению к штамму *S. aureus*.

Таблица 1. – Антибактериальная активность извлечения из эхинацеи пурпурной и гидроксикоричных кислот

	Разведения (1 : ×)					
	4	16	32	64	128	256
Экстракт	+	+	+	+	+	+
40% ДМСО	+	+	+	+	+	+
Кофейная кислота	+	+	+	+	+	+
Хлорогеновая кислота	+	+	+	+	+	+

Примечания: + – изменение цвета среды на красный; – – отсутствие изменения цвета среды.

Извлечение из эхинацеи пурпурной, 40% ДМСО, кофейная и хлорогеновая кислоты в изучаемых разведениях (от 1 : 4 и более) не обладают антибактериальной активностью в отношении *S. aureus*.

В таблице 2 представлены результаты оценки антибактериальной активности эфирных масел и референсных препаратов.

Эфирные масла чайного дерева, шалфея, эвкалипта и лаванды обладают значительной антистафилококковой активностью. При этом лидером среди них является эфирное масло чайного дерева

(МИР = 1 : 256, МБР = 1 : 128). Сульфациетамид натрия в указанных условиях не проявлял антистафилококковой активности. Для наглядности МИР и МБР эфирных масел и противомикробных лекарственных средств объединены в таблице 3.

Эфирное масло чайного дерева по МИР и МБР превосходило протаргол в 8 раз и уступало фрамицетину и ринодексе в 4 и 8 раз и в 4 раза соответственно, то есть бактериостатическое и бактерицидное действие масла чайного дерева превышает таковое протаргола. Бактерицид-

Таблица 2. – Антибактериальная активность эфирных масел и противомикробных лекарственных средств для интраназального применения

	Разведения (1: ×)										
	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Чайное дерево	-	-	-	-	-	-	-	4	-	+	+
Эвкалипт	-	-	-	1*	15	27	≥ 50	≥ 100	+	+	+
Шалфей	-	-	38	56	≥ 100	≥ 100	≥ 100	+	+	+	+
Лаванда	-	-	1	2	23	≥ 100	≥ 100	+	+	+	+
Протаргол	-	-	-	-	37	≥ 100	+	+	+	+	+
Ринодекса	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≥ 20	≥ 20
Фрамицетин	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5	30
Сульфациетамид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечания: + – изменение цвета среды на красный; - – отсутствие изменения цвета среды; * – количество КОЕ.

Таблица 3. – Максимальные ингибирующие и бактерицидные разведения эфирных масел и противомикробных лекарственных средств для интраназального применения

	МИР	МБР
Чайное дерево	1 : 256	1 : 128
Эвкалипт	1 : 128	1 : 16
Шалфей	1 : 64	1 : 4
Лаванда	1 : 64	1 : 16
Протаргол 2%	1 : 32	1 : 16
Фрамицетин	1 : 1024	1 : 1024
Ринодекса	1 : 1024	1 : 512

ное действие эфирного масла эвкалипта находилось на уровне с эфирным маслом лаванды и протарголом. Бактериостатическое действие эфирных масел шалфея и лаванды находится на одном уровне и более выражено, чем у протаргола, хотя бактерицидное действие у эфирного масла шалфея самое низкое среди испытываемых объектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получен ряд антистафилококковых средств с убывающим бактериостатическим действием: ринодекса = фрамицетин > эфирное масло чайного дерева > эфирное масло эвкалипта > эфирное масло лаванды = эфирное масло шалфея > протаргол 2%. Получен ряд с убывающим бактерицидным действием: фрамицетин > ринодекса > эфирное масло чайного дерева > протаргол 2% = эфирное масло эвкалипта = эфирное масло лаванды > эфирное масло шалфея.

Сульфациетамид натрия, извлечение из травы эхинацеи пурпурной, кофейная и хлорогеновая кислоты не обладают антистафилококковой активностью в исследованных концентрациях.

Эфирные масла чайного дерева, эвкалипта, лаванды и шалфея с учетом бактериостатического и бактерицидного действия в определенных разведениях можно рекомендовать как антибактериальные компоненты назальных лекарственных препаратов вместо антибиотиков.

SUMMARY

T. G. Adamovich, R. I. Lukashou,
D. S. Novash

THE CHOICE OF AN ANTIBACTERIAL COMPONENT FOR A COMBINED HERBAL NASAL PREPARATION

In this study antibacterial activity assessment of extraction from the herb Echinacea

purpurea, solutions of caffeic and chlorogenic acids (representatives of hydroxycinnamic acids), tea tree, eucalyptus, lavender and sage essential oils, and antimicrobial preparations administered intranasally (sodium sulfacetamide, framycetin sulfate, protargol, neomycin sulfate with polymyxin B sulfate) in relation to one of the causative agents of bacterial infectious rhinitis *Staphylococcus aureus* was evaluated. Bacteriostatic activity was evaluated by sequential dilution in liquid nutrient medium using an indicator of the metabolic cells activity - triphenyltetrazolium chloride, and bactericidal activity was evaluated by subsequent re-sowing on dense nutrient medium and counting of colony-forming units. Sodium sulfacetamide, extraction from the herb *Echinacea purpurea*, caffeic and chlorogenic acids do not have the stated effect. Among the essential oils studied tea tree essential oil has the greatest bacteriostatic and bactericidal activity and exceeds protargol in these indicators. A stronger effect was noted for framycetin sulfate and neomycin sulfate with polymyxin B sulfate. According to the study results tea tree, eucalyptus, lavender and sage essential oils can be recommended for the composition inclusion in nasal preparations as a more "gentle" replacement of antibiotics.

Keywords: *Echinacea purpurea*, caffeic acid, chlorogenic acid, essential oil, tea tree, lavender, sage, eucalyptus, nasal preparation, antistaphylococcal activity, bacteriostatic effect, bactericidal effect.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liva, G. A. Review of rhinitis: classification, types, pathophysiology / G. A. Liva, A. D. Karatzanis, E. P. Prokopakis // *J. of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10, N 14. – P. 1–11.
2. Шахова, Е. Г. Современный взгляд на проблему ринита / Е. Г. Шахова // *Рус. мед. журн.* – 2018. – № 5. – С. 3–6.
3. Новаш, Д. С. Структура и анализ рынка назальных лекарственных препаратов в Республике Беларусь / Д. С. Новаш, Р. И. Лукашов // *Рецепт*. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 451–463.
4. Deans, S. G. Antibacterial properties of plant essential oils / S. G. Deans, G. Ritchie // *Intern. J. of food microbiology*. – 1987. – Vol. 5, N 2. – P. 165–180.
5. Raut, J. S. A status review on the medicinal properties of essential oils / J. S. Raut, S. M. Karuppaiyil // *Industrial Crops and Products*. – 2014. – Vol. 62. – P. 250–264.
6. Saranraj, P. Essential oils and its antibacterial properties – a review / P. Saranraj, V. D. Devi // *Life Science Archives*. – 2017. – Vol. 3, N 2. – P. 994–1011.
7. Swamy, M. K. Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review / M. K. Swamy, M. S. Akhtar, U. R. Sinniah // *Evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–21.
8. Anti-COVID-19 drug candidates: A review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection / A. Prasansuklab [et al.] // *J. of traditional and complementary medicine*. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 144–157.
9. Antimicrobial potential of caffeic acid against *Staphylococcus aureus* clinical strains / M. Kępa [et al.] // *BioMed research intern.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–9.
10. Caffeic acid and its derivatives: antimicrobial drugs toward microbial pathogens / F. Khan [et al.] // *J. of agr. and food chem.* – 2021. – Vol. 69, N 10. – P. 2979–3004.
11. Trivedi, H. Antibacterial activity of chlorogenic acid phytovesicles against resistant bacteria: development, optimization and evaluation / H. Trivedi, P. K. Puranik // *Intern. j. of applied pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, N 1. – P. 83–92.
12. Barnes, J. *Herbal Medicines* / J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson. – 3rd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 710 p.
13. Hudson, J. *Echinacea – a source of potent antivirals for respiratory virus infections* / J. Hudson, S. Vimalanathan // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. – 2011. – Vol. 4, N 7. – P. 1019–1031.
14. Antiviral properties of caffeic acid phenethyl ester and its potential application [Electronic resource] / H. K. Erdemli [et al.] // *J. of intercultural ethnopharmacology*. – 2015. – Vol. 4, N 4. – P. 344–347. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649239/>. – Date of access: 07.04.2024.
15. Inhibition by caffeic acid of the influenza A virus multiplication in vitro / H. Utsunomiya [et al.] // *Intern. j. of molecular medicine*. – 2014. – Vol. 34, N 4. – P. 1020–1024.
16. Aljehany, B. M. Antiviral and anti-SARS-CoV-2 activity of natural chlorogenic acid and its synthetic derivatives / B. M. Aljehany // *Archives of Pharmacy Practice*. – 2022. – Vol. 13, N 4. – P. 74–81.
17. Ryan, W. R. Safety of a preservative-free acidified saline nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial / W. R. Ryan, P. H. Hwang // *Archives of otolaryngology- head and neck surgery*. – 2010. – Vol. 136, N 11. – P. 1099–1103.
18. In vitro effects of preservatives in nasal sprays on human nasal epithelial cells / C. Y. Ho [et al.] // *Amer. j. of rhinology*. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 125–129.

19. Assessment of the antibacterial activity of tea tree oil using the European EN 1276 and EN 12054 standart suspension tests / S. Messenger [et al.] // *The j. of hospital infection.* – 2005. – Vol. 59, N 2. – P. 113–125.
20. Adaszynska-Skwirzynska, M. Antibacterial activity of lavender essential oil and linalool combined with gentamicin on selected bacterial strains / M. Adaszynska-Skwirzynska, D. Szczerbinska, S. Zych // *Medycyna weterynaryjna.* – 2020. – Vol. 76, N 2. – P. 115–118.
21. Bachir, R. G. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* / R. G. Bachir, M. Benali // *Asian Pacific j. of tropical biomedicine.* – 2012. – Vol. 2, N 9. – P. 739–742.
22. Yazgan, H. Investigation of antimicrobial properties of sage essential oil and its nanoemulsion as antimicrobial agent / H. Yazgan // *Food Science and Technology.* – 2020. – Vol. 130. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643820306587?via%3Dihub>. – Date of access: 07.04.2024.
23. Novash, D. Antioxidant activity of purple coneflower herb extracts, depending on the composition of the extragent / D. Novash, R. Lukashou // *Revista Farmaceutica a Moldovei.* – 2021. – Vol. 45, Nr. 1. – P. 62–66.
24. Методы оценки чувствительности-устойчивости бактерий-оппортунистов к анти-септическим лекарственным средствам [Электронный ресурс] / Г. А. Скороход [и др.]. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/full/055-0419.pdf>. – Дата доступа: 25.07.2024.
- Archives. 2017;3(2):994–1011. doi: 10.22192/lsa.2017.3.2.6
7. Swamy MK, Akhtar MS, Sinniah UR. Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:1–21. doi: 10.1155/2016/3012462
8. Prasansuklab A, Theerasri A, Rangsinth P, Sillapachaiyaporn C, Chuchawankul S, Tencomnao T. Anti-COVID-19 drug candidates: A review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection. *J Tradit Complement Med.* 2021;11(2):144–57. doi: 10.1016/j.jtcm.2020.12.001
9. Kępa M, Mikłasińska-Majdanik M, Wojtyczka RD, Idzik D, Korzeniowski K, Smoleń-Dzirba J et al. Antimicrobial potential of caffeic acid against *Staphylococcus aureus* clinical strains. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1–9. doi: 10.1155/2018/7413504
10. Khan F, Bamunuarachchi NI, Tabasum N, Kim YM. Caffeic acid and its derivatives: antimicrobial drugs toward microbial pathogens. *J Agric Food Chem.* 2021;69(10):2979–3004. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07579
11. Trivedi H, Puranik PK. Antibacterial activity of chlorogenic acid phytovesicles against resistant bacteria: development, optimization and evaluation. *Intern J of Applied Pharmaceutics.* 2022;14(1):83–92. doi: 10.22159/ijap.2022v14i1.43422
12. Barnes J, Anderson IA, Phillipson JD. *Herbal Medicines.* 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007. 710 p
13. Hudson J, Vimalanathan S. Echinacea – a source of potent antivirals for respiratory virus infections. *Pharmaceutics (Basel).* 2011;4(7):1019–31. doi: 10.3390/ph4071019
14. Erdemli HK, Akyol S, Armutcu F, Akyol O. Antiviral properties of caffeic acid phenethyl ester and its potential application [Electronic resource]. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2015;4(4):344–7. Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649239/>. Date of access: 07.04.2024. doi: 10.5455/jice.20151012013034
15. Utsunomiya H, Ichinose M, Ikeda K, Uozaki M, Morishita J, Kuwahara T et al. Inhibition by caffeic acid of the influenza A virus multiplication in vitro. *Int J Mol Med.* 2014;34(4):1020–4. doi: 10.3892/ijmm.2014.1859
16. Aljehany BM. Antiviral and anti-SARS-CoV-2 activity of natural chlorogenic acid and its synthetic derivatives. *Arch Pharm Pract.* 2022;13(4):74–81. doi: 10.51847/pg8LAD1TQf
17. Ryan WR, Hwang PH. Safety of a preservative-free acidified saline nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Arch Otolaryngol Head*

