

№2 (108)
2025

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., 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., Иванаускас Л.П. (Каунас),
Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск),
Краснюк И.И. (Москва), Кугач А.А. (Минск), Лавник Е.Б. (Минск),
Ламан Н.А. (Минск), Литош С.В. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест),
Масленкина О.В. (Минск), Матлавска И. (Познань), Наркевич И.А.
(Санкт-Петербург), Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А. (Гомель),
Сосонкина В.Ф. (Минск), 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

- Е. Л. Александрова**
КАК РАЗРАБОТАТЬ ЭФФЕКТИВНЫЕ КОРРЕКТИРУЮЩИЕ
И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ 5
- У. В. Антонова**
ДИНАМИКА РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ ЗА 2024 ГОД ГОМЕЛЬСКИМ
УП «ФАРМАЦИЯ» 13
- А. М. Дмитроченко**
ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСПОРТИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 19
- Н. К. Королькова, А. И. Якубенко, В. В. Приступа, И. И. Малиновская,**
Е. А. Гриневич, А. С. Архипова
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 26

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

- А. А. Осипова, А. А. Погоцкая**
МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ АЛТЕЯ АРМЯНСКОГО
(ALTHAEA ARMENIACA TEN.) 34
- Г. Н. Бузук**
МЕТОД ИЗМЕНЯЮЩЕГОСЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ/ЭЛЕКТРОСОПРОТИВЛЕНИЯ
ПОЧВ 41

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Е. В. Кравченко, О. Н. Саванец, Д. И. Макеева, Д. В. Сикита, К. В. Бородина,**
О. В. Грибовская, Р. Д. Зильберман, Н. А. Бизунок
ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАПЕПТИДА, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННОГО
С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА,
НА МОДЕЛИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА 54

ОБЗОРЫ

- М. Р. Конорев, Н. Р. Прокошина, Т. М. Соболенко**
ЦИНК: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ДО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ПОТЕНЦИАЛА. ЧАСТЬ 2 65
- Н. С. Голяк, В. М. Царенков, О. А. Сушинская, О. Г. Сечко, С. С. Мальчёнкова**
ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ мРНК 77

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

***А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скоринова, С. А. Петрович,
О. А. Касьян, И. И. Возмитель, М. А. Дерябина, В. А. Мужиченко
СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ВЫБОРЫ ПОВЕДЕНИЯ В КОНФЛИКТЕ
СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ 98***

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 614.2:615.1

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.5>

Е. Л. Александрова

КАК РАЗРАБОТАТЬ ЭФФЕКТИВНЫЕ КОРРЕКТИРУЮЩИЕ И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Цель работы – обосновать необходимость и продемонстрировать этапы и приемы разработки эффективных корректирующих и предупреждающих действий (Corrective and Preventive Actions, CAPA). В работе показана разница между корректирующими (ре-активными) и предупреждающими (про-активными) действиями. Приведена характеристика семи этапов работы с CAPA: идентификация проблемы, анализ корневой причины, планирование корректирующих действий, внедрение корректирующих действий, оценка их эффективности, планирование и внедрение предупреждающих действий, документация и отчетность. Показано, что для анализа корневых причин эффективно применение метода «5 Почему». Суть метода «5 Почему» состоит в последовательном ответе на вопрос «Почему возникла проблема». Для решения возникшей проблемы эффективным является метод «8D», который представляет собой 8 последовательных шагов, направленных на выяснение причин возникшей проблемы, их анализ, разработку корректирующих действий и их внедрение, разработку предупреждающих действий. Заключительным этапом метода «8D» является оценка его применимости и эффективности для решения конкретной проблемы.

Ключевые слова: корректирующие действия, предупреждающие действия, метод «5 Почему», метод «8D».

ВВЕДЕНИЕ

Корректирующие и (или) предупреждающие действия (Corrective and Preventive Actions, CAPA) – это систематический структурированный подход к деятельности организации, предназначенный для определения, решения и предотвращения проблем, связанных с отклонениями, несоответствиями и жалобами [1].

Многочисленные руководства, стандарты и правила определяют требования CAPA и в сфере обращения лекарственных средств: ICH Q10, GMP/GDP, ISO 9001, ISO 17025 и т. п. [2–6].

Процесс CAPA, в том числе в фармацевтической отрасли, включает в себя идентификацию проблем, анализ первопричин (RCA), планирование и реализацию CAPA, проверку эффективности и документирование этого процесса. При этом документация (записи) о корректирующих и предупреждающих действиях сама по себе является ценной информацией, кото-

рую можно использовать при планировании изменений и внедрении улучшений [7].

Система CAPA является важнейшей частью современных систем управления качеством, поскольку качество в целом заключается в обеспечении целостности и качества продуктов и услуг. Нерешенные должным образом внутренние проблемы являются причиной большинства неудач в бизнесе [8].

В ICH Q10 приводится описание фармацевтической системы качества (ФСК) для поддержки системы управления качеством наряду с правилами GMP. Раздел 3.2.2 «Система корректирующих действий и профилактических действий (CAPA)» ICH Q10 требует, чтобы фармацевтические компании применяли систему CAPA при расследовании рекламаций, отклонений, несоответствий, а также при отзывах, внедрении изменений, проведении аудитов и инспекций надзорными органами и рассмотрении их результатов, анализе

тенденций, выполнении технологического процесса и контроля качества продукции [2]. Уровень усилий, формальности и документирования расследования должен быть соизмерим с уровнем риска в соответствии с ICH Q9 [9].

Целью настоящей работы было обосновать необходимость и продемонстрировать этапы и приемы разработки эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были нормативные правовые акты Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам (ЛС) для медицинского применения (англ., International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH) [2, 9], Международной организации по стандартизации (англ., International Organization for Standardization (ISO) [5, 6], надлежащие фармацевтические практики (производственная, дистрибьюторская) [3, 4].

В работе использовали методы анализа, обобщения, сравнения, синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс CAPA состоит из конкретных улучшений, которые компания вносит в свои процессы для устранения проблем и несоответствий. Эффективные CAPA являются основой системы управления качеством, а также механизмом для оптимизации процессов.

Ключевое различие между корректирующим действием и предупреждающим действием заключается в том, что корректирующее действие является ре-активным, а предупреждающее – про-активным:

корректирующее действие – действие, предпринятое для устранения причины обнаруженного отклонения или другой нежелательной ситуации [10];

предупреждающее действие – действие, предпринятое для устранения причины потенциального отклонения или другой потенциально нежелательной ситуации [10].

Корректирующие действия предпринимаются для предотвращения повторения проблемы, тогда как превентивные

действия предпринимаются для предотвращения возникновения проблемы [11].

Как видно из определения, предупреждающее действие основывается на выявленной отрицательной тенденции и направлено на устранение возможных причин возникновения потенциального (необнаруженного) несоответствия. Примерами таких действий можно назвать планово-предупредительное обслуживание оборудования, поверку измерительных приборов, внедрение автоматизированной системы документооборота и т. п.

Зрелая система качества обнаруживает проблемы до того, как они возникнут, а затем предотвращает их. На практике разработка предупреждающих действий – сложная и ответственная работа. Предупреждающие действия нередко связаны с серьезными материальными затратами и требуют значительных ресурсов, притом что несоответствие как таковое еще не случилось и, возможно, не случится.

От того, насколько грамотно и убедительно для высшего руководства будут обоснованы пути решения проблем и необходимость выделения ресурсов на их решение, зависит успех и эффективность CAPA. Использование цикла Деминга-Шухарта (PDCA) в управлении CAPA помогает не только достичь решения проблем, но и предотвратить их повторение, если действовать в соответствии с правилами: 1. Думай. 2. Планируй. 3. Делай. 4. Оценивай и принимай решение по улучшению [12].

Систематический подход к выявлению, расследованию и решению проблем качества не только соответствует требованиям законодательства, но и способствует культуре постоянного совершенствования. Поиск причин возникновения отклонений и несоответствий и правильное применение CAPA могут сыграть важную роль в обеспечении качества лекарственного препарата на всех этапах его обращения – от разработки до выдачи пациенту [13].

Приверженность совершенству подтверждается этапами разработки CAPA, включая тщательное выявление проблем, эффективный анализ первопричин и стратегическую разработку и реализацию планов корректирующих и предупреждающих действий [14].

Успех CAPA зависит от строгого мониторинга, проверки эффективности и по-

стоянного совершенствования. САРА имеет огромный потенциал для стимулирования изменений в лучшую сторону при условии неуклонного соблюдения установленных

процедур и открытости для адаптации процессов на основе проверок эффективности.

Этапы работы с САРА принято описывать таким образом (таблица 1) [1]:

Таблица 1. – Этапы проведения САРА

Этап	Метод реализации	Цель этапа
1. Идентификация проблемы	Анализируется текущая ситуация, фиксируются все отклонения (инциденты, ошибки, недостатки)	Оценивается влияние отклонения на качество продукции или услуг, определяется степень его серьезности (критическое, существенное или прочее) Определяется, надо ли открывать САРА
2. Анализ корневой причины (Root Cause Analysis)	Используются инструменты анализа: Диаграмма «рыбья кость» (Исикава), Метод «5 Почему», Метод «8D», Анализ FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) для выявления потенциальных отказов	Определяется, что стало источником или причиной проблемы
3. Планирование корректирующих действий	Формулируются меры по устранению причин и последствий проблемы. Выделяются ресурсы. Устанавливаются сроки и ответственные лица	Проводится для того, чтобы проблема не повторилась. Определяется срочность решения проблем
4. Внедрение корректирующих действий	Реализация запланированных действий по устранению проблемы. Контроль за внедрением корректирующих действий для обеспечения их эффективности	Проводится для адекватного ответа на проблему и устранения несоответствия
5. Оценка эффективности корректирующих действий	Проверяется, устранена ли проблема и предотвращено ли ее повторное возникновение	Оценивается эффективность предпринятых мер
6. Планирование и внедрение предупреждающих действий	Про-активное выявление рисков и слабых мест в процессах	Формулирование действий, предотвращающих повторение аналогичных или новых проблем в будущем
7. Документация и отчетность	Все этапы САРА фиксируются в отчетах, что позволяет провести аудит, анализ результатов и обучение персонала	Служит основой для постоянного улучшения процессов и для соответствия стандартам качества (например, ISO 9001, GxP)

Чтобы упростить систему САРА и ускорить выполнение процедур, все больше компаний обращаются к программному обеспечению для управления ими.

Разработка плана САРА – это фактически разработка эффективных действий по устранению и предотвращению повтора отклонений и (или) минимизации отрицательного воздействия отклонения/несоответствия.

САРА следует инициировать всегда, когда выявляется проблема, которая влияет на качество и безопасность продукции или нарушает нормативные требования. При этом для существенных отклонений

необходимо всегда проводить расследование, для несущественных – при необходимости [15]. Расследование проводится с целью выявления причины и/или последствий отклонения, но бывают отклонения, по которым причина сразу установлена или очевидна, понятны последствия. В таких случаях расследование не проводится.

Время, в течение которого процесс САРА остается открытым, зависит от сложности проблемы, эффективности предпринятых действий и проверки их действенности. Процесс следует закрывать только после того, как будут получены

доказательства эффективности предпринятых действий. САРА могут быть возобновлены, если проблема повторяется или если последующий мониторинг и оценка показывают, что предпринятые действия не были эффективными для полного решения проблемы [16].

При разработке САРА необходимо принимать также во внимание риски и затраты на их внедрение. Если риск потерь от отклонения гораздо ниже стоимости корректирующих действий, целесообразно оценить необходимость их проведения [17].

При этом следует учитывать, что:

по существенным отклонениям необходимы САРА, которые позволят если не устранить, то хотя бы снизить отклонение до уровня незначительного;

анализ рисков не может использоваться для отказа от выполнения требований законодательства.

Документация для САРА включает первоначальный отчет о проблеме, результаты расследования и анализ первопричин, план действий (включая ответственных лиц за каждое действие и сроки), а также записи о реализации и проверке эффективности предпринятых действий. Подробные записи помогают компаниям обеспечивать выполнение нормативных требований, упрощая прохождение аудитов и инспекций и укрепляя доверие регуляторных органов [17].

Эффективность САРА зависит от того, насколько правильно определена корневая причина несоответствия или отклонения. Анализ корневой причины – один из самых сложных и важных этапов при расследовании несоответствия и разработке САРА. Для помощи в поиске первопричины можно использовать различные практические методики, например, предлагаемые в этой статье.

Инструмент корневого анализа причин, разработанный основателем японской компании Toyota Industries, называется «5 Why» («5 Почему»). Суть метода заключается в последовательном ответе на вопрос «Почему?». Необходимо задавать этот вопрос 5 раз или до тех пор, пока не найдется правильный ответ. Вместе с тем, если отвечать на вопрос осознанно, может хватить и 3 раз [18, 19]. Каждый ответ на вопрос «Почему?» раскрывает новые идеи, постепенно сужая фокус к корневой

проблеме.

Порядок применения метода «5 Почему» следующий:

1. Формулируется несоответствие или проблема, для которой необходимо найти решение. Проблема записывается на листе бумаги. Документирование позволяет рабочей группе четко сформулировать несоответствие.

2. Задается вопрос «Почему это несоответствие возникло?» или «Почему это произошло?». Определяются варианты ответов, их может быть несколько. Ответы записываются снизу либо сбоку от проблемы. Ответы необходимо формулировать кратко. Для поиска ответов может применяться метод мозгового штурма.

3. Если причины, выявленные на шаге 2, могут быть детализированы далее, то по каждой из выявленных причин опять задается вопрос «Почему это произошло?». Ответы на этот вопрос записываются на третьем уровне детализации.

4. Проводится проверка возможности дальнейшей детализации причин. Если детализация возможна, то цикл постановки вопроса повторяется. Как правило, чтобы детализировать причины до самого нижнего уровня, достаточно не более 5 повторений цикла.

5. После того, как анализ будет завершен и детализация причин дальше невозможна, проводится пересмотр всех выявленных причин и определяются ключевые. В ходе пересмотра диаграммы некоторые из причин могут перемещаться с уровня на уровень или дублироваться в различных ветках дерева причин.

Основные преимущества этого метода – возможность быстро определить корневые причины возникшей проблемы, легкость освоения и применения. Недостатки – метод не эффективен при решении сложных и комплексных проблем, так как может привести к неправильным или субъективным выводам и решениям. Для комплексных проблем более подходящими являются другие методы по типу анализа рисков, например, диаграммы Исикавы.