REFERENCES

- Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of rhinitis: classification, types, pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(14):1–11. doi: 10.3390/jcm10143183
- Shakhova EG. A modern view of the problem of rhinitis. *Rus med zhurn.* 2018;(5):3–6. (In Russ.)
- Novash DS, Lukashov RI. Structure and analysis of the nasal medicinal products market in the Republic of Belarus. *Retsept.* 2023;26(4):451–63. doi: 10.34883/PI.2023.26.4.006. (In Russ.)
- Deans SG, Ritchie G. Antibacterial properties of plant essential oils. *Int J Food Microbiol.* 1987;5(2):165–80. doi:10.1016/0168-1605(87)90034-1
- Raut JS, Karuppayil SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind Crops Prod.* 2014;62:250–64. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.05.055
- Saranraj P, Devi VD. Essential oils and its antibacterial properties – a review. *Life Science*

Neck Surg. 2010;136(11):1099–103. doi: 10.1001/archoto.2010.179

18. Ho CY, Wu MC, Lan MY, Tan CT, Yang AH. In vitro effects of preservatives in nasal sprays on human nasal epithelial cells. Am J Rhinol. 2008;22(2):125–9. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3154

19. Messenger S, Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Assessment of the antibacterial activity of tea tree oil using the European EN 1276 and EN 12054 standart suspension tests. J Hosp Infect. 2005;59(2):113–25. doi: 10.1016/j.jhin.2004.07.015

20. Adaszynska-Skwirzynska M, Szczerbinska D, Zych S. Antibacterial activity of lavender essential oil and linalool combined with gentamicin on selected bacterial strains. Med Weter. 2020;76(2):115–8. doi: 10.21521/mw.6279

21. Bachir RG, Benali M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of Eucalyptus globulus against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. Asian Pac J Trop Biomed. 2012;2(9):739–42. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60220-2

22. Yazgan H. Investigation of antimicrobial properties of sage essential oil and its nanoemulsion as antimicrobial agent. Food Science and Technology. 2020;130. Mode of access: https://

www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643820306587?via%3Dihub. Date of access: 07.04.2024. doi: https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109669

23. Novash D, Lukashou R. Antioxidant activity of purple coneflower herb extracts, depending on the composition of the extragent. Revista Farmaceutica a Moldovei. 2021;45(1):62–6

24. Skorokhod GA, Gudkova EI, Tsirkunova ZhF, Slabko IN, Butkevich VV, Kanashkova TA i dr. Methods for assessing the sensitivity and resistance of opportunistic bacteria to antiseptic drugs. [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://med.by/methods/pdf/full/055-0419.pdf. Data dostupa: 25.07.2024. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,
лабораторный корпус, 15,
Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
тел. 8(017)2794218,
e-mail: pharmtic@bsmu.by,
Адамович Т. Г.

Поступила 25.06.2024 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.12-005.4:[615.22:615.07]

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.82>Н. Д. Суюнов¹, Н. Э. Султанов²

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан²Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызская Республика

Целью настоящей работы был фармакоэкономический анализ лекарственных средств, используемых при лечении ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца широко распространена среди населения разных стран мира. Наиболее частым ее проявлением является стенокардия. Фармакоэкономические исследования охватывают различные группы лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, лекарственные препараты, улучшающие реологические свойства крови, лекарственные препараты, используемые для коррекции уровня липидов в крови, а также метаболитические препараты, применяемые в качестве вспомогательной терапии, и комбинации лекарственных препаратов. Проведение фармакоэкономических исследований направлено также на повышение эффективности лекарственной терапии ишемической болезни сердца на амбулаторном и стационарном этапах.

Сделано заключение о важности фармакоэкономических исследований для обеспечения эффективности, безопасности и снижения стоимости лечения ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, лекарственный препарат, ишемическая болезнь сердца, стенокардия.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, которые широко распространены среди населения многих стран мира, по своей медико-социальной значимости занимают ведущее положение среди заболеваний системы кровообращения [1].

На долю ишемической болезни сердца приходится 50% в структуре заболеваемости трудоспособного населения и примерно 30–50% – в структуре причин общей смертности.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний в России умирают более 1,2 млн человек. При этом ведущее место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в стране занимает ишемическая болезнь сердца – 35% [2].

Трудности лечения ишемической болезни сердца обусловлены разнообразием ее клинических форм и вариантов течения,

осложнениями, применяемыми лекарственными препаратами (ЛП), эффективность которых нередко не подтверждена достоверными клиническими данными.

При постоянном совершенствовании медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (увеличение арсенала лекарственных средств (ЛС) с доказанным положительным влиянием на прогноз, частоты операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, отмечаются снижение качества жизни и трудоспособности, высокий процент инвалидизации. В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В связи с необходимостью сдерживания роста затрат на здравоохранение и

выбора стратегически рациональных медицинских вмешательств и подходов к использованию бюджета экономические исследования в системе здравоохранения представляют значительный интерес.

Оптимизация лечения ишемической болезни за счет фармакоэкономических исследований является важной задачей медицины и фармации [3].

Целью настоящего исследования был фармакоэкономический анализ лекарственных средств, используемых при лечении ишемической болезни сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были научные публикации по проблемам профилактики и лечения ишемической болезни сердца за период 2009–2020 гг. В работе использовали методы описания, анализа, синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность ишемической болезни сердца у населения определяется рядом факторов. Среди них можно выделить неизменяемые, к которым относят пожилую возраст, мужской пол, отягощенный по ишемической болезни сердца семейный анамнез, и изменяемые факторы: курение, повышенное содержание холестерина в крови, сахарный диабет, высокое артериальное давление, ожирение, гиподинамию, а также психосоциальные факторы [4].

Наиболее часто ишемическая болезнь сердца проявляется стенокардией, т. е. болевым синдромом, в типичных случаях легко распознаваемым. Классическое описание грудной жабы дано в 1768 г. врачом В. Геберденом, хотя он не знал о связи болезни с состоянием сосудов сердца: «Есть заболевание грудной клетки, которое характеризуется своеобразными симптомами, в первую очередь сильнейшими болями. Вследствие сопряженной с припадками опасности этому заболеванию должно быть придано особое значение. Локализация, чувство сильнейших болей и страх за жизнь делают, мне кажется, для этого заболевания наиболее подходящим названием «грудная жаба» (*angina pectoris*). У людей, подверженных этому заболеванию, при ходьбе, в особенности при ходьбе по

сле еды, возникают столь сильные боли в груди, что им кажется, что они лишатся жизни, если боль усилится или продлится еще некоторое время. Как только больные останавливаются, болевой припадок прекращается. Вне описанных припадков больные совершенно здоровы» [5].

На сегодняшний день огромную роль в улучшении качества и продолжительности жизни, благоприятного прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца играет патогенетическая терапия [6]. В последние годы кардиология все больше переходит на стандарты «доказательной медицины», и лишь те лечебные вмешательства, включая ЛС, которые убедительно доказали свою эффективность в клинических испытаниях, рекомендуются к повсеместному применению.

Значительное увеличение арсенала оригинальных ЛП и их многочисленных аналогов является характерной особенностью современного фармацевтического рынка во многих странах. Поэтому при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора ЛП не только на основании данных о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости. Все это говорит о необходимости оптимизации фармакотерапевтической помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, ишемической болезнью сердца.

В настоящее время в условиях оптимизации финансирования системы общественного здравоохранения все большее значение приобретает фармакоэкономическая эффективность ЛП. В связи с этим фармакоэкономические исследования, включающие анализ стоимости различных методов лечения при условии их равной эффективности и безопасности, важны для принятия решения о выборе конкретной технологии (стандартов) лечения.

Клиническая ценность каждого ЛП определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. В связи с появлением на фармацевтическом рынке большого количества препаратов у медицинских и фармацевтических специалистов появилась возможность выбора оптимальной с точки зрения клинико-экономической оценки терапии. Таким образом, одним из подходов, позволяющих снизить и оптимизировать расходы на здравоохранение, является проведение клинико-эко-

номических исследований, которые предусматривают определение оптимального метода лечения (диагностики, профилактики) заболевания на основе сравнительной оценки клинических результатов (эффективности, безопасности) и стоимости данных медицинских технологий.

Стремительный рост количества оригинальных ЛП и их многочисленных аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми наименованиями, является характерной особенностью современного фармацевтического рынка многих стран [7].

Клиническими рекомендациями по лечению стабильной ишемической болезни сердца предложены эффективные и безопасные группы ЛП, прежде всего из числа β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, органических нитратов [8].

Нитраты были первыми ЛП из группы нитровазодилаторов для лечения стенокардии. В 1879 г. доктор W. Murrell в английском журнале *The Lancet* опубликовал результаты применения 1% спиртового раствора нитроглицерина для купирования приступов стенокардии и для их предупреждения перед физической нагрузкой. До момента появления β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) нитраты были единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога. Несмотря на появление в последнее время других эффективных препаратов, нитраты по-прежнему занимают прочные позиции в лечении пациентов с различными клиническими формами ишемической болезни сердца. Быстродействующие нитраты до сих пор являются непревзойденным средством купирования приступов стенокардии [9].

К группе препаратов, которые имеют доказательства положительного влияния на выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца, относятся β -адреноблокаторы. Установлено, что у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, эти препараты уменьшают летальность на 19–48% и частоту развития повторного инфаркта миокарда на 28%. Высокая значимость этой группы ЛП обуславливает большой интерес к качеству их генерических форм [10].

В исследовании [11] приведены результаты сравнительного клинико-экономического анализа оригинального пре-

парата бисопролола и его генерика. В исследовании участвовал 61 пациент после острого коронарного синдрома, из них 34 мужчины и 27 женщин в возрасте от 46 до 78 лет. Пациенты методом конвертов были разделены на группы А (получали оригинальный бисопролол) и С (получали генерический препарат). Длительность наблюдения – 6 недель. Изучали динамику частоты сердечных сокращений, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение затраты/эффективность. Оба препарата проявили достоверный пульсурежающий эффект. В результате лечения у пациентов обеих групп отмечалось достоверное увеличение объема выполненной работы, метаболический эквивалент продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. Средняя доза β -адреноблокатора в группе А была меньше, чем в группе С (соответственно $6,63 \pm 3,0$ и $9,05 \pm 1,82$ мг; $p < 0,05$).

Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 недель терапии для достижения целевой частоты сердечных сокращений в группе А потрачено 663,75 денежных единиц, в группе С – 816,96; на уменьшение частоты сердечных сокращений на 1 удар в минуту у одного пациента в группе А потрачено 48,46, в группе С – 59,06 денежных единиц. Стоимость увеличения объема выполненной работы по метаболическому эквиваленту на 1% в группе А составила 12,93 денежных единиц, в группе С – 19,3 денежных единиц. Стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А была 28,38 денежных единиц, в группе С – 30,25 денежных единиц, а уменьшение времени – 39,31 денежных единиц.

Таким образом, оба препарата (оригинальный и генерик) достоверно снижали частоту сердечных сокращений и увеличивали адаптацию пациентов к физической нагрузке. По сравнению с генерическим препаратом оригинальный оказался экономически более выгодным при 6-недельном лечении пациентов после острого коронарного синдрома [12].

Способность снижать смертность при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии, остром инфаркте миокарда, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильным течением продемонстрировали ингибиторы

ангиотензин превращающего фермента. В публикации [13] дается сравнительная клиничко-фармакоэкономическая оценка ингибиторов ангиотензин превращающего фермента периндоприла и эналаприла. Определено, что прием периндоприла пациентами с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования по сравнению с эналаприлом имеет значительные преимущества. При приеме периндоприла более выражено улучшение систолической функции левого желудочка, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение частоты ишемических эпизодов. Курс лечения периндоприлом характеризуется более низкими материальными затратами.

Важную роль в предупреждении тяжелых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца играют ЛП, улучшающие реологические свойства крови.

Результаты крупнейшего мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009, включившего 16 исследований по вторичной профилактике с участием около 17 тысяч пациентов с инфарктом миокарда, инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе, показали, что лечение низкими дозами аспирина статистически достоверно снижает риск крупных коронарных событий (инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти) на 20%, не фатального инфаркта миокарда – на 31%, смерти, связанной с коронарной патологией, – на 13%, ишемического инсульта – на 22%, сосудистой смерти – на 9% и тяжелых сосудистых событий – на 19%. Применение ацетилсалициловой кислоты не только существенно снижает риск кардиоваскулярных событий, но и достоверно уменьшает смертность от любых причин (на 18%). В отношении безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в известном исследовании Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (1996), охватившем около 20 тысяч пациентов, не было выявлено достоверной разницы между риском нежелательных реакций, вызванным приемом ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сут) и клопидогреля, в то время как экономическая доступность лечения ацетилсалициловой кислотой остается на порядок выше [14].

Приведены результаты фармакоэкономического анализа режима лечения пациентов с сердечно-сосудисты-

ми заболеваниями (ССЗ) препаратами антитромботического действия. Установлено, что терапия клопидогрелем является более затратной. Несмотря на то, что терапия ацетилсалициловой кислотой должна проводиться на постоянной основе у пациентов с ССЗ, необходимо включить ее в программу возмещения «Доступные лекарственные средства». Включение препаратов с ацетилсалициловой кислотой в перечень возмещаемых лекарственных средств улучшит здоровье пациентов с ССЗ и поможет сэкономить государственные средства, которые могут быть потеряны из-за инвалидизации пациента [15].

В научном исследовании [16] проведен фармакоэкономический анализ методом минимизации затрат различных препаратов ацетилсалициловой кислоты, принимаемых с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентами с высоким риском развития гастропатии.

Выявлены преимущества кардиомагния по сравнению с другими ЛП, который продемонстрировал сочетание меньшей стоимости и низкой частоты развития нежелательных реакций.

На протяжении последних лет среди приоритетных направлений профилактики коронарных заболеваний и их последствий выделяют коррекцию дислипидемических состояний как основной причины развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время основным классом липидснижающих препаратов, используемых для лечения ишемической болезни сердца, являются статины. Группа статинов представлена симвастатином, ловастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином и розувастатином (ЛС расположены в хронологическом порядке согласно их появлению на мировом фармацевтическом рынке). Сравнительный анализ применения препаратов группы статинов в условиях здравоохранения Беларуси позволил выделить аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин (все препараты зарегистрированы на фармацевтическом рынке Республики Беларусь) не только как эффективные гиполипидемические средства, но и как зарекомендовавшие себя в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В работе [18] изложены результаты исследования, посвященного изучению лекарственного ответа при лечении ишеми-

ческой болезни сердца и способов ее коррекции ЛП группы статинов. В исследовании приняли участие 25 человек. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 60 лет, страдающие ишемической болезнью сердца, имеющие стабильную стенокардию напряжения I, II функциональных классов и изолированную либо сочетанную гиперхолестеринемию. Участники не имели противопоказаний к назначению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и дали добровольное информированное согласие на участие. Критерии исключения: отказ от предложенной модели лечения; индивидуальная непереносимость розувастатина; побочные эффекты (повышение уровня печеночных трансаминаз в 3 раза); полиморбидные патологии. Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое обследование. На каждом этапе исследования определяли содержание холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Фармакокоррекция гиперлипотеинемии осуществлялась при помощи статинов IV поколения – розувастатина в стартовой дозировке 10 мг в сутки. Показатели уровня холестерина липопротеинов были достигнуты не у всех включенных в исследование пациентов, в связи с чем в дальнейшем проводилась коррекция дозы до 20 мг в сутки. Однако для ряда пациентов и такая доза не была эффективной. Поэтому сделан вывод о необходимости при применении статинов индивидуализированного подхода.

В работе [19] проведены исследования по оценке эффективности метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца. Установлено, что большинство пациентов имеют хронические формы ишемической болезни сердца, требующие длительного лекарственного лечения. Препараты метаболической терапии в настоящее время рассматриваются в качестве дополнения к основному антиишемическому лечению. Они улучшают метаболизм миокарда и оптимизируют его функционирование при хронической ишемии. Одним из наиболее известных метаболических препаратов является триметазидин. Считается, что он повышает устойчивость кардиомиоцитов в условиях хронической ишемии вследствие усиления аэробного гликолиза и блокады β -окисления жирных кислот, а также

восстанавливает энергетический баланс клеток за счет повышения внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфорной кислоты.

Использование миокардиального цитопротектора триметазидина по данным контролируемых исследований, российских и международных рекомендаций является одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ишемической болезни сердца [20].

Положительные результаты в лечении стенокардии достигнуты при назначении комбинированной терапии ЛП.

В работе [21] приводятся результаты исследования, выполненного ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina), по изучению роли лекарственной терапии в лечении пациентов со стабильным течением стенокардии. В ходе выполнения этого рандомизированного клинического исследования было установлено, что у лиц с выраженным стенозом коронарной артерии и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение чрескожных коронарных вмешательств не приводит к увеличению продолжительности переносимости нагрузки по сравнению с эффектом имитации чрескожных коронарных вмешательств. Современная лекарственная терапия, соответствующая действующим рекомендациям, или оптимальная лекарственная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца включает прием ацетилсалициловой кислоты, ингибитора рецепторов P2Y₁₂ (при соответствующих показаниях, например, после выполнения чрескожных коронарных вмешательств или перенесенного острого коронарного синдрома), гиполипидемического препарата (обычно статина), β -адреноблокатора и ингибитора ангиотензин превращающего фермента. Несмотря на доказательства эффективности вторичной профилактики с помощью ЛС, в клинических исследованиях по оценке эффективности методов реваскуляризации миокарда роль такой терапии часто недооценивается.

В научной публикации [22] изложен систематический обзор 17 рандомизированных клинических исследований, целью которого была оценка данных о пользе и нежелательных реакциях перорального

препарата Panax notoginseng при ишемической болезни сердца. Установлено, что пероральный прием Panax notoginseng не приводит к снижению сердечно-сосудистых событий, но может облегчить течение стенокардии, включая улучшение ее симптомов, улучшение электрокардиограммы, уменьшение количества и продолжительности рецидивов стенокардии и дозировки нитроглицерина. Пероральный прием Panax notoginseng не имел существенных различий по сравнению с изосорбида динитратом в отношении немедленного эффекта при стенокардии. Сделан вывод о том, что пероральный препарат Panax notoginseng может облегчить симптомы, связанные со стенокардией. Однако для получения высокого уровня доказательств необходимы более строгие исследования высокого качества.

Эффективность лечения стенокардии напрямую связана с комплаентностью (приверженностью к лечению) пациентов.

В анализе [23] изучалась приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Показано, что результат лечения зависит не только от выбора наилучшей стратегии и тактики лечения, но и от комплаентности пациента.

Необходимость лекарственного лечения, а также важность соблюдения пациентами врачебных рекомендаций по вторичной профилактике как после оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца, так и при консервативной терапии коронарной болезни, неоспорима. Эффективность лечения во многом зависит от приверженности, на которую оказывают влияние различные факторы. По данным амбулаторного регистра профиля подробно проанализировано современное состояние проблемы приверженности пациентов с хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям [24].

На основе данных отечественных и зарубежных авторов установлено, что большое число пациентов при длительной терапии не достигают необходимой приверженности к лечению ишемической болезни сердца, что в том числе демонстрируют результаты исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) (2016–2017),

согласно которым прием антиагрегантов составил 92,7% в целом, β -блокаторов – 81%, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента – 57,3%, антагонистов рецепторов ангиотензина – 18,4%, статинов – 80,8%. В коллективной публикации [25] оценивалось качество лекарственной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра. Приверженность пациентов лечению способствовали достижению целевых показателей артериального давления и липопротеинов низкой плотности.

Важная роль в лечении стенокардии принадлежит и амбулаторному, и стационарному этапам. Проведение фармакоэкономических исследований направлено на оптимизацию лекарственной терапии сердечно-сосудистой патологии и при амбулаторном, и при стационарном лечении.

В работе [26] проведен фармакоэкономический анализ лекарственной терапии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе лечения. На каждом терапевтическом участке врачами наблюдается до 230 пациентов с ишемической болезнью сердца и еще больше пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее результативным в диспансерном наблюдении пациентов с ишемической болезнью сердца врачами-терапевтами являются изменение устранимых факторов риска и системная лекарственная терапия, целью которой является улучшение прогноза и качества жизни.

Максимальный клинический эффект достигается при использовании принципов индивидуализированного подхода к выбору лечения.

С целью определения основных характеристик амбулаторного пациента со стабильной ишемической болезнью сердца ведется Международный регистр пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, который стартовал в 2009 г. (CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease)). Это проспективный проект, который предполагает длительное, в течение 5 лет, наблюдение за пациентами с хронической ишемической болезнью сердца. На сегодняшний день в него включены 33 438 пациентов из 45 стран Европы, Америки, Африки, Азии, Австралии. Про-

ект задуман с целью получения обширной информации о стабильной ишемической болезни сердца, поскольку в последнее время основное внимание уделялось вопросам диагностики и лечения пациентов с острыми формами этого заболевания. В рамках проекта планируется определить демографические и клинические данные амбулаторных пациентов, методы лечения и исходы болезни [27].

В исследовании [28] рассматриваются результаты фармакоэкономического анализа лекарственной терапии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца на стационарном этапе лечения. Изучено 76 историй болезни пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, находившихся на стационарном лечении. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии проводился с помощью ABC- и VEN-анализов. ABC-анализом определено, что в стационаре для лечения ишемической болезни сердца использовались прежде всего среднетратные препараты (группа В). Выявлено, что применение лекарственных препаратов группы А выше нормы, группы С – ниже нормы в два раза. Результаты VEN-анализа свидетельствуют о несоответствии реальных объемов потребления лекарственных препаратов рекомендуемым значениям. Сокращение использования ЛП с недоказанной эффективностью и рациональная базисная терапия позволят грамотно перераспределить денежные ресурсы в пользу жизненно необходимых препаратов, повысить эффективность лечения.