Примером применения этого метода может служить процесс расследования и решения проблемы известным производителем соусов Heinz (таблица 2). В 2000-х компания Heinz запустила линейку цвет-

Таблица 2. – Алгоритм расследования причин снижения продаж соуса Heinz

Почему продажи цветных кетчупов снизились?	Покупатели потеряли интерес к продукту
Почему потеряли интерес?	Изначально людям нравилось чувство новизны, но спустя годы оно прошло, и цветной кетчуп перестал быть привлекательным.
Почему цветной кетчуп перестал быть привлекательным?	Яркие цвета, необычные для кетчупа, вызывали сомнения в его натуральности.
Почему цвет вызывал недоверие?	Такие цвета ассоциировались с искусственными добавками и химическими красителями.
Почему это отпугивало потребителей?	Родители хотят кормить детей натуральной и полезной едой.

ных кетчупов, чтобы привлечь детей. Сначала продажи взлетели, но спустя несколько лет резко снизились. Что случилось? [18].

Понимая причину падения продаж, компания Heinz внесла изменения в состав красителей соусов, максимально приблизив их цвет к цвету натуральных овощей.

Другая универсальная методика «8D» (8 Discipline) также может использоваться для расследования причин проблем с качеством. Такой алгоритм работы в системе CAPA первоначально был предложен в автомобильной промышленности и до сих пор используется в компаниях General Motors, Ford Motors, Daimler Chrysler, Honda и др. [19].

Методика представляет из себя 8 последовательных шагов решения проблемы, причины которой полностью или частично неизвестны. В методике «8D» применяются командный, процессный, проблемный и аналитический подходы. Каждый шаг (этап) метода «8D» имеет в своем наименовании букву D, что означает Discipline (Дисциплина) [20].

Шаг 1. D0 – Определение проблемы и разработка плана.

Основная задача – определить серьезность проблемы и необходимость экстренных действий, направленных на устранение проблемы и (или) минимизацию последствий. Пример – экстренные действия (остановить производство или отгрузку продукта, организовать отзыв, перемещение в карантин и т. п.).

Шаг 2. D1 – Формирование команды.

Рекомендуется сформировать команду из 3–5 специалистов разного профиля в зависимости от характера проблемы. Высшее руководство должно оказывать всестороннюю поддержку членам команды.

Шаг 3. D2 – Описание проблемы.

На данном этапе необходимо понять и описать возникшую проблему. От того, насколько правильно будет описана проблема, зависит правильность определения коренной причины и эффективность корректирующих действий. Члены команды должны понимать, что необходимо найти и устранить именно корневую причину, а не ее симптомы. Для описания проблемы могут применяться разные методики, в том числе и метод «5 Почему».

Шаг 4. D3 – Сдерживание проблемы.

Команда должна определить перечень действий для устранения последствия проблемы и взятия ситуации под контроль. Примером таких действий могут быть: мониторинг условий хранения не реже 2 раз в смену, ежедневная калибровка средства измерения и т. п.

Шаг 5. D4 – Анализ проблемы.

На данном этапе команда проводит исследование и анализ корневой причины или нескольких причин. Команда может применить методы мозгового штурма, «5 Почему». Следует подумать, почему выявленная проблема не была обнаружена до того, как она возникла, что явилось причиной этому: отсутствие знаний о проблеме, недооценка риска, старение механизма, изменения в производственном процессе, замена персонала и т. п.

Одно из важных условий при анализе проблемы – искать не виноватых в возникшей проблеме, а причины ее возникновения.

Шаг 6. D5 – Разработка корректирующих мер.

Данный шаг предусматривает подбор корректирующих действий и определение так называемой escape point (EP) – наиболее близкой точки в процессе, где проблема должна была быть или могла бы быть

обнаружена, но не была обнаружена (точка потери контроля).

Определение этой точки позволит сразу же принять меры, например, пересмотреть стратегию контроля, внести изменения в СОП, чек-листы и т. п. На этом этапе целесообразно провести анализ возможности возникновения подобной проблемы на других участках или в другой продукции.

Зная коренную причину и точку потери контроля, разрабатываются необходимые корректирующие действия – как для продукции, так и для системы качества в целом. Однако прежде чем приступить к проведению CAPA, необходимо убедиться, что предлагаемые корректирующие действия будут эффективны и не создадут вторичных проблем.

Шаг 7. D6 – Внедрение корректирующих действий и их валидация.

На данном этапе внимание уделяется плану реализации (внедрения) корректирующих действий так, как это демонстрирует цикл PDCA. Также проводится оценка достаточности корректирующих действий.

Шаг 8. D7 – Разработка предупреждающих действий.

Проводится анализ целесообразности внедрения каких-либо изменений, чтобы предупредить в будущем возникновение несоответствий. Например, может потребоваться внести исправления или изменения в документы системы качества.

Также на данном этапе уделяется внимание вопросам, поднятым на этапах D2 и D4, относящимся к системным ошибкам. При разработке предупреждающих действий нужно определить, какие изменения требуется внести в процесс или систему, позволившую реализоваться проблеме качества.

Шаг 9. D8 – Закрытие мини проекта 8D.

Последним шагом является сбор мнения участников команды «8D» о том, насколько эффективной явилась методика для устранения конкретной проблемы качества. Как правило, для этого предлагается ответить на вопросы:

была ли Методика «8D» эффективной для данной проблемы?

требуется ли внести изменения в методику «8D»?

Если изменения необходимы, то разрабатывается план улучшения методики «8D» и назначаются ответственные лица

за его выполнение.

Основными трудностями при реализации данной методики является необходимость предварительного обучения участников команды, хорошее знание всех процессов и продукции, желание членов команды работать вместе.

Методика «8D», как правило, является эффективной в случаях, когда для решения проблем требуется комплексный подход, например, имеются существенные несоответствия, жалобы потребителей, повторяющиеся проблемы.

Методика «8D» малоэффективна в случаях, когда: сложно описать проблему и понять, в чем ее суть; и так хорошо понятно, в чем причина проблемы; у компании нет ресурсов на решение проблемы; проблема может быть решена одним специалистом [21].

Вопросы управления качеством оказывают немедленное и значительное влияние на успех любой компании. Система CAPA в фармацевтической компании является технологией обеспечения качества, которая используется для устранения проблем с лекарственными средствами и предотвращения их повторения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективные корректирующие и предупреждающие действия являются основой системы управления качеством и механизмом оптимизации процессов.

При работе с системой корректирующих и предупреждающих действий выделяют семь этапов.

На этапе идентификации проблемы оценивается влияние отклонений на качество продукции. При анализе корневой причины устанавливаются источники проблемы. Для анализа корневой причины эффективно применение методов «5 Почему» и «8 D». На этапе планирования корректирующих действий разрабатываются мероприятия по устранению и предотвращению повторения отклонений.

Внедрение корректирующих действий проводится с целью устранения несоответствий. Планирование и внедрение предупреждающих действий направлено на предотвращение возникновения подобных проблем в будущем.

Все этапы работы CAPA документируются.

SUMMARY

E. L. Aleksandrova
**HOW TO DEVELOP EFFECTIVE
 CORRECTIVE AND PREVENTIVE
 ACTIONS**

The purpose of the article is to substantiate the need for and demonstrate the stages and techniques for developing effective corrective and preventive actions «Corrective and Preventive Actions» (CAPA). The article shows the difference between corrective (reactive) and preventive (proactive) actions. The characteristics of seven stages of work with CAPA are given: problem identification, root cause analysis, corrective action planning, corrective action implementation, evaluation of their effectiveness, planning and implementation of preventive actions, documentation and reporting. It is shown that the "5 Why" method is effective for root cause analysis. The essence of the "5 Why" method consists in a consequent answer to the question "Why the problem arose". The "8D" method presenting 8 consecutive steps aimed at identifying the causes of the problem arisen, their analysis, development of corrective actions and implementing them and development of preventive actions, is effective for solving the problem arisen. The final stage of the "8D" method is assessment of its applicability and efficacy for solving a specific problem.

Keywords: corrective actions, preventive actions, "5 Why" method, "8D" method.

ЛИТЕРАТУРА

1. CAPA // Фармпром : отраслевой информ. портал. – URL: <https://pharmprom.ru/glossary/capa/> (дата обращения: 29.04.2025).

2. Pharmaceutical Quality System Q10: ICH Harmonized Tripartite Guideline ICH Q10. – URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (date of access: 29.04.2025).

3. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 77. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332> (дата обращения: 06.05.2025).

4. Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 80. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (дата обращения: 06.05.2025).

5. Системы менеджмента качества – Требования: Международный стандарт ISO 9001. – URL: <https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-9001-2015-%28rus%29.pdf> (дата обращения: 06.05.2025).

6. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий : ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. – Введ. 01.09.2019. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200166732> (дата обращения: 06.05.2025).

7. CAPA. – URL: <https://www.gmp-inspection.com/ru/glossarii/capa/> (дата обращения: 29.04.2025).

8. Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов / И. С. Гибба, К. Р. Салиева, А. А. Багуева [и др.]. – Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 62–71. – URL: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549> (дата обращения: 06.05.2025).

9. ICH Q9 (Руководство ICH Q9 по анализу рисков). – URL: <https://invar-project.ru/documents/chastiii/2-ich-q9/> (дата обращения: 06.05.2025).

10. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь: ISO 9000:2015. – Введ. 28.09.2015. – Москва : Стандартинформ. – URL: <https://rustestm.ru/wp-content/uploads/2021/10/gost-r-iso-9000-2015-sistemy-menedzhmenta-kachestva-osnovnyepolozheniya-i-slovar.pdf> (дата обращения: 06.05.2025).

11. Бадеева, Е. А. Планирование корректирующих и предупреждающих действий / Е. А. Бадеева // Труды Международного симпозиума «Надежность и качество». – 2009. – Т. 2. – С. 301–305. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/planirovanie-korrektiruyuschih-i-preduprezhdayuschih-deystviy> (дата обращения: 06.05.2025).

12. Кононова, С. Н. Надлежащая аптечная практика как один из стандартов фармацевтической деятельности / С. Н. Кононова // РЕМЕДИУМ. – 2015. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nadlezhaschaya-aptechnaya-praktika-kak-odin-iz-standartov-farmatsevticheskoy-deyatelnosti> (дата обращения: 12.05.2025).

13. Системный подход к обеспечению качества лекарственных средств : [учеб. пособие] / сост.: Е. А. Краснокутская [и др.]. – Томск : Изд-во Томского политехнич. ун-та, 2022. – 161 с.

14. Татарникова, Л. И. Особенности разработки корректирующих и предупреждающих действий / Л. И. Татарникова, Н. М. Шадрин // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2013. – № 12. – С. 374–376.

15. Кузьмина, Е. Для всех ли отклонений требуется САРА? / Е. Кузьмина // GXPnews. – 2020. – URL: <https://gxpnews.net/2020/12/dlya-vsex-li-otklonenij-trebuetsya-sara/> (дата обращения: 29.04.2025).

16. Шпак, Е. В. Корректирующие и предупреждающие действия в работе предприятия / Е. В. Шпак, Е. Н. Лопатина // Молодой ученый. – 2020. – № 42. – С. 154–156. – URL: <https://moluch.ru/archive/332/74273/> (дата обращения: 12.05.2025).

17. Зубяров, О. Р. Процесс управления корректирующими и предупреждающими действиями на металлургическом предприятии / О. Р. Зубяров // Экономика региона. – 2010. – № 4. – С. 215–220. – URL: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/133369/1/2010_4_026.pdf (дата обращения: 12.05.2025).

18. Фраер, Ю. Метод «5 почему»: как найти и устранить причину проблемы / Ю. Фраер. – 2025. – URL: <https://weeek.net/ru/blog/metod-5-pochemu> (дата обращения: 12.05.2025).

19. Key Steps to Implement Effective CAPA. – 2024. – URL: https://pharmuni.com/2024/10/28/key-steps-to-implement-effective-capa/?utm_source=Newsletter&utm_medium=Pharmataalks&utm_id=Ershad-202412-014&utm_content=Educational&trk=article-ssr-frontend-pulse_little-text-block (date of access: 12.05.2025).

20. Александров, А. Методика работы с корректирующими и (или) предупреждающими действиями / А. Александров // Фармпром : отраслевой информ. портал. – 2021. – URL: <https://pharmprom.ru/aleksandr-aleksandrov-metodika-raboty-s-korrektruyushhimi-i-ili-preduprezhdayushhimi-dejstviyami/> (дата обращения: 12.05.2025).

21. Юрченко, С. В. Методология 8D: системное исключение проблем с учетом требований потребителя. Часть 1 / С. В. Юрченко // Методы менеджмента качества. – 2021. – № 3. – URL: <https://belsteel.com/doc/publ/mmk-3-2021-36.pdf> (дата обращения: 12.05.2025).

REFERENCES

1. CAPA. Farmprom : otraslevoi inform portal. URL: <https://pharmprom.ru/glossary/capa/> (data obrashcheniia: 29.04.2025). (In Russ.)

2. Pharmaceutical Quality System Q10: ICH Harmonized Tripartite Guideline ICH Q10. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (date of access: 29.04.2025)

3. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union : reshenie Soveta Evraziiskoi ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 77. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

4. On approval of the Rules of Good Distribution Practice within the Eurasian Economic

Union : reshenie Soveta Evraziiskoi ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 80. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

5. Mezhdunarodnaia organizatsiia po standartizatsii. Quality Management Systems – Requirements : International standard ISO 9001. URL: <https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-9001-2015-%28rus%29.pdf> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

6. GOST ISO/IEC 17025-2019. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Vved 01.09.2019. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200166732> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

7. CAPA. URL: <https://www.gmp-inspection.com/ru/glossarii/capa/> (data obrashcheniia: 29.04.2025). (In Russ.)

8. Giba IS, Salieva KR, Batueva AA, Grigor'eva IV, Drai RV. Implementation and evaluation of quality management system in the field of pharmaceutical development of biotechnological drugs. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia. Regulatornye issledovaniia i ekspertiza lekarstvennykh sredstv. 2024;14(1):62–71. URL: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

9. ICH Q9 (ICH Q9 Guidance on Risk Analysis). URL: <https://invar-project.ru/documents/chastiii/2-ich-q9/> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

10. Gosudarstvennye standarty Rossii. ISO 9000:2015. Quality Management Systems. Fundamentals and Vocabulary. Vved 28.09.2015. Moskva, RF: Standartinform. URL: <https://rustestm.ru/wp-content/uploads/2021/10/gost-r-iso-9000-2015-sistemy-menedzhmenta-kachestva-osnovnye-polozheniya-i-slovar.pdf> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

11. Badeeva EA. Planning corrective and preventive actions. Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Nadezhnost' i kachestvo». 2009;2:301–5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/planirovanie-korrektruyuschih-i-preduprezhdayuschih-deystviy> (data obrashcheniia: 06.05.2025). (In Russ.)

12. Kononova SN. Good Pharmacy Practice as one of the standards of pharmaceutical activity. REMEDIUM. 2015;(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nadlezhaschaya-aptechnaya-praktika-kak-odin-iz-standartov-farmatsevticheskoy-deyatelnosti> (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

13. Krasnokutskaja EA, Pikula NP, Lesina IuA, Trukhin VP, sostaviteli. A systematic approach to ensuring the quality of medicines : [ucheb posobie]. Tomsk, RF : Izd-vo Tomskogo politekhnich un-ta; 2022. 161 s. (In Russ.)

14. Tatarnikova LI, Shadrina NM. Features of the development of corrective and preventive actions. Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. 2013;(12):374–6. (In Russ.)

15. Kuz'mina E. Do all deviations require SARA? GXPnews. 2020. URL: <https://gxpnews.net/2020/12/dlya-vsex-li-otklonenij-trebuetsya-sara/> (data obrashcheniia: 29.04.2025). (In Russ.)

16. Shpak EV, Lopatina EN. Corrective and preventive actions in the work of the enterprise. Molodoi uchenyi. 2020;(42):154–6. URL: <https://moluch.ru/archive/332/74273/> (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

17. Zuboiarov OR. The process of managing corrective and preventive actions in a metallurgical enterprise. Ekonomika regiona. 2010;(4):215–20. URL: https://elar.ufu.ru/bitstream/10995/133369/1/2010_4_026.pdf (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

18. Fraer Iu. The 5 Whys Method: How to Find and Eliminate the Cause of a Problem. 2025. URL: <https://weeek.net/ru/blog/metod-5-pochemu> (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

19. Key Steps to Implement Effective CAPA. 2024. URL: https://pharmuni.com/2024/10/28/key-steps-to-implement-effective-capa/?utm_source=Newsletter&utm_medium=Pharmataalks&utm_id=Ershad-202412-

014&utm_content=Educational&trk=article-ssr-frontend-pulse_little-text-block (date of access: 12.05.2025)

20. Aleksandrov A. Methodology for working with corrective and (or) preventive actions. Farmprom : otraslevoi inform portal. 2021. URL: <https://pharmprom.ru/aleksandr-aleksandrov-metodika-raboty-s-korrekiruyushhimi-i-ili-preduprezhdayushhimi-dejstviiami/> (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

21. Iurchenko SV. 8D Methodology: Systematic Elimination of Problems Based on Customer Requirements. Part 1. Metody menedzhmenta kachestva. 2021;(3). URL: <https://belsteel.com/doc/publ/mmk-3-2021-36.pdf> (data obrashcheniia: 12.05.2025). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220005, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,

организационно-фармацевтический отдел,

Александрова Е. Л.

Поступила 12.05.2025 г.

УДК 614.27:004 «2024»(476.2)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.13>

У. В. Антонова

ДИНАМИКА РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ ЗА 2024 ГОД ГОМЕЛЬСКИМ УП «ФАРМАЦИЯ»

Гомельское УП «Фармация», г. Гомель, Республика Беларусь

В статье приведен анализ реализации лекарственных препаратов (ЛП) дистанционным способом из центральной аптеки № 79 первой категории Гомельского УП «Фармация» за 2024 год. Установлено, что услуга по реализации ЛП была востребованной в течение всего года, всех дней недели и круглосуточно. При этом максимальное количество заказов на реализацию ЛП дистанционным способом было в январе, июле и ноябре, в зависимости от дней недели пришлось на вторник, среду, четверг и пятницу, в зависимости от времени суток – с 8 до 16 часов.

Определено, что среди лидеров продаж по реализации дистанционным способом и в упаковках, и в стоимостном выражении были ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Стоимость среднего чека в исследуемый период варьировала в разные месяцы от 10,35 до 71,68 рубля. Доставка 70% заказов была выполнена транспортом аптечного склада Гомельского УП «Фармация», 30% – самовывозом. Гомельским УП «Фармация» планируется расширить географию реализации ЛП дистанционным способом через РУП «Белпочта».

Ключевые слова: лекарственный препарат, реализация, дистанционный способ.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интернет прочно

вошел во все сферы повседневной жизни людей. Практически любые товары можно приобрести дистанционным способом, в

том числе и лекарственные препараты [1]. За рубежом реализация ЛП через интернет-аптеки производится с конца 1990-х – начала 2000-х годов [2]. В Российской Федерации реализация ЛП дистанционным способом начала осуществляться в период пандемии COVID-19 [3].

Розничная реализация лекарственных препаратов дистанционным способом в Республике Беларусь производится на основании Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З «Об обращении лекарственных средств» [4], Закона Республики Беларусь от 14 октября 2022 г. № 213-З «О лицензировании» [5], постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 мая 2023 г. № 69 «О розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом» [6]. В Гомельском УП «Фармация» разработана стандартная операционная процедура № 28 от 01 ноября 2023 г. «О порядке розничной реализации товаров дистанционным способом» [7].

Дистанционный способ реализации ЛП предлагает ряд значительных преимуществ. Интернет-аптека – это отличная возможность приобрести ЛП не выходя из дома. Особенно это актуально для людей с ограниченной мобильностью, пожилых людей и для тех, кто избегает посещения публичных мест с целью минимизации контакта с другими людьми и профилактики респираторных заболеваний. Также это большая экономия времени: не нужно стоять в очереди или ехать на транспорте за редким ЛП. И в случае приобретения деликатных товаров, таких как ЛП от геморроя или лечения инфекций, передающихся половым путем, соблюдается конфиденциальность и, таким образом, снижается психологический дискомфорт для пациента [2, 7, 8].

Целью данной работы является анализ динамики реализации ЛП через интернет-аптеку Гомельского УП «Фармация» за 2024 год.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были данные о реализации ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля за 2024 год в натуральном и стоимостном выражении. В работе использовали методы анализа, сравнения, группировки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На Гомельском торгово-производственном республиканском унитарном предприятии «Фармация» с ноября 2023 года организована интернет-аптека на базе центральной аптеки № 79 первой категории г. Гомеля. Данная аптека выбрана в связи с ее удобным месторасположением в центре города. Она имеет помещение с зонной, оборудованной для хранения сформированных заказов при розничной реализации ЛП дистанционным способом. График работы центральной аптеки № 79 первой категории г. Гомеля – с 8 утра до 20 часов вечера, в том числе в выходные и праздничные дни. Также эта аптека является лидером ассортимента ЛП Гомельской области и входит в топ-20 по Республике Беларусь по данным интернет-портала *tabletka.by* – аналитика.

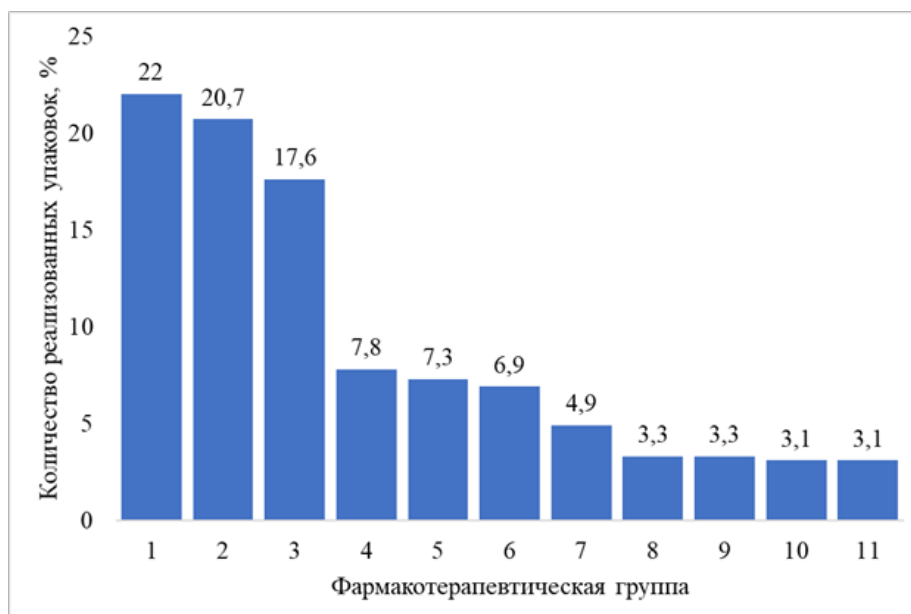
За период с января по декабрь 2024 года был проведен анализ, в результате которого установлено, что наиболее востребованными ЛП, приобретаемыми через интернет-аптеку, в натуральном выражении в разрезе фармакотерапевтических групп стали средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, слабительные, гипогликемические препараты, витамины и минералы и НПВС (рисунок 1).

На рисунке 2 представлена структура реализации ЛП по фармакотерапевтическим группам в стоимостном выражении. Наиболее востребованными стали лекарственные средства (ЛС) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, средства для лечения мочеполовой и нервной систем, а также гипогликемические препараты и НПВС.

Анализ количества заказов по месяцам показал их неравномерность: наибольшее количество заказов пришлось на январь, июль и ноябрь, наименьшее – на март и апрель (рисунок 3).

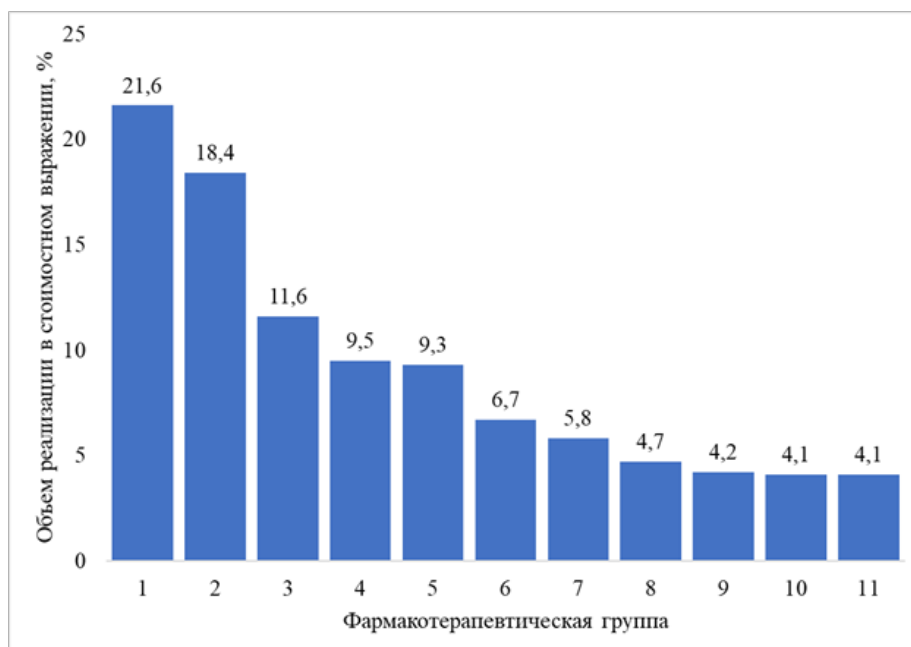
В течение недели чаще всего заказы на дистанционную реализацию размещались со вторника по пятницу, в то время как в воскресенье наблюдалось снижение обращений в 2–3 раза (рисунок 4).

Необходимо отметить, что заказы поступали в аптеку круглосуточно. Больше всего заказы формировались в рабочее время в промежутке с 8 утра до 16 часов дня (рисунок 5).



1 – другие ЛП; 2 – средства для лечения сердечно-сосудистой системы; 3 – слабительные средства; 4 – средства для лечения сахарного диабета; 5 – витамины и минералы; 6 – НПВС; 7 – средства для лечения мочеполовой системы; 8 – средства для лечения гортани и глотки; 9 – средства для лечения нервной системы; 10 – биологически активные добавки к пище; 11 – средства, применяемые при кашле.

Рисунок 1. – Структура реализации ЛП по фармакотерапевтическим группам в зависимости от количества реализованных упаковок из аптеки № 79 г. Гомеля дистанционным способом



1 – другие ЛП; 2 – средства для лечения ССС; 3 – средства для лечения мочеполовой системы; 4 – средства для лечения нервной системы; 5 – средства для лечения сахарного диабета; 6 – НПВС; 7 – витамины и минералы; 8 – средства для лечения костно-мышечной системы; 9 – средства для лечения гортани и глотки; 10 – средства, применяемые при кашле; 11 – слабительные средства.