Следует отметить наличие значительных нереализованных пока возможностей по коррекции традиционных факторов риска у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда, острые коронарные синдромы, чрескожные коронарные вмешательства и аортокоронарное шунтирование (в среднем через 1,7 года после исходных событий). Такая ситуация характерна для многих стран мира, хотя каждой из них присущи определенные различия. Например, по ряду аспектов вторичной профилактики у российских пациентов были достигнуты положительные результаты. Так, частота эффективного контроля артериального давления при приеме антигипертензивных препаратов составила 73,4% у российских пациентов и 53,5% – в общей популяции.

Важную роль в лечении стенокардии играет вторичная профилактика. В исследовании [29] в сравнительном аспекте рассматривается мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и в странах Европы. В российской когорте была самая высокая среди европейских стран-участниц частота избыточной массы тела и ожирения (93,1% против 82,1% в общей популяции). Гиполипидемические препараты получали 74,9% российских пациентов (в Европе – 86,6%), однако целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности у получающих лечение был достигнут лишь в 15,9% случаев (21,1% в общей популяции исследования).

В работе [30] анализируются результаты исследования по разработке комплексного подхода к лекарственному обеспечению пациентов с ишемической болезнью сердца в рекреационных условиях в Башкортостане. В Республике Башкортостан по состоянию на 1 августа 2013 г. заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали 31% взрослого населения, из них ишемической болезнью сердца – 21%, среди которых 14,5% составляли работники крупных промышленных предприятий. Установлено, что в организации медицинской реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенную роль играет продолжение лечения в санаторно-курортных условиях непосредственно после стационарного лечения.

В научном исследовании [31] представлены результаты изучения ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Установлено, что более 50% препаратов для патогенетической терапии ишемической болезни сердца представлены российскими предприятиями-производителями. Коэффициенты широты ассортимента в каждой группе препаратов, используемых для лечения стабильной стенокардии, составили менее 0,5, что обуславливает целесообразность расширения ассортимента за счет препаратов, соответствующих современным международным терапевтическим рекомендациям.

В исследовании [32] произведена оценка клинико-экономической эффективности лекарственной терапии пациентов со стабильным течением ишемической болезни

сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. В ходе исследования проанализирована 131 история болезни пациентов, проходивших лечение в отделении терапии и сердечно-сосудистой хирургии, проведен ABC/VEN-анализ лекарственной терапии. Выявлено несоответствие проводимой фармакотерапии рекомендованной Стандартом медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией от 2007 г., широкое использование препаратов с недоказанной клинической эффективностью для лечения пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Сделан вывод о необходимости разработки критериев назначения препаратов и жестком следовании им в условиях реальной практики для обеспечения контроля за расходами на фармакотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ишемической болезни сердца является актуальной проблемой медицины. При анализе данных литературы выявлена высокая распространенность ишемической болезни сердца среди населения различных стран мира.

Обзор научной литературы, посвященной фармакоэкономическому анализу и клинико-экономическим исследованиям лекарственных средств, используемых при лечении ишемической болезни сердца, свидетельствует о важности проведения исследований по вопросам фармакоэкономической эффективности лекарственных препаратов. Фармакоэкономический анализ приобретает особое значение в связи с проблемами лечения ишемической болезни сердца как широко распространенного заболевания, приводящего к инвалидности, утрате трудоспособности, увеличению расходов на медико-социальные мероприятия.

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что формирование рыночных отношений на фармацевтическом рынке страны диктует необходимость обеспечения доступности ЛС и эффективности затрат при лечении ишемической болезни сердца.

В настоящее время во всем мире широко используются методы фармакоэкономики, которые дают возможность выявить из числа многочисленных и широко применяемых при лечении ишемической болез-

ни сердца такие лекарственные средства, у которых отмечается наибольшая эффективность, низкая стоимость и наименьшие нежелательные реакции.

SUMMARY

N. D. Suyunov, N. E. Sultanov
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF
MEDICINES USED IN THE TREATMENT
OF CORONARY HEART DISEASE

The aim of this work was to make pharmacoeconomic analysis of medicines used in the treatment of coronary heart disease. Coronary heart disease is widespread among the population of different countries of the world. Its most frequent manifestation is angina pectoris. Pharmacoeconomic studies cover various groups of medicines for the treatment of coronary heart disease: β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, medicines improving rheological properties of blood, medicines used to correct blood lipid levels as well as metabolic medicines used as adjuvant therapy and combinations of medicines. Conducting pharmacoeconomic studies is also aimed at increasing the effectiveness of drug therapy for coronary heart disease at the outpatient and inpatient stages.

The conclusion is made on the importance of pharmacoeconomic studies to ensure the effectiveness, safety and cost reduction in the treatment of coronary heart disease.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, medicine, coronary heart disease, angina pectoris.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с артериальной гипертензией, осложненной ишемической болезнью сердца в условиях стационара / О. Б. Оконенко [и др.] // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: материалы V межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ, 29-30 мая 2015 г. / под ред. Ф. Н. Бидаровой. – Владикавказ: Северо-Осетинский гос. ун-т им. К. Л. Хетагурова, 2015. – С. 345–348.

2. Разработка комплексного подхода лекарственного обеспечения пациентов с ишемической болезнью сердца в рекреационных условиях в Республике Башкортостан / К. В. Лозовая [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 2. –

С. 5–8.

3. Леушина, Е. А. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии стабильной ишемической болезни сердца в практике участкового врача-терапевта / Е. А. Леушина // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 54.

4. Демьянчук, С. В. Разработка организационно-экономических подходов лекарственного обеспечения пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях реабилитации в Республике Башкортостан / С. В. Демьянчук, Г. Ф. Лозовая // Мед. альманах. – 2013. – № 6. – С. 190–192.

5. Ослопов, В. Н. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия. Лечение («фокус на триметазидин») / В. Н. Ослопов, Ю. В. Ослопова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 288–292.

6. Drug utilization pattern and pharmacoeconomic analysis in geriatric medical inpatients of a tertiary care hospital of India / V. N. Jhaveri [et al.] // J. of pharmacology & pharmacotherapeutics. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 15–20.

7. Аношкина, Е. В. Роль фармакоэкономических исследований в оптимизации качества лекарственной помощи / Е. В. Аношкина // Евраз. науч. об-ние. – 2020. – № 9–3. – С. 244–247.

8. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией в Российской Федерации / К. А. Ковалева [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 43–44.

9. Лупанов, В. П. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на изосорбида динитрат / В. П. Лупанов // Мед. совет. – 2015. – № 8. – С. 86–90.

10. Тарловская, Е. И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. И. Тарловская, Т. И. Чудиновских // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 29–35.

11. Тарловская, Е. И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. И. Тарловская, Т. И. Чудиновских // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 12–17.

12. Тарловская, Е. И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. И. Тарловская, Т. И. Чудиновских // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 40–44.

13. Лопатин, Ю. М. Клинико-фармакоэкономическая оценка ингибиторов ангиотензин превращающего фермента периндоприла и

эналаприла у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию / Ю. М. Лопатин, Е. П. Дронова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 47–53.

14. Изучение антитромботической эффективности, безопасности и переносимости генериков ацетилсалициловой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца / Т. А. Хомазюк [и др.] // Медицинские Перспективы. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 37–43.

15. Nemchenko, A. S. The Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment Regimens of Patients Having Cardiovascular Diseases with Drugs of the Antithrombotic Action / A. S. Nemchenko // Asian J. of pharmaceutics. – 2019. – Vol. 13, N 3. – P. 179–183.

16. Белоусов, Д. Ю. Исследование клинико-экономической эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты, содержащих и не содержащих гидроксид магния, у пациентов с ишемической болезнью сердца / Д. Ю. Белоусов, Е. В. Афанасьева // Рус. мед. журн. – 2013. – Т. 21, № 12. – С. 634–636.

17. Фармакоэкономическая оценка применения розувастатина (мертенил®) в условиях здравоохранения Республики Беларусь / И. Н. Кожанова [и др.] // Мед. новости. – 2014. – № 7. – С. 54–58.

18. Маль, Г. С. Лекарственный ответ при лечении ишемической болезни сердца и способы его коррекции / Г. С. Маль // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 54.

19. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах хронической ишемической болезни сердца / Н. Б. Амиров [и др.] // Вестн. современной клинич. медицины. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 12–19.

20. Трухан, Д. И. Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца / Д. И. Трухан // Кардиосомастика. – 2014. – Т. 5, № 3/4. – С. 41–47.

21. Гиляревский, С. Р. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 17–23.

22. Oral Panax notoginseng Preparation for Coronary Heart Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / Q. Shang [et al.] // Evidence-based complementary and alternative medicine. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1.

23. Алиев, В. Ф. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих медицинскую помощь в

амбулаторных условиях / В. Ф. Алиев // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегод. Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию д-ра мед. наук, проф., заслуж. деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева, Тюмень, 12 апр. 2018 г. / ред.: И. В. Медведева [и др.]. – Тюмень: Айвекс, 2018. – С. 115.

24. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра профиль) / Ю. В. Лукина [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2017. – № 3. – С. 14–19.

25. Качество медикаментозной терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра / Е. Д. Жаркова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 58–65.

26. Леушина, Е. А. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе лечения / Е. А. Леушина, М. Г. Брынза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 19b–20a.

27. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М. И. Лутай [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 13–21.

28. Леушина, Е. А. Методы фармакоэкономического анализа лекарственной терапии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца на стационарном этапе лечения / Е. А. Леушина, М. Г. Брынза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 20a–20b.

29. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиология – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 99–107.

30. Жукова, Д. Я. Вопросы эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения ишемической болезни сердца / Д. Я. Жукова, Г. Н. Ковальская // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2015. – Т. 133, № 2. – С. 78–83.

31. Соляник, Е. В. Преимущества органических нитратов пролонгированных форм в антиангинальной терапии стабильной стенокардии / Е. В. Соляник, Е. В. Елисева // Тихоокеанский мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 76–79.

32. Свешникова, Н. Д. Оценка клинико-экономической эффективности медикаментозной терапии пациентов со стабильным течени-

ем ишемической болезни сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда / Н. Д. Свешникова, Ф. Н. Палеев // Альманах клинич. медицины. – 2015. – № 43. – С. 38–45.

REFERENCES

1. Okonenko OB, Zaitseva OL, Ivanova AV, Krest'ianinova AI. Pharmacoeconomic aspects of treatment of patients with arterial hypertension complicated by ischemic heart disease in a hospital setting. V: Bidarova FN, redaktor. Sovremennaiia farmatsiia: problemy i perspektivy razvitiia. Materialy V mezhregion nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem GBOU VPO SOGMA Minzdrava Rossii; 2015 Maia 29-30; Vladikavkaz. Vladikavkaz, RF: Severo-Osetinskii gos un-t im KL Khetagurova; 2015. s. 345–8. (In Russ.)

2. Lozovaia KV, Dem'ianchuk SV, Lozovaia GF, Mironenkova ZhV. Development of an integrated approach to drug provision for patients with coronary heart disease in recreational settings in the Republic of Bashkortostan. Med vestn Bashkortostana. 2016;11(2):5–8. (In Russ.)

3. Leushina EA. Pharmacoeconomic analysis of drug therapy for stable ischemic heart disease in the practice of a local general practitioner. Farmakoeconomika: teoriia i praktika. 2019;7(1):54. doi: 10.30809/phe.1.2019.27. (In Russ.)