Рисунок 2. – Структура реализации ЛП по фармакотерапевтическим группам из аптеки № 79 г. Гомеля дистанционным способом в стоимостном выражении, %

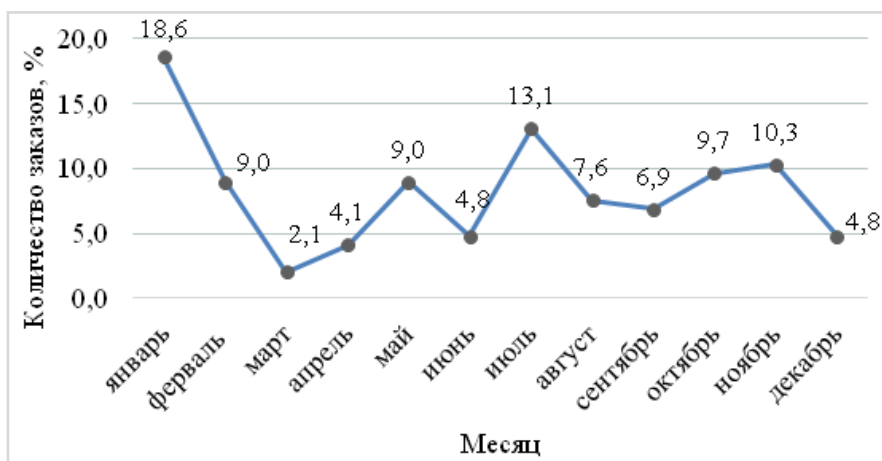


Рисунок 3. – Количество заказов на интернет-доставку ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля в зависимости от месяца, %

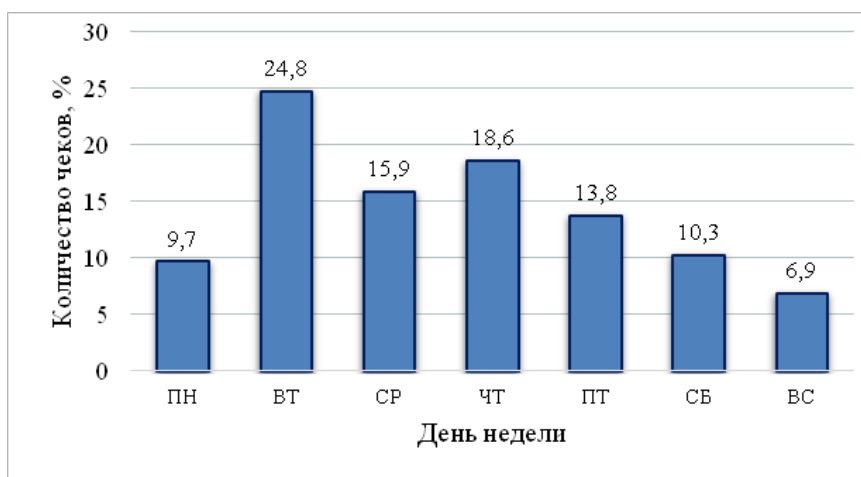


Рисунок 4. – Количество заказов на интернет-доставку ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля в разрезе дней недели, %

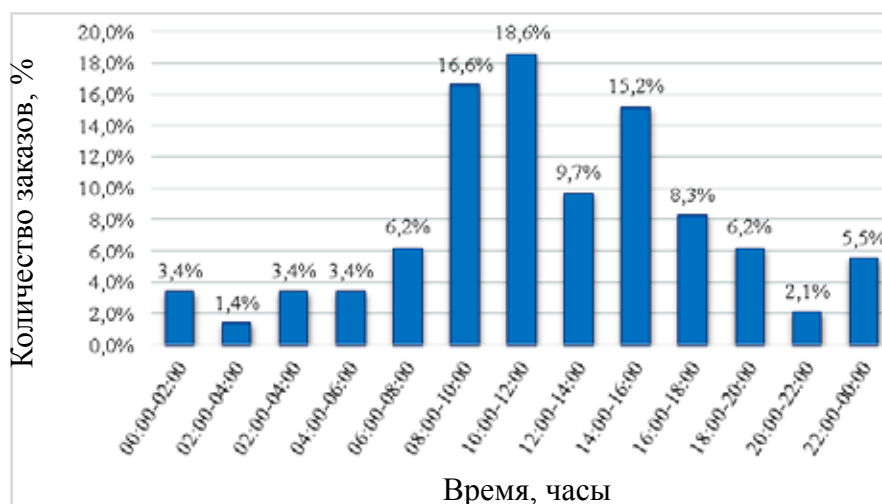


Рисунок 5. – Количество заказов на интернет-доставку ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля в зависимости от времени суток, %

Стоимость среднего чека при реализации ЛП дистанционным способом в зависимости от месяца варьировала от 10,35 до 71,68 руб. За 2024 год составила 32,47 белорусского рубля. Исходя из графика видно, что наибольшая стоимость среднего чека

пришлась на март и ноябрь (рисунок 6).

На рисунке 7 представлено среднее количество упаковок в чеке в зависимости от месяца 2024 года. По одному чеку было реализовано в среднем от 1 до 27,67 наименований ЛП.

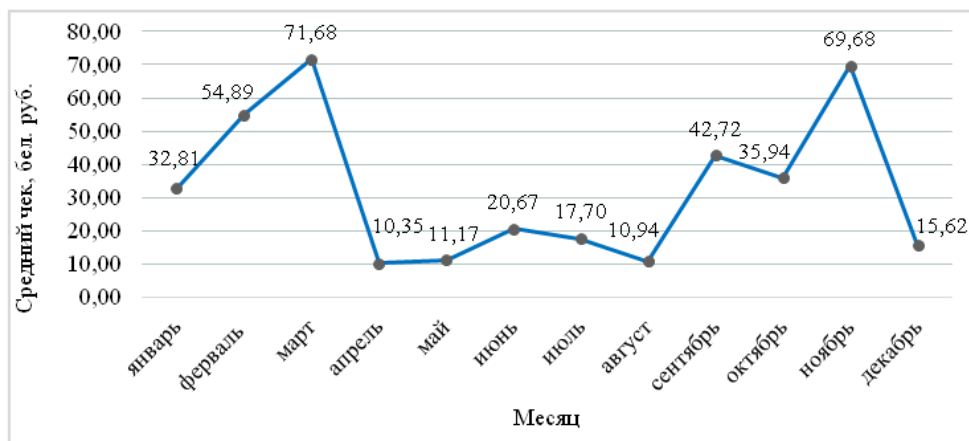


Рисунок 6. – Стоимость среднего чека при реализации ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля в зависимости от месяца 2024 года

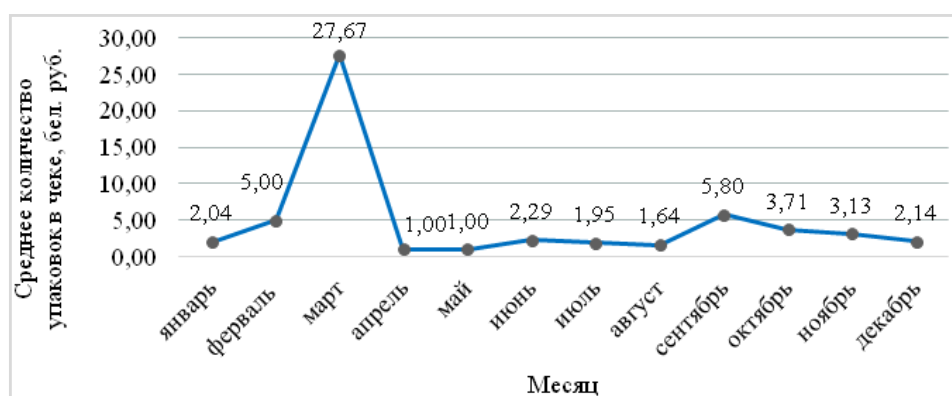


Рисунок 7. – Среднее количество упаковок в чеке при реализации ЛП из аптеки № 79 г. Гомеля в зависимости от месяца 2024 года

Наиболее востребованным способом доставки ЛП при их дистанционной реализации является доставка транспортным средством собственной службы – водителем Гомельского областного аптечного склада, что составляет 70% от общего количества заказов. Самовывозом воспользовались 30% покупателей.

В декабре 2024 года Гомельским УП «Фармация» был заключен договор возмездного оказания услуг с Республиканским унитарным предприятием «Белпочта» по доставке ЛП, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента, сформированных в курьерские отправления по населенным пунктам Гомельского

района в адрес физических лиц. Однако услуга не была в полной мере востребованной.

В дальнейшем Гомельское УП «Фармация» планирует продолжить розничную реализацию лекарственных препаратов посредством интернет-аптеки и расширить зону доставки через Белпочту, что позволит улучшить доступность лекарственного обеспечения населения Гомельской области. В то же время дистанционный способ реализации лекарственных препаратов сегодня – это дополнительная возможность, а не замена реализации через государственную аптечную сеть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт Гомельского УП «Фармация» по реализации ЛП дистанционным способом в 2024 году продемонстрировал востребованность в течение всего года, на протяжении всех дней недели и любого времени суток. Установлено, что наиболее востребованными при реализации дистанционным способом в количестве упаковок стали ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, слабительные, гипогликемические ЛП, витамины и минералы, НПВС; в стоимостном выражении – ЛП для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, мочеполовой и нервной системы, гипогликемические средства, НПВС.

Определено, что заказы на реализацию ЛП дистанционным способом в течение года, дней недели и времени суток поступали неравномерно: наибольшее количество в зависимости от месяца пришлось на январь, июль и ноябрь, в зависимости от дня недели – со вторника по пятницу, в зависимости от времени суток – с 8 утра до 16 часов дня. 70% заказов было доставлено транспортом аптечного склада, 30% заказов – самовывозом.

Планируется расширение услуг по доставке ЛП через РУП «Белпочта», что повысит доступность лекарственной помощи населению Гомельской области.

SUMMARY

U. V. Antonova
DYNAMICS OF MEDICINES SALES
BY DISTANT METHOD DURING
2024 BY GOMEL UP "PHARMACY"

The article presents an analysis of medicinal products (MP) sale distantly from the central pharmacy No. 79 of the first category of Gomel UP "Pharmacia" during 2024. It was found that the service on the sale of MP was in demand throughout the year, all days of the week and round the clock. At the same time, the maximum number of orders for the sale of MP distantly was in January, July and November, depending on the day of the week it fell on Tuesday, Wednesday, Thursday and Friday, depending on the time of the day - from 8 a.m. to 4 p.m.

It was determined that among the distant sale leaders both in packages and in value terms there were MP for the treatment

of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

The cost of the average cheque in the period studied varied in different months from 10.35 to 71.68 roubles. Delivery of 70% of orders was carried out by the transport of Gomel UP pharmacy warehouse "Pharmacia", 30% – by self-delivery. Gomel UP "Pharmacia" plans to expand the geography of MP sales distantly through RUE "Belpost".

Keywords: medicinal product, sales, distant method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков, Е. Тенденции и тренды фармацевтического e-commerce-2024 / Е. Поляков // Инвест-форсайт : деловой журн. – URL: <https://www.if24.ru/tendentsii-i-trendy-farmatsevticheskogo-e-commerce-2024/> (дата обращения: 05.05.2025).

2. Розничная реализации лекарственных препаратов дистанционным способом: зарубежный опыт и перспективы внедрения в Республике Беларусь / Е. А. Орлова, В. С. Родионов, Г. А. Хуткина, А. А. Романюк // Вестник фармации. – 2023. – № 1. – С. 5–17. – DOI: 10.52540/2074-9457.2023.1.5.

3. Мясников, В. М. Развитие онлайн-продаж лекарственных средств на территории Российской Федерации / В. М. Мясников // Интерактивная наука. – 2022. – № 7. – С. 28–29. – DOI: 10.21661/г-557191.

4. Об обращении лекарственных средств : Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161> (дата обращения: 05.05.2025).

5. О лицензировании : Закон Респ. Беларусь от 14 окт. 2022 г. № 213-З. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=H12200213> (дата обращения: 05.05.2025).

6. О розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 3 мая 2023 г. № 69. – URL: pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340004 (дата обращения: 05.05.2025).

7. Ульянова, И. Е. Анализ потенциала и перспектив реализации товаров аптечного ассортимента через сеть Интернет / И. Е. Ульянова, С. Н. Егорова // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 90–97. – DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).90-97. – URL: https://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2025/Issue_1/VSKM_2025_N_1_p90-97.pdf (дата обращения: 05.05.2025).

8. Воронкова, Е. А. Проблемы фармацевтического бизнеса при реализации лекарственных препаратов через интернет / Е. А. Ворон-

кова, И. М. Кублин // Экономическая безопасность и качество. – 2018. – № 3. – С. 36–40.

REFERENCES

1. Poliakov E. Trends and tendencies of pharmaceutical e-commerce-2024. Invest-forsait : delovoi zhurn. URL: <https://www.if24.ru/tendentsii-i-trendy-farmatsevticheskogo-e-commerce-2024/> (data obrashcheniia: 05.05.2025). (In Russ.)

2. Orlova EA, Rodionov VS, Khutkina GA, Romaniuk AA. Retail sales of medicines remotely: foreign experience and prospects for implementation in the Republic of Belarus. Vestnik farmatsii. 2023;(1):5–17. doi: 10.52540/2074-9457.2023.1.5. (In Russ.)

3. Miasnikov VM. Development of online sales of medicines in the Russian Federation. Interaktivnaia nauka. 2022;(7):28–9. doi: 10.21661/r-557191. (In Russ.)

4. On the circulation of medicines : Zakon Resp Belarus' ot 20 iulia 2006 g № 161-Z. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161> (data obrashcheniia: 05.05.2025). (In Russ.)

5. About licensing : Zakon Resp Belarus' ot 14 okt 2022 g № 213-Z. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=H12200213> (data

obrashcheniia: 05.05.2025). (In Russ.)

6. On the retail sale of medicinal products remotely : postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus' ot 3 maia 2023 g № 69. URL: pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340004 (data obrashcheniia: 05.05.2025). (In Russ.)

7. Ul'ianova IE, Egorova SN. Analysis of the potential and prospects for the sale of pharmaceutical products via the Internet. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2025;18(1):90–7. doi: 10.20969/VSKM.2025.18(1).90-97. URL: https://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2025/Issue_1/VSKM_2025_N_1_p90-97.pdf (data obrashcheniia: 05.05.2025). (In Russ.)

8. Voronkova EA, Kublin IM. Problems of the pharmaceutical business when selling medicines via the Internet. Ekonomicheskaja bezopasnost' i kachestvo. 2018;(3):36–40. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

246027, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Мозырская, 16А,
Гомельское УП «Фармация»,
тел. +375 (232) 29 20 19,
e-mail: farm@mail.gomel.by,
Антонова У. В.

Поступила 07.06.2025 г.

УДК 615:656.025.4

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.19>

А. М. Дмитроченко

ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСПОРТИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Общество с ограниченной ответственностью Производственно-коммерческая фирма «Ясса», г. Витебск, Республика Беларусь

В настоящей статье представлен анализ требований нормативных правовых актов (НПА) Республики Беларусь и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) к транспортировке лекарственных средств (ЛС). Показано, что основным НПА ЕАЭС, которым установлены требования к транспортировке ЛС, являются Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках ЕАЭС (НДП). Национальное законодательство представлено Законами Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств», «О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и аналогах», постановлениями Совета Министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения и Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь. В работе детально описаны требования ко всем этапам транспортировки при оптовой реализации ЛС, к транспортным средствам, оборудованию, средствам измерений, их обработке и техническому обслуживанию, обеспечению необходимого температурного режима при транспортировке и организации холодовой цепи, к транспортировке отдельных групп ЛС, обеспечению защиты от несанкционированного доступа, к подготовке водителей со ссылками на соответствующие пункты НПА. Сделан вывод, что требования к транспортировке ЛС аптекой требуют своего дальнейшего развития.

Ключевые слова: качество, лекарственные средства, надлежащая дистрибьюторская практика, процесс, транспортировка, холодовая цепь.

ВВЕДЕНИЕ

Транспортировка ЛС является неотъемлемым этапом их обращения. Недооценивать эту процедуру недопустимо, поскольку несоблюдение установленных требований при транспортировке ЛС может привести к снижению их терапевтической эффективности, создать угрозу здоровью населения и вызвать значительные финансовые убытки для фармацевтических компаний [1].

Основными целями в области качества при транспортировке ЛС являются:

- соблюдение надлежащих условий транспортировки, необходимых для обеспечения качества, безопасности и эффективности ЛС по всей цепи поставки;
- предотвращение попадания фальсифицированных ЛС в цепь поставки.

Процесс транспортировки ЛС характеризуется высокой степенью сложности ввиду ряда факторов: необходимость подготовки специализированных транспортных средств, оснащенных соответствующим оборудованием; соблюдение требований к упаковке ЛС с учетом их физико-химических свойств; поддержание оптимального температурного режима при перевозке; гарантия сохранности продукции, а в отдельных случаях – обеспечение безопасности персонала от возможного воздействия ЛС [2].

Перевозка ЛС регулируется многочисленными законодательными актами как на национальном, так и на международном уровнях. Настоящее исследование направлено на анализ особенностей транспортировки ЛС в Республике Беларусь, рассмотрение нормативных требований и выявление ключевых аспектов их соблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись НПА Республики Беларусь и ЕАЭС, регулирующие вопросы транспортировки ЛС. В работе использовали методы анализа, группировки, описания, синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время регулирование транспортировки ЛС осуществляется как наднациональными правовыми актами, так и национальным законодательством

Республики Беларусь.

Наднациональное законодательство.

Основным НПА на наднациональном уровне, регламентирующим транспортировку ЛС, в настоящее время являются Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках ЕАЭС, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 80 (НДП) [3]. Требования указанного документа обязаны соблюдать производители и дистрибьюторы ЛС при осуществлении оптовой реализации ЛС.

Национальное законодательство.

К основным НПА, регламентирующим транспортировку ЛС в Республике Беларусь, относятся:

- Закон Республики Беларусь от 20.07.2006 № 161-З «Об обращении лекарственных средств» (в редакции закона Республики Беларусь от 14.10.2022 № 213-З) [4];

- положение о порядке и условиях хранения, транспортировки, приостановления реализации и медицинского применения, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения ЛС, утвержденное постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 22.12.2009 № 1677 (в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 14.03.2024 № 177) [5].

Также отдельные вопросы транспортировки ЛС регулируются следующими НПА:

- санитарные нормы и правила «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических ЛС, проведению профилактических прививок, выявлению, регистрации и расследованию побочных реакций после профилактических прививок», утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.12.2013 № 114. Данный документ распространяется на производителей и дистрибьюторов иммунологических ЛС, больничные аптеки, организации здравоохранения и иные организации всех форм собственности, имеющие прививочные кабинеты [6];

- технический кодекс установившейся практики ТКП 671-2022 (33050) «Производство лекарственных средств. Квалификация элементов холодовой цепи», утвержденный постановлением Министерства

здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2022 № 129. Действие указанного НПА распространяется на производителей ЛС. Положения данного документа также могут быть использованы дистрибьюторами ЛС [7];

– Закон Республики Беларусь от 13.07.2012 № 408-3 «О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и аналогах» (в редакции закона от 14.10.2022 № 213-3). В части транспортировки ЛС указанный НПА распространяется на юридических лиц, имеющих лицензию на деятельность, связанную с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров и перевозящих наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры по территории Республики Беларусь [8];

– правила по обеспечению безопасности перевозки опасных грузов автомобильным транспортом, утвержденные постановлением Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь от 17.05.2021 № 35 (в редакции постановления Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь от 04.02.2022 № 9). В части транспортировки ЛС данные правила распространяются на организации, осуществляющие транспортировку радиофармацевтических ЛС [9].

Ответственность за соблюдение требований к транспортировке.

Согласно Закону Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» оптовая реализация ЛС (дистрибуция) – деятельность, связанная с приобретением, хранением, ввозом, вывозом, реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов, транспортировкой, уничтожением ЛС [4].

Согласно НДП дистрибуция – деятельность, связанная с закупкой (закупом, приобретением), хранением, ввозом (импортом), вывозом (экспортом), реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов и транспортировкой ЛС [3].

При этом в соответствии с Законом Республики Беларусь от 14.10.2022 № 213-3 «О лицензировании» фармацевтическая деятельность включает следующие работы и услуги, связанные с оптовой реализацией ЛС:

– промышленное производство ЛС и их оптовую реализацию (осуществляет

производитель ЛС);

– оптовую реализацию ЛС отечественного и (или) зарубежного производства, а также оптовую реализацию ЛС организациям здравоохранения (осуществляет дистрибьютор ЛС) [10].

Одновременно Законом Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» определено, что при осуществлении промышленного производства ЛС производитель обеспечивает соблюдение требований правил НДП при оптовой реализации ЛС (ст. 20), а также установлена обязанность юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении оптовой реализации ЛС соблюдать требования правил НДП (ст. 24) [5].

Помимо вышесказанного, правилами НДП закреплена ответственность заказчика за деятельность, переданную на аутсорсинг (п. 111), а также уточнена ответственность дистрибьютора за соблюдение условий транспортировки ЛС при транспортировке третьими лицами (п. 130) [3].

Таким образом можно заключить, что ответственность за соблюдение требований к транспортировке ЛС лежит на производителе или дистрибьюторе в процессе осуществления им оптовой реализации ЛС.

Вместе с тем необходимо отметить, что этапы транспортировки ЛС из аптек, где производитель или дистрибьютор не принимает участия, не относятся к оптовой реализации и правила НДП на них не распространяются. К таким случаям можно отнести транспортировку из аптеки:

– в другую аптеку;

– в организацию здравоохранения или ее структурное подразделение, расположенные в сельских населенных пунктах, для дальнейшей розничной реализации медицинским работником;

– к потребителю при розничной реализации ЛС дистанционным способом.

Кроме того, некоторые центральные районные (межрайонные) аптеки осуществляют доставку ЛС из аптечного склада собственным транспортом, что также не относится к оптовой реализации ЛС.

Однако следует учитывать, что аптечной организацией при этом обязательно к исполнению требования положения о порядке и условиях хранения, транспортировки, приостановления реализации и медицинского применения, изъятия из об-

ращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения ЛС, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 22.12.2009 № 1677.

Требования к транспортировке.

Анализ требований нормативных правовых актов в области транспортировки ЛС отражен в таблице.

Таблица. – Требования к транспортировке лекарственных средств

Требование	НПА
Должны использоваться специализированные транспортные средства и оборудование. При использовании неспециализированных транспортных средств должны быть разработаны процедуры, обеспечивающие сохранение качества ЛС.	пп. 125, 128 НДП [3]; пп. 32, 39 постановления Минздрава № 114 [6].
Транспортные средства должны обеспечивать необходимый температурный режим в течение всего времени транспортировки, включая соблюдение холодной цепи, в соответствии с условиями, указанными производителем на упаковке или в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше).	п. 121 НДП [3]; п. 4 постановления Совмина № 1677 [5]; п. 31 постановления Минздрава № 114 [6]; п. 7.1.1 ТКП 671-2022 [7].
Для транспортировки термолабильных ЛС транспортные средства должны дополнительно оборудоваться термоконтейнерами с хладоэлементами (пассивные системы) или иным соответствующим назначению оборудованием (активные системы).	п. 136 НДП [3]; п. 4 постановления Совмина № 1677 [5]; пп. 32, 39, 42 постановления Минздрава № 114 [6].
Хладоэлементы в термоконтейнере должны быть размещены так, чтобы отсутствовал прямой контакт с ЛС.	п. 137 НДП [3].
Транспортные средства и оборудование должны проходить периодическое техническое обслуживание.	пп. 40, 44, 136 НДП [3]; п. 5 постановления Совмина № 1677 [5].
Должны быть разработаны процедуры по обслуживанию и эксплуатации транспортных средств и оборудования.	п. 126 НДП [3].
Транспортные средства и оборудование должны содержаться в чистоте и по мере необходимости (не реже одного раза в неделю) подвергаться обработке с использованием моющих и дезинфицирующих средств с отметкой о проведении обработки в журнале обработки транспортных средств.	п. 126 НДП [3]; п. 5 постановления Совмина № 1677 [5].
Транспортные средства должны быть оборудованы электронными средствами измерений для контроля температуры и относительной влажности воздуха.	п. 136 НДП [3]; п. 4 постановления Совмина № 1677 [5].
Средства измерений должны относиться к используемым в сфере законодательной метрологии и проходить государственную поверку.	пп. 41, 136 НДП [3]; п. 4 постановления Совмина № 1677 [5]; п. 32 постановления Минздрава № 114 [6]; п. 7.1.1 ТКП 671-2022 [7].
Транспортные средства до начала эксплуатации должны пройти квалификацию и быть признаны годными для поддержания определенного режима для транспортировки по определенному маршруту в определенный период года (квалификация считается завершенной только после проведения испытаний в теплый и холодный периоды года).	пп. 44, 50, 127, 136 НДП [3]; п. 7.1.1 ТКП 671-2022 [7].
Транспортные средства должны быть оборудованы дверьми с предохранительными устройствами (пломбы, замки), обеспечивающими защиту от несанкционированного доступа.	п. 7.1.1 ТКП 671-2022 [7].
Во время транспортировки должны быть обеспечены: сохранность ЛС; целостность ЛС; соблюдение условий хранения ЛС; защита от фальсификации ЛС.	пп. 121, 122 НДП [3]; п. 4 постановления Совмина № 1677 [5].

Продолжение таблицы.

Требование	НПА
Планирование транспортировки должно осуществляться на основании анализа возможных рисков.	п. 123 НДП [3].
Необходимость контроля температуры основывается на анализе рисков, связанных с транспортировкой по определенному маршруту.	п. 127 НДП [3].
При транспортировке термолабильных ЛС должен осуществляться контроль температуры и обеспечена возможность представления данных, подтверждающих соблюдение температурного режима.	п. 136 НДП [3].
ЛС должны транспортироваться в подходящей транспортной таре, которая не оказывает негативного влияния на их качество и обеспечивает защиту от внешнего воздействия, предотвращает возможность контаминации.	п. 132 НДП [3].
На транспортную тару должна быть нанесена маркировка, содержащая информацию: о требованиях по обращению и хранению; о мерах предосторожности; об отправителе и получателе.	п. 133 НДП [3].
ЛС должны быть доставлены по указанному в документах адресу и переданы в помещение получателя.	п. 129 НДП [3].
Для экстренных доставок в нерабочие часы должен быть назначен специализированный персонал.	п. 129 НДП [3].
В случаях, когда транспортировка ЛС сопровождается разгрузкой и обратной загрузкой ЛС или транзитным хранением, необходимо обеспечивать надлежащее хранение ЛС и принимать меры по сокращению продолжительности временного хранения перед следующим этапом транспортировки.	п. 131 НДП [3].
Водители, перевозящие термолабильные ЛС, должны пройти специальную подготовку.	п. 26 НДП [3].
Водители должны быть обучены порядку действий в случае возникновения отклонений (поломка холодильно-отопительной установки, дорожно-транспортное происшествие, порча ЛС, попытка хищения ЛС).	п. 124 НДП [3].
В случае возникновения отклонений информация о них должна быть сообщена отправителю и получателю ЛС в соответствии с разработанной процедурой.	п. 124 НДП [3].
Транспортировка третьими лицами (аутсорсинг) должна осуществляться на основании договора.	п. 130 НДП [3].
При передаче транспортировки ЛС на аутсорсинг исполнитель должен быть проверен до начала осуществления деятельности по транспортировке ЛС.	п. 111 НДП [3].
При передаче транспортировки ЛС на аутсорсинг заказчик несет ответственность за соблюдение условий транспортировки ЛС.	пп. 111, 130 НДП [3].
При транспортировке наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров должен быть обеспечен безопасный и защищенный от неправомерного доступа режим транспортировки.	п. 134 НДП [3].
Должна быть разработана процедура, определяющая порядок действий в случае хищения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров. Любые случаи хищений должны быть документированы.	п. 134 НДП [3].
Водители, перевозящие наркотические средства и психотропные вещества, должны пройти специальную подготовку.	п. 26 НДП [3].

Продолжение таблицы.

Требование	НПА
Подлежат сопровождению подразделениями Департамента охраны Министерства внутренних дел (при перемещении автомобильным транспортом) или военизированной охраной Белорусской железной дороги (при перемещении железнодорожным транспортом) при транспортировке юридическими лицами, имеющими лицензию, наркотические средства и психотропные вещества: – в виде фармацевтических субстанций в количестве более 1 кг; – включенные в список 2 Республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь (Республиканский перечень), в количестве более 10 кг по общей массе брутто; – включенные в список 3 Республиканского перечня, в количестве более 90 кг по общей массе брутто.	ст. 13 закона № 408-3 [8].
Транспортировка юридическими лицами, имеющими лицензию, наркотических средств и психотропных веществ в иных количествах, а также прекурсоров, осуществляются самостоятельно.	ст. 13 закона № 408-3 [8].
Радиофармацевтические ЛС должны транспортироваться в соответствии с требованиями радиационной безопасности в защищенных, специализированных и надежных транспортных средствах.	п. 135 НДП [3]; гл. 8 постановления МЧС № 35 [9].
Транспортные средства должны быть обеспечены навигационным оборудованием для контроля за их передвижением.	п. 345 постановления МЧС № 35 [9].
Водители, осуществляющие транспортировку радиофармацевтических ЛС, должны пройти специальную подготовку.	п. 26 НДП [3]; п. 223 постановления МЧС № 35 [9].

Анализ требований НПА показывает, что в Республике Беларусь в целом регулированы вопросы транспортировки ЛС на этапе их оптовой реализации. Однако необходимо более детальное регулирование вопросов транспортировки ЛС аптекой.

В перспективе совершенствование законодательства и внедрение инновационных логистических технологий могут способствовать дальнейшему развитию процессов транспортировки, повысить уровень надежности и эффективности фармацевтической логистики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транспортировка ЛС является неотъемлемым этапом их обращения, требующим строгого соблюдения национальных и международных стандартов. Анализ законодательных требований подтверждает, что регулирование данного процесса направлено на обеспечение качества, безопасности и эффективности ЛС, минимизацию рисков потери свойств продукции

и предотвращение проникновения фальсифицированных ЛС в цепь поставок. В Республике Беларусь требования к транспортировке ЛС регулируются национальным законодательством и нормативными правовыми актами ЕАЭС. Требования к транспортировке ЛС на этапе оптовой реализации носят системный и детальный характер. Требования к транспортировке ЛС аптекой требуют своего дальнейшего развития.