4. Dem'ianchuk SV, Lozovaia GF. Development of organizational and economic approaches to drug provision for patients with ischemic heart disease in the context of rehabilitation in the Republic of Bashkortostan. Med al'manakh. 2013;(6):190–2. (In Russ.)

5. Oslopov VN, Oslopova IuV. Ischemic heart disease. Angina. Treatment (focus on trimetazidine). RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2014;22(4):288–92. (In Russ.)

6. Jhaveri BN, Patel TK, Barvaliya MJ, Tripathi CB. Drug utilization pattern and pharmacoeconomic analysis in geriatric medical in-patients of a tertiary care hospital of India. J Pharmacol Pharmacother. 2014;5(1):15–20. doi: 10.4103/0976-500X.124411

7. Anoshkina EV. The Role of Pharmacoeconomic Research in Optimizing the Quality of Pharmaceutical Care. Evraz nauch ob-nie. 2020;(9–3):244–7. (In Russ.)

8. Kovaleva KA, Nemiatykh OD, Narkevich IA, Ratova LG, Parizhskaia EN, Konradi AO i dr. Analysis of the range of drugs for the treatment of patients with stable angina in the Russian Federation. Med vestn Bashkortostana. 2019;14(5):43–4. (In Russ.)

9. Lupanov VP. Nitrates in the treatment of patients with ischemic heart disease: focus on isosorbide dinitrate. Med sovet. 2015;(8):86–90. (In Russ.)

10. Tarlovskaia EI, Chudinovskikh TI. Therapeutic efficacy and safety of original and generic bisoprolol in patients with coronary heart dis-

- ease. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2015;14(6):29–35. doi: 10.15829/1728-8800-2015-6-29-35. (In Russ.)
11. Tarlovskaia EI, Chudinovskikh TI. Comparative clinical and economic prospective study of original and generic bisoprolol in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2016;56(5):12–7. doi: 10.18565/cardio.2016.5.12-17. (In Russ.)
 12. Tarlovskaia EI, Chudinovskikh TI. Pharmacoeconomic analysis of the use of pulse-lowering drugs in patients with coronary heart disease. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2016;12(1):40–4. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-40-44. (In Russ.)
 13. Lopatin IuM, Dronova EP. Clinical and pharmacoeconomic evaluation of angiotensin converting enzyme inhibitors perindopril and enalapril in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2009;8(3):47–53. (In Russ.)
 14. Khomaziuk TA, Novozhenina LI, Levykh AE, Kryzhanovskaia SI, Gritsenko VI. Study of antithrombotic efficacy, safety and tolerability of generic acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease. *Medichni Perspektivi*. 2013;18(3):37–43. (In Russ.)
 15. Nemchenko AS. The Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment Regimens of Patients Having Cardiovascular Diseases with Drugs of the Antithrombotic Action. *Asian J Pharm*. 2019;13(3):179–83. doi: 10.22377/ajp.v13i3.3290
 16. Belousov D Iu, Afanas'eva EV. Study of the clinical and economic effectiveness of various forms of acetylsalicylic acid, containing and not containing magnesium hydroxide, in patients with coronary heart disease. *Rus med zhurn*. 2013;21(12):634–6. (In Russ.)
 17. Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of the use of rosuvastatin (mertenil®) in the healthcare conditions of the Republic of Belarus. *Med novosti*. 2014;(7):54–8. (In Russ.)
 18. Mal' GS. Drug response in the treatment of ischemic heart disease and methods of its correction. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2021;20(S1):54. (In Russ.)
 19. Amirov NB, Tsibul'kin NA, Morozova AA, Mikhoparova O Iu, Oshchepkova OB. Comparative effectiveness of metabolic therapy in various forms of chronic ischemic heart disease. *Vestn sovremennoi klinich meditsiny*. 2015;8(4):12–9. (In Russ.)
 20. Trukhan DI. Therapeutic potential of myocardial cytoprotector trimetazidine MV in the treatment of ischemic heart disease. *Kardiosomatika*. 2014;5(3–4):41–7. (In Russ.)
 21. Giliarevskii SR, Golshmid MV, Kuz'mina IM. Key limitations of secondary prevention of coronary heart disease with drug therapy: the role of fixed-dose combination drugs in addressing the problem. *Kardiologiya*. 2018;58(11):17–23. doi: 10.18087/cardio.2018.11.10194. (In Russ.)
 22. Shang Q, Xu H, Liu Z, Chen K, Liu J. Oral Panax notoginseng Preparation for Coronary Heart Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1. doi: 10.1155/2013/940125
 23. Aliev VF. Adherence to treatment in patients with ischemic heart disease receiving medical care in outpatient settings. V: Medvedeva IV, Petrov IM, Solov'ev GS, Panteleev SM, Vikhareva LV, redaktory. *Aktual'nye problemy teoreticheskoi, eksperimental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii. Materialy 52-i ezhegod Vseros konf studentov i molodykh uchenykh posviashch 90-letiiu d-ra med nauk, prof, zasluzh deiatelia nauki RF Pavla Vasil'evicha Dunaeva*; 2018 Apr 12; Tiumen'. Tiumen', RF: Aiveks; 2018. s. 115. (In Russ.)
 24. Lukina IuV, Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Martsevich SIu. Adherence of patients with chronic ischemic heart disease to medical recommendations (according to the outpatient registry profile). *Ros kardiolog zhurn*. 2017;(3):14–9. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-14-19. (In Russ.)
 25. Zharkova ED, Martsevich SIu, Lukina IuV, Kutishenko NP, Drapkina OM. Quality of drug therapy in patients with stable coronary heart disease according to an observational study within the outpatient registry. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(9):58–65. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3371. (In Russ.)
 26. Leushina EA, Brynza MG. Pharmacoeconomic analysis of drug therapy in patients with stable ischemic heart disease at the outpatient stage of treatment. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2018;17(S):19b–20a. (In Russ.)
 27. Lutai MI, Parkhomenko AN, Lysenko AF, Golikova IP, Steg PhG, Greenlaw N i dr. International CLARIFY registry of patients with stable ischemic heart disease in Ukraine: features, problems, prospects. *Ukrain'skii kardiologichnii zhurnal*. 2013;(3):13–21. (In Russ.)
 28. Leushina EA, Brynza MG. Methods of pharmacoeconomic analysis of drug therapy in patients with stable ischemic heart disease at the inpatient stage of treatment. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2018;17(5):20a–20b. (In Russ.)
 29. Pogosova NV, Oganov RG, Boitsov SA, Ausheva AK, Sokolova O Iu, Kursakov AA i dr. Monitoring of secondary prevention of ischemic heart disease in Russia and Europe: results of the Russian part of the international multicenter study EUROASPIRE IV. *Kardiologiya* 2015;55(12):99–107. doi: 10.18565/cardio.2015.12.99-107. (In Russ.)
 30. Zhukova DIa, Koval'skaia GN. Issues of efficacy and safety of drugs used to treat coronary heart disease. *Sibirskii med zhurn (Irkutsk)*. 2015;133(2):78–83. (In Russ.)

31. Solianik EV, Eliseeva EV. Advantages of organic nitrates of prolonged forms in antianginal therapy of stable angina. *Tikhookeanskii med zhurn.* 2013;(2):76–9. (In Russ.)

32. Sveshnikova ND, Paleev FN. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of drug therapy in patients with stable coronary heart disease who underwent myocardial revascularization. *Al'manakh klinich meditsiny.* 2015;(43):38–45. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-38-45. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

100015, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, Мирабадский район,
улица Ойбека, дом 45,
Ташкентский фармацевтический институт,
кафедра организации фармацевтического дела,
тел.: + 998 97 422-77-59,
e-mail: suyunovn.d.5555@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-2712-958X,9+,
Суюнов Н. Д.

Поступила 08.09.2023 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 378.14:615.1]:159.9

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.94>

А. Л. Церковский, С. А. Петрович, О. И. Гапова, Е. А. Скорикова,
О. А. Касьян, М. А. Дерябина, Г. Г. Синьков

ОСОБЕННОСТИ ТИПОВ МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ

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

Цель исследования – изучить типы мышления студентов фармацевтического факультета ВГМУ. При изучении типов мышления студентов 2 и 5 курсов фармацевтического факультета (ФФ) выявлены следующие закономерности: преобладание наглядно-образного мышления, сбалансированный характер представленности типов мышления в когнитивной сфере студентов, предполагаемая положительная динамика показателей типов мышления в процессе обучения, более высокие показатели выявленных закономерностей у юношей. Кроме этого, выявленные особенности профиля типов мышления указывают на его соответствие существующим критериям качества мышления провизора. Наряду с этим, полученные результаты позволяют предположить о позитивном влиянии образовательного процесса ВГМУ на развитие когнитивного компонента коммуникативной деятельности студентов. Результаты изучения типов мышления могут использоваться в работе социально-педагогической и психологической службы, работе тьюторов и кураторов студенческих групп.

Ключевые слова: когнитивный компонент коммуникативной деятельности, типы мышления студентов фармацевтического факультета, ВГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Коммуникативная деятельность (КД) студентов состоит из нескольких компонентов, среди которых особое место занимает когнитивный компонент [1].

Этот компонент, представляющий взаимосвязь процессов восприятия и осмысления, включает в себя:

- 1) тип мышления;
- 2) креативность;
- 3) тип модальных репрезентативных систем [1].

В настоящее время мышление рассматривается как «наиболее обобщенная и опосредованная форма психического отражения, устанавливающая связи и отношения между познаваемыми объектами» [2, с. 386].

Под типом мышления мы понимаем индивидуальный способ преобразования информации, обеспечивающий определенный уровень эффективности той или иной деятельности человека. В советской психологической науке наиболее распространенной являлась классификация, отражающая этапы развития мышления в онтогенезе и филогенезе:

- 1) наглядно-действенное;
- 2) наглядно-образное;
- 3) словесно-логическое [3].

В данном исследовании мы используем типологию мышления в модификации Г. В. Резапкиной:

- 1) предметно-действенное,
- 2) абстрактно-символическое,
- 3) словесно-логическое,
- 4) наглядно-образное,
- 5) креативное [4].

Предметно-действенное мышление характеризуется тем, что основывается на непосредственном восприятии тех или иных предметов в процессе различного рода действий с ними. Этот тип мышления используется человеком в практической деятельности и лежит в основе формирования более сложных типов мышления.

Абстрактно-символическое мышление предполагает использование человеком при усвоении информации различных символов (кодов, формул, операций).

Словесно-логическое мышление осуществляется при помощи логических операций с понятиями: субъект, оперируя логическими понятиями, может познавать суще-

ственные закономерности и ненаблюдаемые взаимосвязи исследуемой реальности [4].

При использовании наглядно-образного мышления осуществляется опора на представления и образы.

Основу креативного мышления составляет способность мыслить творчески, нестандартно ставить задачи и оригинально подходить к их решению [4, 5].

Важным дополнением для дискурса «типы мышления» является тот факт, что они в изолированном виде встречаются редко. Чаще всего имеет место комбинация нескольких типов мышления у одного человека [6].

Профиль мышления (комбинация из отдельных типов), отображающий индивидуальные способы переработки информации, является важнейшей личностной характеристикой человека, определяющей его стиль деятельности, склонности, интересы и профессиональную направленность. В таком контексте тип мышления необходимо рассматривать как индивидуальный способ аналитико-синтетического преобразования информации [7].

Мы считаем, что исследование типов мышления студентов фармацевтического факультета ВГМУ позволит расширить наши представления об участии когнитивных процессов в КД будущих провизоров.