SUMMARY

A. M. Dmitrochenko REQUIREMENTS FOR MEDICINES TRANSPORTATION

This article presents an analysis of the requirements of regulatory legal acts (RLA) of the Republic of Belarus and the Eurasian Economic Union (EAEU) for medicines transportation. It is shown that the main RLA of the EAEU which establishes requirements for medicines transportation are the rules of good distribution practice within the EAEU (GDP). The national legislation is represented

by the laws of the Republic of Belarus "On circulation of medicines", "On narcotic drugs, psychotropic substances, their precursors and analogues", resolutions of the Council of Ministers of the Republic of Belarus, the Ministry of health and the Ministry of emergency situations of the Republic of Belarus. The work describes in details the requirements for all stages of transportation in the wholesale distribution of medicines, for vehicles, equipment, measuring instruments, their processing and maintenance, ensuring the necessary temperature regime during transportation and organizing the cold chain, for the transportation of individual groups of medicines, ensuring protection from unauthorized access, for the training of drivers with the references to the relevant points of RLA. It is concluded that the requirements for the transportation of drugs by pharmacies require further development.

Keywords: quality, medicines, good distribution practice, process, transportation, cold chain.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малявко, Е. А. Холодовая цепь в фармацевтической логистике, обеспечение качества и безопасности лекарственных средств / Е. А. Малявко // NovaInfo.Ru. – 2024. – № 143. – С. 73–74.

2. Васюкова, А. И. Логистика автомобильных перевозок лекарственных препаратов и медицинского оборудования / А. И. Васюкова, М. А. Калашникова // Развитие логистики и управления цепями поставок : материалы II Междунар. науч.-практ. студенческой конф. в Белорус. нац. тех. ун-те (в рамках Междунар. молодежного форума «Креатив и инноваций' 2021»), г. Минск, 26 нояб. 2021 г. / М-во образования Респ. Беларусь, Белорус. нац. техн. ун-т ; редкол.: Д. В. Капский, Р. Б. Ивуть. П. И. Лапковская. – Минск : БНТУ, 2022. – С. 270–273.

3. Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. 3 нояб. 2016 г. № 80. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (дата обращения: 19.05.2024).

4. Об обращении лекарственных средств : Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З : с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь от 14 окт. 2022 г. № 213-З. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161> (дата обращения: 19.05.2024).

5. О порядке и условиях хранения, транспортировки, приостановления реализации и медицинского применения, изъятия из обра-

щения, возврата производителю или поставщику, уничтожения лекарственных средств : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 22 дек. 2009 г. № 1677. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=C20901677> (дата обращения: 19.05.2024).

6. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических лекарственных средств, проведению профилактических прививок, выявлению, регистрации и расследованию побочных реакций после профилактических прививок» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 января 2010 г. № 3 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 2 дек. 2013 г. № 114. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21328175p> (дата обращения: 19.02.2024).

7. Производство лекарственных средств. Квалификация элементов холодовой цепи = Вытворчасць лекавых сродкаў. Кваліфікацыя элементаў халадавага ланцуга : ТКП 671-2022 (33050). – Введ. 30.12.22. – Минск : Науч.-практ. центр ЛОТИОС, 2022. – 36 с.

8. О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и аналогах : Закон Респ. Беларусь от 13 июля 2012 г. № 408-З. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H11200408> (дата обращения: 19.05.2024).

9. Об утверждении Правил по обеспечению безопасности перевозки опасных грузов автомобильным транспортом : постановление М-ва по чрезвычайным ситуациям Респ. Беларусь от 17 мая 2021 г. № 35. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=w22136947p> (дата обращения: 19.05.2024).

10. О лицензировании : Закон Респ. Беларусь от 14 окт. 2022 г. № 213-З. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=h12200213> (дата обращения: 19.05.2024).

REFERENCES

1. Maliavko EA. Cold chain in pharmaceutical logistics, ensuring the quality and safety of medicines. NovaInfo.Ru. 2024;(143):73–4. (In Russ.)

2. Vasiukova AI, Kalashnikova MA. Logistics of automobile transportation of medicines and medical equipment. V: Ministerstvo obrazovaniia Respubliki Belarus', Belorusskii natsional'nyi tekhnicheskii universitet; Kapskii DV, Ivut' RB, Lapkovskaia PI, redaktory. Razvitie logistiki i upravleniia tsepami postavok. Materialy II Mezhdunar nauch-prakt studencheskoi konf v Belorus nats tekhn un-te (v ramkakh Mezhdunar molo-dezhnogo foruma «Kreativ i innovatsii' 2021»); 2021 26 Noiab; Minsk. Minsk, RB: BNTU; 2022. s. 270–3. (In Russ.)

3. On approval of the Rules of Good Distribution Practice within the framework of the Eurasian Economic Union : reshnie Soveta Evrazekon komis 3 noiab 2016 g № 80. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

4. On the circulation of medicines : Zakon Resp Belarus' ot 20 iulja 2006 g № 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus' ot 14 okt 2022 g № 213-Z. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H10600161> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

5. On the procedure and conditions for storage, transportation, suspension of sale and medical use, withdrawal from circulation, return to the manufacturer or supplier, destruction of medicinal products : postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' ot 22 dek 2009 g № 1677. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=C20901677> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

6. On approval of the Sanitary Norms and Rules “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Transportation, Storage and Use of Immunobiological Medicines, Preventive Vaccinations, Identification, Registration and Investigation of Adverse Reactions after Preventive Vaccinations” and repealing the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 6, 2010 No. 3 : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 2 dek 2013 g № 114. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21328175p> (data obrashcheniia: 2024 Fevr 19). (In Russ.)

2024 Fevr 19). (In Russ.)

7. Manufacturing of medicinal products. Qualification of cold chain elements. Qualification of cold chain elements : TKP 671-2022 (33050). Vved 2022 Dek 30. Minsk, RB: Nauchprakt tsestr LOTIOS; 2022. 36 s. (In Russ.)

8. About narcotic drugs, psychotropic substances, their precursors and analogues : Zakon Resp Belarus' ot 13 iulja 2012 g № 408-Z. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=H11200408> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

9. On approval of the Rules for ensuring the safety of transportation of dangerous goods by road transport : postanovlenie M-va po chrezvychainym situatsiiam Resp Belarus' ot 17 maia 2021 g № 35. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=w22136947p> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

10. About licensing : Zakon Resp Belarus' ot 14 okt 2022 g № 213-Z. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=h12200213> (data obrashcheniia: 2024 Mai 19). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, ул. Лазо, 5-99,

Общество с ограниченной ответственностью

Производственно-коммерческая фирма «Ясса»,

e-mail: dmitrochenko.yassa@gmail.com,

Дмитроченко А. М.

Поступила 20.05.2025 г.

УДК 614.27:617.7-007.681(476)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.26>

**Н. К. Королькова¹, А. И. Якубенко¹, В. В. Приступа¹, И. И. Малиновская²,
Е. А. Гриневич³, А. С. Архипова³**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

³Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Глаукома остается актуальной проблемой современной офтальмологии. Местная лекарственная гипотензивная терапия играет ключевую роль в регуляции внутриглазного давления, способствуя сохранению зрительных функций. Достаточный арсенал лекарственных препаратов позволяет врачу выбрать оптимальную схему терапии, ориентированную на конкретного пациента. Цель исследования – анализ отечественного фармацевтического рынка противоглаукомных препаратов. В Республике Беларусь применяются лекарственные средства, прошедшие государственную регистрацию или зарегистрированные по правилам ЕАЭС. В настоящее время отечественный рынок представлен 37 лекарственными препаратами различных групп: 22 – содержат одно

действующее вещество, 15 – фиксированные комбинации, сочетающие две активные субстанции с различным гипотензивным механизмом действия. В большинстве случаев комбинации содержат бета-адреноблокатор Тимолол (86,7% глазных капель), исключение – два препарата – Симбринза и Рокланда. Оригинальные препараты заполняют фармацевтический противоглаукомный рынок на 35,1%. Бесконсервантные препараты представлены Тафлотаном (объемом 3,0 мл и 0,3 мл № 30) и тремя комбинациями – Косопт БК, Таптиком, Травапресс Плюс, последний – отечественного производства. Приведен перечень лекарственных средств, выписываемых пациентам с глаукомой на льготных условиях, с указанием 7 препаратов «победителей электронного аукциона». Сделан акцент на нежелательные реакции основных групп противоглаукомных препаратов. Современный набор гипотензивных средств, представленных на отечественном рынке, позволяет выбрать рациональную комбинацию местного лечения и, при необходимости, проводить его коррекцию.

Ключевые слова: противоглаукомный препарат, фармацевтический рынок, Республика Беларусь, анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома, ведущая причина необратимой потери зрительных функций, – это хроническое прогрессирующее заболевание глаз, характеризующееся повышением внутриглазного давления (ВГД) и постепенным повреждением зрительного нерва [1–3]. Снижение ВГД замедляет процессы атрофии зрительного нерва, поэтому подбор эффективных гипотензивных препаратов имеет ключевое значение в лекарственной терапии различных видов глауком [4–5].

Фармакологическое лечение глаукомы включает несколько групп препаратов, воздействующих на различные звенья продукции и оттока внутриглазной жидкости. По приоритетности применения их подразделяют на препараты первой и второй линии [6–7]. Первая линия включает аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы. Вторая линия представлена ингибиторами карбоангидразы (ИКА), альфа2-адреномиметиками, холиномиметиками и комбинированными препаратами [8].

В Республике Беларусь применяются лекарственные средства (ЛС), прошедшие государственную регистрацию или зарегистрированные по правилам ЕАЭС.

Цель работы – анализ отечественного фармацевтического рынка противоглаукомных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь и Единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС [9] про-

веден анализ препаратов, применяемых для местного лечения различных видов глауком в форме глазных капель.

Оценивался количественный и качественный состав представителей основных групп противоглаукомных препаратов (аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, альфа2-адреномиметики, холиномиметики и их комбинации), их принадлежность к оригинальным препаратам или генерикам, количество бесконсервантных ЛС, ценовой диапазон, текущее наличие в аптечной сети. Проведен анализ препаратов «победителей электронного аукциона» и глазных капель, назначение которых требует проведения врачебного консилиума. Механизм действия, нежелательные реакции, кратность применения, длительность терапевтического эффекта представлены согласно инструкции по применению указанных лекарственных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отечественный рынок представлен 37 лекарственными препаратами, применяемыми для местной гипотензивной терапии глаукомы в форме глазных капель. В данный перечень входят 22 представителя основных групп препаратов, снижающих внутриглазное давление при инстилляциях в конъюнктивальную полость, такие как аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, альфа2-адреномиметики, холиномиметики и 15 их комбинаций, содержащих два действующих вещества (таблица 1).

Таблица 1. – Противоглаукомные препараты, зарегистрированные в Республике Беларусь

Действующее вещество / оригинальный препарат (разработчик)	Торговое наименование	Страна-производитель	Оригинальный / Генерик	Объем, мл	Цена, бел. руб.
Аналоги простагландинов					
Латанопрост / Ксалатан (Pfizer)	Глаумакс	Эстония	Г	2,5 мл	4,39–5,17
	Глаупрост	Румыния Беларусь	Г	2,5 мл	нет
	Трилактан	Россия	Г	2,5 мл	4,20–5,19
	Латанокс	Хорватия	Г	2,5 мл	нет
	Латадор	Беларусь	Г	2,5 мл	7,47–9,75
Травопрост / Траватан (Allergan, США)	Траватан	Швейцария	О	2,5 мл	13,43–13,50
	Травапресс	Румыния Беларусь	Г	2,5 мл	12,24–14,21
	Травопрост С.К.	Израиль	Г	2,5 мл	11,10–14,08
Тафлупрост / Тафлотан (Santen, Финляндия)	Тафлотан	Финляндия	О	2,5 мл	28,34–38,16
	Тафлотан*	Финляндия	О	3,0 мл	нет
	Тафлотан*	Финляндия	О	0,3 мл № 30	60,32–72,24
Бета-адреноблокаторы					
Тимолол / Тимопстик (Merck &Co, США)	Тимолол	Беларусь	Г	5 мл	4,38–5,81
	Тимолол	Румыния	Г	5 мл	4,65–5,80
	Тимолол-Диа	Россия	Г	5 мл	1,25–1,39
	Тимо-Комод	Германия	Г	10 мл	24,0–35,41
Ингибиторы карбоангидразы					
Бринзоламид / Азопт (Alcon, США)	Азопт	Швейцария	О	5 мл	12,25–15,19
	Бринзопт	Румыния Беларусь	Г	5 мл	14,10–17,00
Дорзоламид / Дорзопт (Merck &Co, США)	Р-Дорза	Беларусь	Г	5 мл	6,55–17,60
	Дорзопт	Румыния	Г	5 мл	18,41–23,80
Агонисты альфа2-адренорецепторов					
Бримонидин / Альфаган (Allergan, США)	Биманокс	Хорватия	Г	5 мл	15,30–19,21
	Бримоген	Германия	Г	5 мл	34,19
М- холиномиметики					
Пилокарпин	Пилокарпин	Беларусь	Г	5 мл	3,53–3,95
Комбинированные препараты					
Тимолол+Пилокарпин / Фотил (Фотил форте) (Sanofi-Aventis, Франция)	Фотил	Финляндия	О	5 мл	20,81–25,50; 18,76–21,66
	Фотил Форте		О		
Тимолол +Бринзоламид / Азарга (Bausch Health Companies Inc. (ранее Valeant Pharmaceuticals International Inc.))	Азарга	Швейцария	О	5 мл	44,73–62,39
	Бринзопт Плюс	Румыния Беларусь	Г	5 мл	17,20–23,55
	Фавуленз	Беларусь	Г	5 мл	16,62–23,31
Тимолол+Дорзоламид / Косопт (Merck &Co, США)	Косопт БК*	Финляндия	О	10 мл	86,30–98,81
	Дорзотимол	Хорватия	Г	5 мл	8,90–21,62
	Р-Дорзакт	Беларусь	Г	5 мл	15,19–20,70
	Дорзопт Плюс	Беларусь	Г	5 мл	19,17–21,25

Продолжение таблицы.