Цель исследования – изучить типы мышления студентов фармацевтического факультета ВГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 113 студентов 2 курса фармацевтического факультета (2ФФ) (14 юношей и 99 девушек) и 146 студентов 5 курса фармацевтического факультета (5ФФ) (13 юношей и 133 девушки).

Для изучения типов мышления использовалась методика «Определение типа

мышления» (в модификации Г. В. Резапкиной) [4]. Методика состоит из 40 утверждений. Каждый тип мышления включает в себя 8 утверждений, которые раскрывают содержание конкретного типа мышления. Оценка в один или нуль баллов производится по принципу «согласен – не согласен». При этом учитываются соответствующие номера утверждений. Полученная сумма баллов в рамках каждого типа разделяется на три уровня: низкий (0–2 балла); средний (3–5 баллов) и высокий (6–8 баллов).

Для выявления возможных динамических особенностей типов мышления предполагается использование в качестве объектов студентов 2ФФ и 5ФФ. Выбор студентов 2ФФ обусловлен тем, что эти студенты прошли этап социально-психологической адаптации к информационно-образовательному пространству ВГМУ, что способствует более точному выявлению особенностей их типа мышления.

Статистический анализ результатов исследования выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft 2013), STATISTICA (версия 12). Значимость различий между сравниваемыми группами определялась по критерию t (Стьюдента-Фишера) для долей не связанных групп при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы считаем, что анализ типов мышления необходимо проводить с учетом не только общих, гендерных, а также возможных динамических особенностей, но и уровня использования студентами каждого из типов мышления. При этом, критерием преобладания определенного типа мышления служит его средний и высокий уровень [6].

Результаты исследования типов мышления студентов 2ФФ и 5ФФ курсов отражены в таблице 1.

Таблица 1. – Типы мышления студентов 2 и 5 курсов фармацевтического факультета (%)

Типы мышления	Курсы					
	2ФФ			5ФФ		
	О	Ю	Д	О	Ю	Д
1. Предметно-действенное	32,7	35,7	32,3	95,8	84,6	97,0
2. Абстрактно-символическое	9,7	21,4	8,1	39,7	46,2	39,1
3. Словесно-логическое	25,7	24,2	21,2	93,8	92,3	94,0
4. Наглядно-образное	34,5	35,7	34,3	97,3	100,0	97,0
5. Креативное	33,6	35,7	33,3	95,2	100,0	94,7

Примечание: О – общее количество студентов; Ю – юноши; Д – девушки.

Анализ результатов исследования типов мышления студентов 2ФФ указывает на незначительные различия наглядно-образного мышления (34,5%), креативного (33,6%) и предметно-действенного мышления (32,7%). Наиболее низкие показатели в профиле типов мышления принадлежат абстрактно-символическому мышлению (9,7%; $p < 0,05$).

Гендерный анализ позволяет выявить ряд особенностей.

Так, у юношей отмечается равномерное распределение предметно-действенного, наглядно-образного и креативного типов мышления (35,7%). Менее выражены словесно-логический (24,2%) и абстрактно-символический типы мышления (21,4%).

У девушек выявляется преобладание наглядно-образного (34,3%), креативного (33,3%) и предметно-действенного (32,3%) типов мышления. Наименее представлен в профиле типов мышления абстрактно-символический (8,1%; $p < 0,05$). Промежуточное положение занимает словесно-логическое мышление (21,2%).

Сравнительный гендерный анализ указывает на более высокие показатели у юношей абстрактно-символического мышления: у юношей – 21,4%; у девушек – 8,1% ($p < 0,05$). Кроме этого, у юношей и девушек практически в одинаковой степени выражено наглядно-образное (35,7% против 34,3%), креативное (35,7% против 33,3%), предметно-действенное (35,7% против 32,3%), словесно-логическое мышление (24,2% против 21,2%).

При анализе результатов исследования типов мышления студентов 5ФФ не удается выявить каких-либо существенных различий между наглядно-образным (97,3%), предметно-действенным (95,8%), креативным (95,2%) и словесно-логическим (93,8%) типами мышления. Наиболее низкие показатели характерны для абстрактно-символического мышления (39,7%; $p < 0,05$).

В группе студентов-юношей отмечается наличие у всех наглядно-образного (100%) и креативного мышления (100%). Словесно-логический, предметно-действенный и абстрактно-символический типы мышления выявляются у 92,3%, 84,6% и 46,2% студентов-юношей соответственно.

У девушек преобладают показатели

предметно-действенного (97,0%), наглядно-образного (97,0%), креативного (94,7%) и словесно-логического (94,0%) типов мышления. В наименьшей степени у них представлено абстрактно-символическое мышление (39,1%; $p < 0,05$).

Сравнительный гендерный анализ свидетельствует о преобладании в профиле типов мышления у юношей наглядно-образного (100% против 97,0%), креативного (100% против 94,7%) и абстрактно-символического (46,2% против 39,1%). У девушек отмечаются более высокие показатели предметно-действенного (97,0% против 84,6% у юношей) мышления.

Сравнительный анализ типов мышления студентов 2ФФ и 5ФФ указывает на доминирование общих показателей всех типов мышления у студентов 5ФФ: наглядно-образного (97,3% против 34,5%; $p < 0,05$), предметно-действенного (95,8% против 32,7%; $p < 0,05$), креативного (95,2% против 33,6%; $p < 0,05$), словесно-логического (93,8% против 25,7%; $p < 0,05$) и абстрактно-символического (39,7% против 9,7%; $p < 0,05$).

При гендерном анализе показателей типов мышления в группе студентов-юношей 5ФФ отмечается доминирование всех типов мышления: креативного (100% против 35,7%; $p < 0,05$), наглядно-образного (100% против 35,7%; $p < 0,05$), словесно-логического (92,3% против 24,2%; $p < 0,05$), предметно-действенного (84,6% против 35,7%; $p < 0,05$) и абстрактно-символического (46,2% против 21,4%).

В группе девушек, как и в группе студентов-юношей, определяются более высокие показатели всех типов мышления: предметно-действенного (97,0% против 32,3%; $p < 0,05$), наглядно-образного (97,0% против 34,3%; $p < 0,05$), креативного (94,7% против 33,3%; $p < 0,05$), словесно-логического (94,0% против 21,2%; $p < 0,01$) и абстрактно-символического (39,1% против 8,0%; $p < 0,01$).

По нашему мнению, типы мышления необходимо рассматривать как важную характеристику когнитивной сферы студентов, влияющую на качество их коммуникативной деятельности и эффективности процесса обучения.

Кроме этого, полученные результаты могут указывать на соответствие выявленного профиля типов мышления студентов фармацевтического факультета критериям

качества мышления провизора.

Не менее важным дополнением к пониманию результатов анализа типов мышления является тот факт, что типы мышления в чистом виде встречаются редко и в большинстве случаев имеет место быть комбинация нескольких типов мышления у одного человека [6].

Доминирование у студентов фармацевтического факультета наглядно-образного мышления рассматривается нами как фактор, способствующий более эффективно обучению в университете. Дело в том, что наглядно-образное мышление связано с оперированием образами: анализом, сравнением, обобщением различных образов. Этот тип мышления наиболее полно воссоздает все многообразие различных фактических характеристик предмета. В образе может быть одновременно зафиксировано видение предмета с нескольких точек зрения. Поэтому наглядно-образное мышление играет значительную роль в интеллектуальном развитии студента. Опираясь на него, обучающийся получает возможность овладеть представлениями, отображающими сущность явлений, что, в свою очередь, является ключевым этапом получения научных знаний. Не случайно этот тип мышления выявлен у большего количества студентов с высоким рейтингом, нежели у респондентов с низкой текущей успеваемостью [6].

Более высокие показатели этого типа мышления у студентов 5ФФ по сравнению со студентами 2ФФ позволяют предположить о положительном влиянии образовательного процесса ВГМУ на развитие когнитивного компонента коммуникативной деятельности студентов. Эта тенденция, как относительно наглядно-образного, так и других типов мышления, более выражена у юношей.

Результаты анализа остальных типов мышления свидетельствуют об их относительно сбалансированности (более равномерной представленности в профиле типов мышления). Исключение составляет абстрактно-символическое мышление.

Подобный профиль типов мышления соответствует существующим критериям качества мышления провизора. К ним относятся: аналитичность, прогностичность, логичность, гибкость, оперативность, ситуативная оптимальность, ориентированность на конечный результат, глубина, са-

мостоятельность, рефлексивность [8].

Выявленная позитивная динамика показателей всех типов мышления носит предположительный характер. Дело в том, что нами были исследованы студенты младшего (2ФФ) и старшего (5ФФ) курсов в один период времени. Утверждать о наличии положительных изменений в профиле типов мышления студентов можно только при условии мониторинга студентов 2ФФ в процессе обучения в ВГМУ.

ВЫВОДЫ

1. Сбалансированный характер представленности типов мышления в когнитивной сфере студентов, а также предполагаемая положительная динамика их показателей соответствует существующим критериям качества мышления провизора.

2. Особенности типов мышления, выявленные в результате гендерного анализа, наиболее характерны для юношей.

3. Результаты исследования позволяют предположить о позитивном влиянии образовательного процесса ВГМУ на развитие когнитивного компонента коммуникативной деятельности студентов.

4. Результаты изучения типов мышления могут использоваться в работе социально-педагогической и психологической службы, работе тьюторов и кураторов студенческих групп.

SUMMARY

A. L. Tserkovsky, S. A. Petrovich,
O. I. Gapova, E. A. Skorikova,
O. A. Kasyan, M. A. Deryabina,
G. G. Sinkov

FEATURES OF TYPES OF INTELLIGENCE OF STUDENTS AT THE PHARMACEUTICAL FACULTY OF VSMU

The purpose of the research is to study the types of intelligence of students at the Pharmaceutical Faculty of VSMU.

When studying the types of intelligence of the 2nd and 5th year students of the Pharmaceutical Faculty (PhF) the following patterns were identified: predominance of figurative thinking, balanced nature of the representation of types of intelligence in the cognitive sphere of students, expected positive dynamics of the types of intelligence indicators in the learning process and higher

rates of identified patterns among young men.

In addition, identified features in the profile of intelligence types indicate its compliance with the existing criteria for the quality of intelligence of a pharmacist.

Along with, the results obtained suggest a positive impact of the educational process at VSMU on the development of the cognitive component of students' communicative activity.

The results of studying types of intelligence can be used in the work of socio-pedagogical and psychological services, the work of tutors and supervisors in student groups.

Keywords: cognitive component of communicative activity, types of intelligence of students at the Pharmaceutical Faculty, VSMU.

ЛИТЕРАТУРА

1. О подготовке к коммуникативной деятельности студентов ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 100–104.

2. Головин, С. Ю. Словарь психолога-практика / С. Ю. Головин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: Харвест, 2007. – 976 с.

3. Тихомиров, О. К. Психология мышления: учеб. пособие / О. К. Тихомиров. – Москва: Изд-во Моск. ун-та, 1984. – 272 с.

4. Резапкина, Г. В. Психология и выбор профессии: прогр. предпрофильной подготовки : учеб.-метод. пособие для психологов и педагогов / Г. В. Резапкина. – Москва: Генезис, 2005. – 208 с.

5. Ментальные структуры и их репрезентация лексическими средствами в германских и романских языках: монография / О. Н. Прохорова [и др.]. – Москва: ФЛИНТА, 2019. – 332 с.

6. Зависит ли успеваемость студентов на кафедре патологической физиологии от преобладающего типа мышления? [Электронный ресурс] / К. А. Шилин [и др.] // Непрерывное профессиональное развитие студентов учреждений высшего медицинского образования: материалы заоч. интернет-конф., 16 марта–31 мая 2015 г., г. Витебск. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2015. – Режим доступа: <https://www.vsmu.by/science/nil/chem-analyt-group/98-materialy-konferentsij/materialy-internet-konferentsii-2015-g/2183-zavisit-li-uspevaemost-studentov-na-kafedre-patologicheskoy-fiziologii-ot-preobladayushchego-tipa-myshleniya.html>. – Дата доступа: 30.04.2024.