Тимолол+Тафлупрост / Таптиком (Santen Pharma, Япония)	Таптиком*	Финляндия	О	0,3 мл № 30	59,10–73,70
Тимолол+Травопрост / Дуотрав (Faes Farma, Италия)	Дуотрав	Швейцария	О	2,5 мл	нет
	Травапресс Плюс*	Беларусь	Г	2,5 мл	43,23–57,49
Тимолол+Латанопрост / Дуопрост (Faes Farma, Италия)	Дуопрост	Румыния Беларусь	Г	2,5 мл	31,06–36,57
Латанопрост+Нетарсудил / Роклатан (Aerie Pharmaceuticals Inc, США)	Роклатан	Финляндия	О	2,5 мл	54,21–59,98
Бримонидин+Бринзоламид / Симбринза (Novartis Pharma AG, Швейцария)	Симбринза	Швейцария	О	5 мл	40,0–66,09

Примечание: * – лекарственные препараты, не содержащие в своем составе консервантов.

Из существующих на сегодняшний день пяти аналогов простагландинов, применяющихся в клинической офтальмологической практике, на белорусском фармацевтическом рынке представлены три: латанопрост (Глаумакс, Трилактан, Латадор, Глаупрост, Латанокс), травопрост (Траватан, Травапресс, Травопрост С.К.) и тафлупрост (Тафлотан). Все наименования выпущены объемом 2,5 мл, Тафлотан – в трех вариантах: 2,5 мл, 3,0 мл и монодозы 0,3 мл № 30. Широкий ценовой диапазон – от 4,39 до 72,24 рубля. Все препараты этой группы снижают ВГД путем увеличения увеосклерального оттока водянистой влаги, не оказывая влияния на ширину зрачка. После закапывания в конъюнктивальную полость они гидролизуются до активных форм, которые и обеспечивают терапевтический эффект: снижение ВГД начинается через 2–4 часа, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 8–12 часов, действие сохраняется примерно сутки, что позволяет назначать капли 1 раз в день (обычно вечером). К основным нежелательным реакциям на препараты этой группы относятся: гиперемия конъюнктивы, увеличение длины и толщины ресниц, усиление пигментации радужки, усиление пигментации кожи век, возможно появление кратковременной боли в глазу после закапывания, чувство жжения, отек век, блефарит. Системные эффекты минимальны из-за низкой системной абсорбции. Наличие воспаления сосудистой оболочки глаза, риск развития макулярного отека в некоторых случаях ограничивают назначе-

ние препаратов этой группы.

Группа бета-адреноблокаторов представлена препаратом Тимолол (неселективный бета-адреноблокатор 0,25%, 0,5%) различных производителей, включая отечественный. Селективный бета-адреноблокатор Бетоптик С (действующее вещество бетаксол) в настоящее время отсутствует на рынке. Стандартный объем раствора 5 мл, Тимолол-Комод (Германия) – 10 мл. Ценовой диапазон от 1,25 до 35,41 рубля. Бета-адреноблокаторы снижают продукцию внутриглазной жидкости, не изменяя ширину зрачка. Максимальное снижение ВГД достигается через 2 часа, значимый гипотензивный эффект сохраняется до 12 часов, режим инстилляций – 1–2 раза в сутки. После закапывания в конъюнктивальную полость бета-адреноблокаторы могут вызывать кратковременное раздражение глаз – ощущение жжения, покраснение конъюнктивы, слезотечение, чувство сухости. В редких случаях возможны точечный кератит, кератопатия или аллергический конъюнктивит. Системное действие этой группы более существенно, особенно у неселективных бета-адреноблокаторов, ввиду попадания раствора на слизистую оболочку носа через носослезный канал: возможны брадикардия, снижение артериального давления, атриовентрикулярная блокада, обострение сердечной недостаточности, бронхоспазм, снижение либидо, сонливость, депрессия. Противопоказаниями к применению глазных бета-адреноблокаторов являются бронхиальная астма, тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, сину-

совая брадикардия, АВ-блокады, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок и декомпенсированная сердечная недостаточность.

Из ингибиторов карбоангидразы для местного применения в Республике Беларусь зарегистрированы оба представителя группы: бринзоламид (Азопт, Бринзопт) и дорзоламид (Р-Дорза, Дорзопт). Объем глазных капель 5 мл, цена за упаковку колеблется в аптечной сети от 6,55 до 23,80 рубля. ИКА уменьшают скорость образования внутриглазной жидкости. При монотерапии могут назначаться до 3 раз в день, в комбинации с бета-адреноблокаторами – 1–2 раза в день. Из местных нежелательных реакций отмечается кратковременное жжение, дискомфорт сразу после закапывания, нередко неприятный горький привкус во рту спустя несколько минут после инстилляций, при длительном применении возможно развитие поверхностного кератита, аллергического конъюнктивита и контактного дерматита в периорбитальной зоне. Противопоказания к назначению: тяжелая почечная недостаточность из-за риска кумуляции и метаболического ацидоза, аллергия на сульфаниламиды.

Бримонидин – селективный агонист альфа2-адренорецепторов – представлен препаратами Биманокс, Бримоген. Объем глазных капель 5 мл, цена за упаковку от 15,30 до 34,19 рубля. Данная группа гипотензивных средств влияет на мышечные волокна цилиарного тела и сочетает двойной механизм снижения ВГД: уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и одновременно повышает увеосклеральный отток. Бримонидин обладает умеренным сосудосуживающим действием. Максимальный эффект развивается через 2 часа после инстилляций, длительность действия 8–12 часов, поэтому препарат может дозироваться 2–3 раза в сутки. Местные нежелательные реакции: аллергический конъюнктивит, дерматит. Системные нежелательные реакции включают сухость во рту, седацию, системную гипотонию и брадикардию. У детей младше 2 лет применение бримонидина противопоказано ввиду риска угнетения центральной нервной системы (ЦНС). Представителей данной группы нельзя сочетать с ингибиторами моноаминоксидазы, некоторыми группами антидепрессантов. Седативные средства и алкоголь в комбинации с агони-

стами альфа2-адренорецепторов вызывают непропорциональное усиление угнетающего влияния на ЦНС.

Пилокарпин – М-холиномиметик – самый «древний» представитель фармацевтического рынка противоглаукомных препаратов. Как монопрепарат представлен 1% раствором, в комбинации с Тимололом под торговыми наименованиями Фотил (1%) и Фотил Форте (4%). Механизм гипотензивного действия заключается в сужении зрачка, что приводит к расширению угла передней камеры и способствует улучшению оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть. Максимальная концентрация препарата в водной влаге достигается через 30 минут, продолжительность действия 4–6 часов, кратность инстилляций варьирует. Нежелательные реакции: временное снижение остроты зрения вдаль из-за спазма аккомодации, головная боль, раздражение конъюнктивы, при длительном применении – развитие катаракты. Ценовой диапазон препарата – 3,53–3,95 рубля.

Фиксированные комбинации составляют 40,5% белорусского рынка противоглаукомных препаратов, представлены комбинацией двух действующих веществ с разным механизмом снижения внутриглазного давления, что усиливает терапевтический эффект, уменьшает проявление нежелательных реакций и увеличивает комплаенс. В большинстве случаев комбинации содержат бета-адреноблокатор (86,7% глазных капель): Тимолол и аналог простагландинов (Дуопрост, Дуотрав, Травапресс Плюс, Таптиком), Тимолол и ИКА (Азарга, Бринзопт Плюс, Фавуленз, Дорзотимол, Р-Дорзакт, Дорзопт Плюс, Косопт БК), Тимолол и М-холиномиметик (Фотил, Фотил Форте). В настоящее время в аптечной сети имеются в наличии две комбинации, не содержащие Тимолол: Симбринза (агонист альфа2-адренорецепторов и ИКА) и Рокланда (аналог простагландина и блокатор Rho-киназы).

Оригинальные препараты заполняют фармацевтический противоглаукомный рынок на 35,1%. Бесконсервантные препараты представлены Тафлотаном (объемом 3,0 мл и 0,3 мл) и тремя комбинациями – Косопт БК, Таптиком, Травапресс Плюс, последняя – отечественного производства.

В Республике Беларусь согласно постановлению Министерства здравоохра-

нения № 65 от 16.07.2007 «Об установлении перечня основных лекарственных средств» (в редакции постановления № 96 от 03.06.2024) представлен список лекарственных средств, выписываемых на льготных условиях, в том числе бесплатно [10]. В этот список входят и большинство противоглаукомных препаратов из зарегистрированных на отечественном фармацевтическом рынке (таблица 2).

Все вышеперечисленные глазные капли отпускаются в аптечной сети бесплатно для пациента по рецепту врача. В этот перечень входят 7 препаратов «победителей электронного аукциона», назначение 11 препаратов (1 из них «победитель электронного аукциона») требует проведения врачебного консилиума. Глазные капли, не входящие в формулярный список, покупаются пациентами за полную стоимость.

Таблица 2. – Лекарственные препараты, выписываемые пациентам с глаукомой на льготных условиях, в том числе бесплатно

№	Лекарственный препарат (глазные капли)	Состав	Вариант назначения (бесплатно)
1	Дуопрост 2,5 мл	Латанопрост 50 мкг + Тимолол 5 мг/мл	по рецепту
2	Глаупрост 0,005% – 2,5 мл	Латанопрост 50 мкг/мл	
3	Лагадор 0,005% – 2,5 мл	Латанопрост 50 мкг/мл	
4	Тафлотан БК 3 мл	Тафлупрост 15 мкг/1 мл	
5	Травапресс 0,004% – 2,5 мл	Травопрост 40 мкг/мл	
6	Травапресс Плюс – 2,5 мл	Травопрост 40 мкг + Тимолол 5 мг/1 мл	
7	*Р-Дорзакт 5 мл	Дорзоламид 20 мг + Тимолол 5 мг/мл	
8	*Р-Дорза 2% – 5 мл	Дорзоламид 20 мг/мл	
9	Бринзопт 1% – 5 мл	Бринзоламид	
10	Тимолол 0,5% – 5 мл	Тимолол 5 мг/1 мл	
11	Тимолол-Диа (Timolol) 0,5% – 5 мл	Тиолол 5 мг/1 мл	
12	Пилокарпин 1% – 5 мл	Пилокарпин 10 мг/мл	по рецепту с консилиумом
13	Пилокарпин Реневал 1% (10 мг/1 мл) – 5 мл	Пилокарпин Реневал 10 мг/мл	
14	Фотил 5 мл	Пилокарпин 20 мг + Тимолол 5 мг/мл	
15	Фотил форте 5 мл	Пилокарпин 40 мг + Тимолол 5 мг/мл	
16	Фавуленз 5 мл	Бринзоламид 10 мг + Тимолол 5 мг/мл	
17	Бринзопт Плюс 5 мл	Бринзоламид 10 мг + Тимолол 5 мг/мл	
18	Азарга 5 мл	Тимолол 5 мг + Бринзоламид 10 мг/мл	
19	Дорзопт 2% – 5 мл	Дорзоламид 20 мг/мл	
20	Косопт БК 10 мл	Дорзоламид 20 мг + Тиолол 5 мг/мл	
21	Дорзотимол 5 мл	Дорзоламид 20 мг + Тимолол 5 мг/мл	
22	Дуотрав 2,5 мл	Травопрост 40 мкг + Тимолол 5 мг/1 мл	
23	Таптиком 0,3 мл № 30	Тафлупрост 15 мкг+Тимолол 5 мг/1 мл	по рецепту «победитель электронного аукциона»*
24	Азопт 1% – 5 мл	Бринзоламид	
25	Траватан 0,004% – 2,5 мл	Травопрост 40 мкг/мл	
26	Травопрост С.К. 0,004% – 2,5 мл	Травопрост 40 мкг/мл	
27	Тафлотан 2,5 мл	Тафлупрост 15 мкг/1 мл	
28	Трилактан 0,005% – 2,5 мл	Латанопрост 50 мкг/мл	по рецепту «победитель электронного аукциона»* с консилиумом
29	Глаумакс 0,005% – 2,5 мл	Латанопрост 50 мкг/мл	
30	Тафлотан 0,3 мл № 30	Тафлупрост 15 мкг/мл	

Примечание: * – «Победитель электронного аукциона» – это лекарственный препарат, покупаемый государством посредством электронного аукциона и предназначенный для бесплатного предоставления пациентам в медицинских учреждениях (аптечной сети).

Выбор оптимальной схемы терапии глаукомы должен быть персонализированным – с учетом стадии заболевания, целевого уровня ВГД, переносимости и наличия сопутствующих заболеваний. Все рассматриваемые лекарственные препараты имеют официально утвержденные инструкции по медицинскому применению, на которые врач должен опираться при назначении, инструкции доступны через сайт Республиканского центра экспертиз и испытаний в здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный фармацевтический рынок противоглаукомных препаратов в Республике Беларусь представлен широким спектром препаратов различных групп, официально зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств или прошедших регистрацию по правилам ЕАЭС. К ключевым классам относятся аналоги простагландинов – наиболее мощные и удобные в применении средства первой линии, бета-адреноблокаторы – эффективные и доступные препараты, часто используемые в комбинациях, ингибиторы карбоангидразы, применяемые для усиления гипотензивного эффекта, агонисты альфа₂-адренорецепторов – вспомогательные средства с двойным механизмом действия. Фиксированные комбинации препаратов позволяют индивидуализировать терапию и повысить приверженность лечению за счет упрощения схемы инстилляций.

Каждая группа обладает своими преимуществами и особенностями. Аналоги простагландинов наиболее эффективно снижают ВГД при минимуме системных эффектов, однако требуют информирования пациента о возможных косметических изменениях (пигментация радужки, рост ресниц). Бета-адреноблокаторы остаются экономически доступным и действенным вариантом, но их назначение требует тщательной оценки системных противопоказаний. Ингибиторы карбоангидразы ценны как дополнение в комбинированной терапии, хотя их переносимость ограничена. Альфа₂-агонисты могут служить альтернативой, но риск аллергических реакций и седации диктует осторожность в их назначении. Комбинированные препараты интегрируют лучшие свойства отдельных компонентов, упрощая режим применения

и зачастую улучшая качество жизни пациента.

В данный момент на рынке отсутствует препарат на основе селективного бета-адреноблокатора и имеется потребность в расширении перечня бесконсервантных лекарственных средств.

Современный арсенал гипотензивных средств, представленных на отечественном рынке, позволяет подобрать индивидуальную терапию, направленную на сохранение зрения пациента с глаукомой.

SUMMARY

N. K. Korolkova, A. I. Yakubenko,
V. V. Pristupa, I. I. Malinovskaya,
E. A. Grinevich, A. S. Arkhipov
PHARMACEUTICAL MARKET
OF ANTI-GLAUCOMA DRUGS
IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Glaucoma remains a current problem of modern ophthalmology. Topical hypotensive therapy plays a key role in the regulation of intraocular pressure helping to maintain visual functions. Sufficient amount of drugs allows the doctor to choose the optimal treatment regimen focused on a concrete patient. The aim of the study is to analyze the Belarusian pharmaceutical market of antiglaucoma drugs. In the Republic of Belarus the drugs having passed the state registration or registered according to the rules of the EAEU are taken. Currently, 37 drugs of various groups represent the Belarusian market: 22 drugs contain one active substance and 15 drugs have fixed combinations combining two active substances with different hypotensive mechanisms of action.