7. Коломинский, Я. Л. Человек: психология / Я. Л. Коломинский. – Москва: Просвеще-

ние, 1986. – 223 с.

8. Шустова, Г. Фармацевтическое мышление и задачи высшего образования / Г. Шустова, С. Щавелев // Ремедиум. – 2004. – № 4. – С. 18–22.

REFERENCES

1. Tserkovskii AL, Skorikova EA, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel' II, Kas'ian OA. On preparation for communicative activities of VSMU students. Vestn farmatsii. 2020;(4):100–4. (In Russ.)

2. Golovin SIu. Dictionary of a practical psychologist. 2-e izd, pererab i dop. Minsk, RB: Harvest; 2007. 976 s. (In Russ.)

3. Tikhomirov OK. Psychology of thinking: ucheb posobie. Moskva, RF: Izd-vo Mosk un-ta; 1984. 272 s. (In Russ.)

4. Rezapkina GV. Psychology and career choice: progr predprofil'noi podgotovki : ucheb-metod posobie dlia psikhologov i pedagogov. Moskva, RF: Genезis; 2005. 208 s. (In Russ.)

5. Prokhorova ON, Chekulai IV, Bagana Zh, Kuprieva IA. Mental structures and their representation by lexical means in Germanic and Romance languages: monografiia. Moskva, RF: FLINTA; 2019. 332 s. (In Russ.)

6. Shilin KA, Ligetskaia IV, Kovzova EI, Beliaeva LE. Does student performance in the Department of Pathological Physiology depend on the predominant type of thinking? [Elektronnyi resurs]. V: Nepreryvnoe professional'noe razvitie studentov uchrezhdenii vysshego meditsinskogo obrazovaniia. Materialy zaoch internet-konf, 16 marta–31 maia 2015 g, g Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2015. Rezhim dostupa: <https://www.vsmu.by/science/nil/chem-analyt-group/98-materialy-konferentsij/materialy-internet-konferentsii-2015-g/2183-zavisit-li-uspevaemost-studentov-na-kafedre-patologicheskoy-fiziologii-ot-preobladayushchego-tipa-myshleniya.html>. Data dostupa: 30.04.2024. (In Russ.)

7. Kolominskii IaL. Human: psychology. Moskva, RF: Prosveshchenie; 1986. 223 s. (In Russ.)

8. Shustova G, Shchavелеv S. Pharmaceutical Thinking and the Challenges of Higher Education. Remedium. 2004;(4):18–22. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210023, 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 17.05.2024 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 378.184

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.2.99>**М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина**

СТУДЕНЧЕСКАЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ КАК ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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

Статья посвящена деятельности инновационной формы студенческого научного кружка фармацевтического факультета ВГМУ – студенческой химико-фармацевтической лаборатории (СХФЛ). В работе приводятся примерные темы занятий и основные направления деятельности СХФЛ. В процессе работы студенческой лаборатории у студентов формируются навыки работы с научной литературой, планирования научного эксперимента, связанного с контролем качества лекарственных препаратов, навыки работы на современном аналитическом оборудовании, имеющемся в химико-фармацевтической лаборатории ВГМУ (спектрофотометр, газовый и высокоэффективный жидкостный хроматографы, ИК-Фурье-спектрометр, автоматический титратор, система капиллярного электрофореза, масс-спектрометр с индуктивно-связанной плазмой – ICP-MS), навыки анализа результатов собственных научных исследований и написания статей, тезисов, подготовки рационализаторских предложений. Участие в работе студенческой лаборатории позволяет обучающимся расширить и углубить свои профессиональные компетенции в области контроля качества лекарственных препаратов, фармацевтической косметологии, использования аддитивных технологий в медицине и фармации. СХФЛ играет значительную роль в привлечении студентов к научно-исследовательской и инновационной деятельности университета, в повышении уровня их практической подготовки. Студенческая лаборатория может являться эффективным инструментом подготовки кадрового резерва педагогического состава фармацевтического факультета ВГМУ.

Ключевые слова: *студенческая научная лаборатория, практикоориентированность, образование, научно-исследовательская деятельность, студенческий научный кружок.*

ВВЕДЕНИЕ

Первые студенческие общества появились в Российской империи еще в XVIII веке. Так, в 1781 г. в Московском университете было создано первое студенческое научно-просветительское общество «Собрание университетских питомцев для упражнения в сочинениях и переводах» [1]. Со временем цели создания студенческих научных объединений трансформировались из объединения единомышленников для осуществления совместной научной, просветительской деятельности в необходимость формирования и закрепления профессиональных навыков и компетенций, необходимых современному специалисту в любой области науки.

Научная работа студентов в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете (ВГМУ) начала осуществляться практически сразу после основания университета и имеет свои традиции. Первые студенческие научные кружки медицинского профиля были организованы на кафедрах в 1935 году. На заседаниях кружков студенты докладывали результаты своих исследований, приобретали практические навыки обследования пациентов, углубляли знания по избранной специальности. Сегодня студенческое научное общество ВГМУ ставит перед собой несколько актуальных задач: вовлечение студентов в инновационную, научно-исследовательскую и научно-просветительскую деятельность; помощь в реали-

зации научно-исследовательских, научно-просветительских инициатив студентов; развитие международного молодежного научного сотрудничества; содействие профессиональному росту студентов, занимающихся научными исследованиями и инновационными разработками.

Согласно концепции развития системы образования Республики Беларусь до 2030 года [2], целью развития системы высшего образования являются повышение качества практико-ориентированной подготовки будущих специалистов и конкурентоспособности высшего образования в соответствии с текущими требованиями национальной экономики и социальной сферы, мировыми тенденциями экономического и научно-технического развития, формирование инновационной инфраструктуры университетской науки, повышение результативности научно-исследовательской деятельности в вузах.

Таким образом, вовлечение студентов в научно-исследовательскую и опытно-конструкторскую деятельность, а также повышение практикоориентированности современного высшего образования являются важнейшими задачами, стоящими перед учреждениями высшего образования Республики Беларусь. Одним из инструментов, способствующим решению такого рода задач, является создание различных форм студенческих научных обществ, кружков, позволяющих студентам выполнять научные исследования по актуальным темам в условиях реальных лабораторий вместе с опытными научно-исследовательскими и педагогическими коллективами.

Цель настоящей работы – продемонстрировать возможности студенческой химико-фармацевтической лаборатории как инновационной формы организации студенческой научной деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами работы являлись научные статьи в специализированных изданиях и интернет-источниках по выбранной тематике, нормативно-правовая документация, годовые отчеты СХФЛ за период с 2021 по 2024 год.

В работе применяли следующие методы исследования: ретроспективный анализ опыта работы СХФЛ, синтез, группировка, сравнение, контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Студенческая химико-фармацевтическая лаборатория (СХФЛ) была организована на функциональной основе на базе химико-фармацевтической лаборатории и кафедры токсикологической и аналитической химии приказом ректора университета № 73-НИР от 12 мая 2021 года. Научными руководителями СХФЛ были назначены к.ф.н., доцент Пивовар М.Л. и к.х.н., доцент Сабодина М.Н.

Целью создания СХФЛ являлось вовлечение студентов в инновационную научную деятельность, расширение научного потенциала ВГМУ, а также формирование навыков научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы, повышение уровня практической подготовки выпускников ВГМУ.

Для формирования основных навыков (компетенций) полноценного научного исследователя руководителями СХФЛ разработана программа и план заседаний, которые охватывают следующие направления [3]: контроль качества лекарственных препаратов (ЛП), аддитивные технологии в медицине и фармации и фармацевтическая косметология.

Студенты фармацевтического факультета могут заниматься в СХФЛ начиная со второго курса. Занятия начинаются с знакомства с устройством и правилами работы в химической лаборатории, классами опасности, правилами обращения и хранения химических веществ. В течение первого года студенты учатся самостоятельно планировать и проводить научные эксперименты по осуществлению контроля качества различных лекарственных препаратов химическими (титриметрия) и инструментальными методами анализа (спектрометрия, хроматография). Обсуждается пробоподготовка различных объектов для каждого метода анализа, устройство и принцип работы соответствующего прибора. Студенты имеют возможность освоить навыки работы на современных аналитических приборах, которыми оснащена химико-фармацевтическая лаборатория ВГМУ (спектрофотометр Spesord 250, высокоэффективный жидкостный хроматограф Agilent 1200), познакомиться с особенностями программного обеспечения указанных приборов, подготовкой прибора к работе и обработкой получен-

ных данных. На более старших курсах студенты знакомятся с системой капиллярного электрофореза «Капель 205», ИК-Фурье-спектрометром Nicolet iS10, масс-спектрометром с индуктивно-связанной плазмой Varian-810, газовым хроматографом DANI Master GC. Студенты выполняют совместные исследования, участвуют в разработке аналитических методик, осуществляют контроль качества лекарственных препаратов.

Параллельно студенты учатся работать с научной литературой, научными базами данных, осваивают поиск научной информации в сети Интернет, в том числе с помощью сотрудников библиотеки ВГМУ. Со студентами разбираются правила написания и структура научных работ, статей и тезисов. Обучающиеся представляют результаты своих научных исследований на заседаниях студенческой лаборатории.

Активные и заинтересованные студенты участвуют с докладами в университетских, республиканских и международных конференциях, конкурсах. По итогам проведенных совместных или самостоятельных научных исследований студенты готовят тезисы, доклады, статьи, представляют научные работы на республиканский смотр-конкурс.

С целью ознакомления с практическими аспектами деятельности лиц с высшим фармацевтическим образованием, руководителями СХФЛ организуется посещение аналитических лабораторий различных организаций. Студенты совместно с преподавателями посещают знаковые места, музеи Витебской области и участвуют в культурных мероприятиях города и ВГМУ.

Второе направление деятельности студенческой лаборатории – использование аддитивных технологий в фармации. Занятия по аддитивным технологиям включают в себя лекции на тему применения аддитивных технологий в медицине и фармации, разбор принципов работы стереолитографического фотополимерного 3D-принтера Anycubic Photon, основы создания компьютерных моделей с помощью специальных компьютерных программ, принципы выбора фотополимерных смол для 3D-печати, печать спроектированных моделей.

Результаты работы по теме «Использование технологий 3D-печати для проектирования и замены вышедших из строя элементов аналитического оборудования»

нашли широкое применение в химико-фармацевтической лаборатории и на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВГМУ. Актуальность и значимость данной темы подтверждается большим количеством полученных рационализаторских предложений в этой области, в том числе с участием студентов. Так, с использованием аддитивных технологий напечатаны многие элементы аналитического оборудования, инструменты, необходимые для обслуживания иономера, кондуктометра, газовых и жидкостных хроматографов, системы капиллярного электрофореза.

Третье направление деятельности студенческой лаборатории – фармацевтическая косметология. Посещать занятия по данному направлению студенты могут, начиная с третьего курса фармацевтического факультета. Студентам читаются лекции, проводятся практические занятия по изготовлению экстемпоральных лечебно-косметических средств с жидкой дисперсионной средой, мыла, кремов для рук, гигиенических помад, твердых дезодорантов. Обсуждаются различные вопросы косметической химии, знания которой помогут будущим провизорам осуществлять консультирование при реализации парфюмерно-косметической продукции в аптеках.

Кроме того, студенты-члены СХФЛ принимали активное участие в образовательных проектах кафедры «Учебная инфографика глазами студентов», «Интеллектуальная викторина Токсик-Квиз руками студентов», «Практико-ориентированные ситуационные задачи руками студентов». Студентами подготовлено 19 оригинальных плакатов учебной инфографики по вопросам химико-токсикологического анализа металлических и летучих ядов, 120 вопросов тематического Токсик-квиза по разделу «Летучие токсиканты» и 30 проблемных ситуаций, связанных с экспертизой отравлений металлическими ядами в виде практико-ориентированных ситуационных задач, основанных на реальных случаях острых и хронических отравлений.

В 2020/2021 учебном году в СХФЛ состояли 19 человек (студенты 2, 3, 4-го курсов фармацевтического факультета, аспирант и преподаватели кафедры токсикологической и аналитической химии). Направлением деятельности являлся контроль качества лекарственных средств. За

2020/2021 учебный год было проведено 16 заседаний, включающих лекции преподавателей, обсуждения научных докладов студентов, практические занятия на базе химико-фармацевтической лаборатории по работе с современным аналитическим оборудованием, занятия с сотрудниками библиотеки ВГМУ.

Посещена лаборатория исследования вещественных доказательств биологического характера Управления по Витебской области Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, а также в рамках проведения воспитательной работы со студентами руководителями СХФЛ была организована экскурсия в усадьбу И. Е. Репина «Здравнево».

За 2020/2021 учебный год студентами-участниками СХФЛ оформлено 2 рационализаторских предложения, получено 2 акта о практическом использовании результатов исследований, опубликовано 4 работы в сборниках материалов конференций, 1 доклад удостоен первой категории на XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века». Работа студентки Сабировой Д.А. «Программно-аппаратный комплекс для обучения студентов газовой хроматографии» победила в конкурсе инновационных разработок в медицине для студентов и молодых ученых (ВГМУ) «Медицинские стремления – 2021».

В 2021/2022 учебном году в работе СХФЛ принимали участие 26 студентов 2–5 курсов фармацевтического факультета. Всего за учебный год было проведено 30 заседаний, включавших лекции руководителей СХФЛ, обсуждения научных докладов студентов, практические занятия на базе химико-фармацевтической лаборатории и занятия с сотрудниками библиотеки ВГМУ. В деятельности СХФЛ появилось второе значимое направление научных исследований – использование аддитивных технологий в медицине и фармации.

Студентами-участниками СХФЛ за указанный период подготовлено и опубликовано 9 статей в сборниках материалов конференций, сделано 8 докладов на университетских, республиканских и международных конференциях, авторы двух докладов были удостоены диплома I категории, одного – диплома II категории. С участием студентов выполнена разработка

новых устройств и получено 5 удостоверений о рационализаторском предложении, а также 3 акта о практическом использовании результатов исследований. Одна работа удостоена II категории на Республиканском смотре-конкурсе студенческих научных работ 2021 года, а работа студентов-участников СХФЛ Ефремовой А. Я. и Богатенка Е. А. «Использование технологии 3D-печати для обслуживания жидкостных хроматографов Agilent 1100 и Agilent 1260» признана победителем в конкурсе инновационных разработок в медицине ВГМУ «Медицинские стремления – 2022».

В 2022/2023 учебном году продолжилось развитие СХФЛ. В ее работе приняли участие 40 студентов 2, 3, 4 и 5-го курсов фармацевтического факультета, проведено 30 заседаний. На Республиканский конкурс студенческих научных работ 2022 года было представлено 4 работы студентов-участников СХФЛ. Звание лауреата конкурса 2022 г. было присвоено автору одной из них, 1 работа получила первую категорию, 2 работы – третью категорию.

Работы Богатенка Е.А. и Ефремовой А.Я. признаны победителями в конкурсе инновационных разработок в медицине «Медицинские стремления – 2023» (дипломы второй и третьей категории соответственно). Студенты-члены СХФЛ Ефремова А. Я. и Ногац И. Е. являются победителями конкурса на получение внутри-университетского научного стартап-гранта для студентов на 2023 год.

Студенты-участники СХФЛ входили в состав делегации ВГМУ и представляли свои научные разработки на выставке научно-технических достижений «Беларусь интеллектуальная» (3–5 марта 2023 г.), а также на XI Международном экономическом форуме «Инновации. Инвестиции. Перспективы.».

Участниками СХФЛ за 2022/2023 учебный год опубликовано 2 статьи в рецензируемых журналах, 5 работ в сборниках материалов конференций; получено 1 удостоверение о рационализаторском предложении, оформлено 3 акта о практическом использовании результатов исследования.

Доклады участников студенческой химико-фармацевтической лаборатории представлены на 11 различных международных и республиканских конференциях и форумах, неоднократно отмечены дипломами различных степеней.

Летом 2023 года руководителями и участниками СХФЛ была проведена первая в ВГМУ Летняя образовательная школа «Аналитическое лето». В работе школы приняли участие студенты Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, Самарского государственного медицинского университета, Ярославского государственного медицинского университета, Белорусского государственного медицинского университета и ВГМУ. За время проведения летней школы участники улучшили свои знания в области современных инструментальных методов анализа, ознакомились с конструктивными особенностями ИК-спектрометров, спектрофотометров, газовых и жидкостных хроматографов, получили практические навыки работы с указанным оборудованием, а также обменялись опытом организации научной работы студентов в различных университетах.

В 2023/2024 учебном году в деятельности СХФЛ появилось новое направление – фармацевтическая косметология (руководитель – старший преподаватель кафедры фармацевтической помощи И. И. Стоякова), существенно расширившее спектр научных и образовательных направлений СХФЛ. За учебный год было проведено 32 заседания, в которых приняло участие 40 студентов 2–5 курсов фармацевтического факультета. К деятельности СХФЛ также проявляли интерес студенты лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов ВГМУ. Преподаватели СХФЛ проводили открытые лекции и мастер-классы по таким направлениям деятельности СХФЛ, как аддитивные технологии и фармацевтическая косметология.

На Республиканский конкурс студенческих научных работ 2023 года было представлено 3 работы студентов-участников СХФЛ, две из которых удостоены первой категории, одна – III категории.

Участниками СХФЛ за 2023/2024 учебный год подготовлено 6 публикаций в сборниках материалов конференций; получено 3 удостоверения о рационализаторском предложении, оформлено 8 актов о практическом использовании результатов исследования.

Доклады участников студенческой химико-фармацевтической лаборатории представлены на трех международных и республиканских конференциях и фору-

мах, неоднократно отмечены дипломами различных степеней.

В целях популяризации преподавательской деятельности в студенческой среде, привлечения молодежи на кафедры фармацевтического факультета и развития системы студенческого самоуправления ВГМУ, СХФЛ весной 2024 года был запущен инновационный проект «Стань преподавателем ВГМУ на один день», в рамках которого лучшим студентам-участникам СХФЛ 5-го курса была предоставлена возможность провести занятие по учебной дисциплине «Аналитическая химия» для студентов 2-го курса фармацевтического факультета дневной формы получения высшего образования.

Летом 2024 года студентами и преподавателями СХФЛ проведена вторая Летняя научно-образовательная школа «Аналитическое лето». В работе школы приняли участие студенты Смоленского государственного медицинского университета, Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Ярославского государственного медицинского университета, Белорусского государственного медицинского университета и ВГМУ.

За 2021–2024 гг. студентами СХФЛ защищено 7 дипломных работ на отличные оценки.

В рамках профориентационной работы СХФЛ традиционными стали посещения Витебской областной контрольно-аналитической лаборатории Витебского РУП «Фармация», лаборатории и производственной площадки ООО «Рубикон», отдела судебно-химических экспертиз Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Витебской области, одного из ведущих предприятий Беларуси по выращиванию и переработке лекарственных растений – ООО «Калина».

Воспитательная работа СХФЛ включает посещение совместно со студентами музеев и памятных мест Витебщины, культурно-массовых мероприятий, проводимых в ВГМУ и городе Витебске.

На сегодняшний день выпускники СХФЛ работают, помимо аптек, в Витебской областной контрольно-аналитической лаборатории Витебского РУП «Фармация», Химико-фармацевтической лаборатории ВГМУ, на кафедрах фармацевтиче-

ского факультета ВГМУ, в УО «Витебский государственный медицинский колледж имени академика И. П. Антонова».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Студенческие научные лаборатории являются эффективным инструментом популяризации и вовлечения студентов в научно-исследовательскую деятельность университета.

Студенческая химико-фармацевтическая лаборатория за 2021–2024 год объединила более 100 студентов фармацевтического факультета, помогла им раскрыть свой научный потенциал, что подтверждено дипломами победителей различных (в т.ч. международных) конференций и конкурсов научных работ.

Деятельность СХФЛ продолжается и по состоянию на середину 2024 года членом СХФЛ является каждый двенадцатый студент фармацевтического факультета ВГМУ.

SUMMARY

M. L. Pivavar, M. N. Sabodina
STUDENTS' CHEMICAL-

PHARMACEUTICAL LABORATORY AS AN INNOVATIVE FORM OF STUDENTS' SCIENTIFIC ACTIVITY ORGANIZATION

The article deals with a new innovative form activity of the students' scientific study group of the Pharmaceutical Faculty at VSMU - student chemical-pharmaceutical laboratory (SCPhL). The article presents approximate topics of classes and the main trends of the SCPhL activity. While working at the laboratory the students form working skills with the scientific literature, planning the scientific experiment related to the quality control of drugs, working skills on modern analytical equipment at the chemical-pharmaceutical laboratory of VSMU (spectrophotometer, gas and high-performance liquid chromatographs, Fourier transform infrared spectrometer, automatic titrator, capillary electrophoresis system, inductively coupled mass spectrometer - ICP-MS), the skills in analyzing the results of proper scientific research and writing articles, theses and preparation of rationalization proposals. Participation in the student laboratory allows the trainees to extend and deepen their professional competencies in the field of drugs quality control, pharmaceutical cosmetology, the use of additive technologies in medicine and

pharmacy. SCPhL plays a significant role in attracting students to research and innovation activities of the university, in increasing the level of their practical training. The students' laboratory can be an effective instrument for training personnel reserve of the teaching staff of the Pharmaceutical Faculty at VSMU.

Key words: students' scientific laboratory, practical awareness, education, research activity, student scientific study group.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельгунов, С. П. Из истории студенческих обществ в русских университетах / С. П. Мельгунов. – Москва: Журн. «Правда», 1904. – 71 с.
2. Концепция развития системы образования Республики Беларусь до 2030 года. – Минск, 2021.
3. Сабодина, М. Н. Основные направления деятельности студенческой химико-фармацевтической лаборатории [Электронный ресурс] / М. Н. Сабодина, М. Л. Пивовар // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 77-й науч. сес. ВГМУ, 26-27 янв. 2022 г., Витебск / [ред. А. Т. Щастный]. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

REFERENCES

1. Mel'gunov SP. From the history of student societies in Russian universities. Moskva, Russia: Zhurnal "Pravda"; 1904. 71 s. (In Russ.)
2. The concept of development of the education system of the Republic of Belarus until 2030. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)
3. Sabodina MN, Pivovar ML. The main activities of the student chemical-pharmaceutical laboratory [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, redaktor. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]. Materialy 77-i nauch ses VGUMU, 26-27 ianv 2022 g, Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2022. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической и аналитической химии,
тел. раб.: 8 (029) 812 16 00,
e-mail: maria_sab@rambler.ru,
Сабодина М.Н.
тел. раб.: 8(044) 730 07 39,
e-mail: mikle_n@tut.by,
Пивовар М.Л.

Поступила 20.09.2024 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», 2 (104), 2024

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: 28.06.2024 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,85.
Уч.-изд. л. 13,25. Тираж 100. Заказ № 820

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