In most cases, the combinations contain a beta-blocker Tymolol (86.7% eye drops), the exception make two drugs – Simbrinza and Roclanda. Original drugs fill the pharmaceutical antiglaucoma market by 35.1%. Unpreserved drugs are presented by Taflo-tan (volume of 3.0 ml and 0.3 ml № 30) and three combinations – Cosopt BC, Tapticom, Travapress Plus, the latter being of Belarusian production. The list of drugs prescribed to patients with glaucoma on a preferential basis with the indication of 7 drugs “electronic auction winners” is given. Emphasis is made on the side effects of major groups of antiglaucoma drugs. A modern set of hypotensive drugs presented on the Belarusian market allows one to choose a rational combination of topi-

cal medication treatment and, if necessary, to carry out its correction.

Keywords: antiglaucoma drug, pharmaceutical market, Republic of Belarus, analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. / В. В. Нероев, Л. А. Михайлова, Т. Н. Малишевская [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 7–12. – DOI: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12

2. Glaucoma: now and beyond / H. Jayaram, M. Kolko, D. S. Friedman, G. Gazzard // Lancet. – 2023. – Vol. 402, N 10414. – P. 1788–1801. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01289-8.

3. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis / V. V. Kapetanakis, M. P. Chan, P. J. Foster [et. al.] // The British journal of ophthalmology. – 2016. – Vol. 100, N 1. – P. 86–93. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223.

4. Глаукома первичная открытоугольная : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 84 с.

5. Егоров, Е. А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, Ю. С. Астахов. – 2-е изд. – Москва : Литтерра, 2011. – 1072 с.

6. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы : принципы и практика / А. В. Куроедов, З. М. Нагорнова, З. У. Тибиева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 71–81. – DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81.

7. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной глаукомы / С. Н. Макогон, О. Л. Онищенко, Л. Л. Яценко, О. А. Карманова // Национальный журнал глаукома. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 28–37. – DOI: 10.25700/NJG.2018.02.04.

8. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики / З. М. Нагорнова, А. В. Селезнев, П. Ч. Завадский, А. В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2018. – № 3. – С. 116–123.

9. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – URL: <https://www.rceth.by/Refbank/> (дата обращения: 20.05.2025).

10. Об установлении перечня основных лекарственных средств : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 : с изм. и доп. от 3 июня 2024 г. № 96. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_M3_2007_65.pdf (дата обращения: 20.05.2025).

REFERENCES

1. Neroev VV, Mikhailova LA, Malishevskaya TN, Petrov Slu, Fillipova OM. Epidemiology of glaucoma in the Russian Federation. Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2024;17(3):7–12. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12. (In Russ.)

2. Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, Gazzard G. Glaucoma: now and beyond. Lancet. 2023;402(10414):1788–801. doi:10.1016/S0140-6736(23)01289-8

3. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2016;100(1):86–93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223

4. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Primary open-angle glaucoma : clinical guidelines. Moskva, RF; 2020. 84 s. (In Russ.)

5. Egorov EA, Alekseev VN, Astakhov IuS. Rational pharmacotherapy in ophthalmology. 2-e izd. Moskva, RF: Litterra; 2011. 1072s. (In Russ.)

6. Kuroedov AV, Nagornova ZM, Tibieva ZU, Krinitsyna EA, Sergeeva VM. Additive and combination therapy for glaucoma: principles and practice. Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2018;11(2):71–81. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81. (In Russ.)

7. Makogon SI, Onishchenko AL, Yatsenko LL, Karmanova OA. Initial therapy in the treatment of newly diagnosed glaucoma. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2018;17(2):28–37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04. (In Russ.)

8. Nagornova ZM, Seleznev AV, Zavadskii PCh, Kuroedov AV. Patterns of selection of hypotensive therapy regimens for primary open-angle glaucoma in real clinical practice. Klinicheskaiia oftal'mologiia. 2018;(3):116–23. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123. (In Russ.)

9. Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. Registers of the State Enterprise "Center for Expertise and Testing in Healthcare". URL: <https://www.rceth.by/Refbank/> (data obrashcheniia: 20.05.2025). (In Russ.)

10. On the establishment of a list of essential medicines : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 16 iiulya 2007 g № 65 : s izm i dop ot 3 iiunia 2024 № 96. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_M3_2007_65.pdf (data obrashcheniia: 20.05.2025). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра офтальмологии и оториноларингологии,

тел. раб.: +375(212) 24-54-14,

e-mail: ophthalmology@vsmu.by,

Королькова Н.К.

Поступила 16.06.2025 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК: 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.34>

А. А. Осипова, А. А. Погоцкая

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ АЛТЕЯ АРМЯНСКОГО (*ALTHAEA ARMENIACA* TEN.)

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

*При микроскопическом исследовании надземной части растений повышенное внимание уделяется особенностям строения листьев и цветков. Проведено изучение анатомических признаков травы алтея армянского (*Althaea armeniaca* Ten.) в цельном виде и при дополнительном измельчении. При исследовании цельной надземной части вида *A. armeniaca* Ten. готовили поверхностные микропрепараты листьев и цветков, причем для изучения строения цветков растения использовали микропрепараты лепестков и чашелистиков, приготовленные отдельно друг от друга. В результате проведенного микроскопического анализа установлены анатомические признаки алтея армянского, имеющие диагностическое значение при идентификации листьев и цветков в цельном виде, а также травы в цельном и измельченном виде. К характерным признакам анатомического строения цветков относятся: при исследовании лепестков – форма клеток эпидермиса, наличие включений и их характер, строение железистых и покровных волосков, расположенных по всей поверхности лепестка и у его основания соответственно; при исследовании чашелистиков – характер и строение покровных волосков, наличие друз оксалата кальция. Диагностическими признаками цельных листьев алтея армянского служат строение эпидермиса, наличие и строение покровных и железистых волосков, наличие и расположение друз оксалата кальция. При исследовании измельченной травы алтея армянского выявлены микроскопические признаки, характерные для листьев и цветков растения. Полученный комплекс анатомических диагностических признаков играет важную роль при идентификации надземной части алтея армянского и является необходимым этапом при разработке нормативной документации на новое лекарственное растительное сырье.*

Ключевые слова: алтей армянский, микроскопический анализ, трава, анатомо-диагностические признаки.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение заболеваний с помощью лекарственных растений известно с древности, однако и в настоящее время фитотерапия имеет тенденции к непрерывному развитию. Одной из причин этого является увеличение количества пациентов, имеющих осложнения из-за непереносимости синтетических лекарственных препаратов, что достаточно редко наблюдается при использовании препаратов растительного происхождения [1]. При рациональном применении фитопрепараты сочетают в себе положительный терапевтический эффект и относительную безвредность [2].

В основе фитотерапии лежит ряд наук, среди которых ключевой является фарма-

когнозия, позволяющая научно аргументировать целесообразность использования лекарственных растений в медицине. Актуальными задачами фармакогнозии как науки остаются поиск новых лекарственных растений на основе скрининговых исследований и опыта народной медицины, разработка методов стандартизации, исследование химического состава и совершенствование химической классификации лекарственного растительного сырья (ЛРС) [2].

ЛРС служит источником получения биологически активных веществ (БАВ). С каждым годом увеличивается количество идентифицируемых индивидуальных соединений. В качестве БАВ в медицине применяются вещества первичного и вто-

ричного метаболизма. Вторичные метаболиты (флавоноиды, антраценпроизводные, алкалоиды и др.) имеют широкий и более выраженный спектр фармакологической активности по сравнению с веществами первичного обмена (углеводы, жирные масла, ферменты). Тем не менее, возрастает роль первичных метаболитов как перспективных иммуномодуляторов и регуляторов метаболизма в организме человека.

Полисахариды являются первичными метаболитами и представляют интерес за счет технологических преимуществ (эмульгирующие, сгущающие, увлажняющие, суспендирующие свойства) и широкого спектра фармакологической активности [3]. Растительные полисахариды увеличивают способность организма поглощать свободные радикалы (антиоксидантное действие), уменьшают воспаление и окислительный стресс, активируют защитные механизмы организма (иммуномодулирующий эффект), способны воздействовать на клеточную стенку бактерий (антимикробная активность), обладают противоопухолевым, противовирусным, ранозаживляющим, антикоагулянтным (сульфатированные полисахариды) действиями, эффективны в лечении сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы [4–7].

Лекарственные растительные препараты аптечного ассортимента Республики Беларусь, содержащие полисахариды, используются, в основном, для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем. Полисахариды, входящие в состав лекарственного растительного сырья, обладают обволакивающим действием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и таким образом способствуют уменьшению ее раздражения [8].

При анализе фармацевтического рынка Республики Беларусь было выявлено, что лекарственные растительные препараты, содержащие полисахариды, выпускаются в виде твердых (порошки, таблетки), жидких (сок для внутреннего применения, сиропы), экстракционных (фармацевтическая субстанция в виде сухого экстракта) лекарственных форм, измельченного ЛРС и сборов, при этом преобладающими лекарственными формами являются измельченное ЛРС (57%) и сиропы (17%) [9].

Фармакопейным видом ЛРС, содержа-

щего полисахариды, являются алтея корни (*Althaeae radix*), представленные двумя видами лекарственных растений – алтеем лекарственным (*Althaea officinalis* L.) и алтеем армянским (*Althaea armeniaca* Ten.) [10]. В Республике Беларусь корни алтея подлежат реализации в виде измельченного ЛРС, используются в виде жидкого экстракта для производства сиропа «Алтей», в измельченном виде – для изготовления препаратов «Тонзилгон», «Грудной сбор №1» [8].

Надземная часть алтея лекарственного, являющаяся сырьем для получения лекарственного препарата «Мукалтин», включена в Государственную фармакопею Российской Федерации (алтея лекарственного трава – *Althaeae officinalis herba*). Трава алтея армянского не используется в медицине и фармации. Этим, возможно, объясняется недостаточное количество литературных данных, касающихся химического состава и показателей определения подлинности надземной части данного вида.

Поскольку алтей армянский является близкородственным видом алтея лекарственного, а также используется в медицине для получения ЛРС «Алтея корни», мы предполагаем, что трава алтея армянского является потенциальным источником получения полисахаридов и лекарственных растительных препаратов. Кроме того, при заготовке корней от двух видов алтея заготовку надземной части также целесообразно проводить от обоих видов для увеличения биомассы и выхода лекарственного растительного сырья. Следовательно, актуальным является фармакогностическое исследование травы алтея армянского.

Для определения критериев подлинности и качества как цельного, так и измельченного ЛРС особое место занимает микроскопический метод, позволяющий выявить диагностические признаки в анатомическом строении органов растений. При микроскопическом анализе надземной части необходимо учитывать анатомическое строение как листьев, так и цветков исследуемого растения, поскольку цветки являются неотъемлемой частью ЛРС «трава».

Цель исследования – установить анатомо-диагностические признаки надземной части алтея армянского (*Althaea armeniaca*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – надземная

часть алтея армянского. Заготовка сырья производилась в фазу цветения (июль 2024 года) на территории Витебской области Республики Беларусь.

В диагностике листьев, цветков наибольшее значение обычно имеют микроскопические признаки, которые обнаруживаются на поверхностных препаратах. Поперечные срезы используются редко, и они невозможны при анализе измельченного, порошкованного сырья.

Для приготовления микропрепаратов травы алтея армянского с поверхности использовали методики исследования цельного и измельченного ЛРС, представленные в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ), общей фармакопейной статье «Макроскопический и микроскопический анализ лекарственного растительного сырья» [11].

Для приготовления микропрепаратов цельного ЛРС «Трава» брали кусочки листовой пластинки с краем и жилкой, венчик и чашечку, кусочки сырья кипятили в пробирке с раствором 25 г/л натрия гидроксида в течение 2 минут, после чего промывали в фарфоровой чашке водой, а затем помещали кусочки сырья на предметное стекло в каплю хлоралгидрата. При исследовании листьев и чашелистиков для фиксации анатомо-диагностических признаков верхнего и нижнего эпидермиса кусочки сырья разделяли скальпелем на две части, одну из которых переворачивали.

Далее траву дополнительно измельчали, после чего готовили микропрепарат с использованием раствора хлоралгидрата согласно ГФ РБ.

Для изучения особенностей анатомического строения исследуемого объекта использовали микроскоп биологический «МИКРОМЕД 3» (ВАР. 3 LED M). Цифровые изображения, подтверждающие наличие установленных диагностических признаков, получали с помощью видеоокуляра TOURSAM 10.0 MP.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

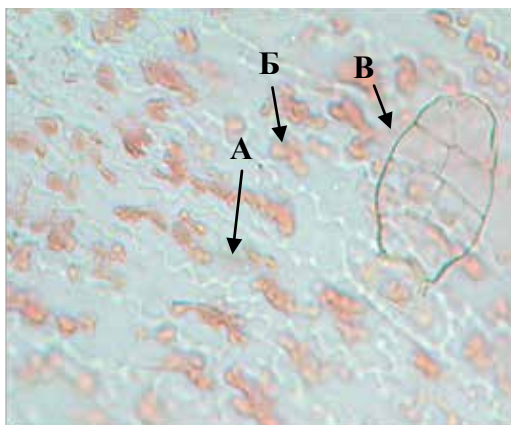
При микроскопическом анализе цельных цветков алтея армянского просматривали поверхностные микропрепараты лепестков и чашелистиков. При исследовании микропрепаратов цельных лепестков алтея армянского обнаружены клетки эпидермиса, имеющие извилистую форму

(рисунок 1, А), окрашенные включения (рисунок 1, Б), булавовидные железки, встречающиеся по всей поверхности лепестка. Железка имеет одно- или двухклеточную ножку и многоклеточную головку с расположением в ней клеток в несколько рядов (рисунок 1, В). По всей поверхности встречаются кристаллы оксалата кальция в виде друз (рисунок 1, Г), проводящие ткани, представленные спиральными трахеидами (рисунок 1, Д). У основания лепестков располагается большое количество заостренных волосков (рисунок 1, Е). Пыльцевые зерна имеют округлую форму и выросты в виде шипиков (рисунок 1, Ж).

В процессе изучения строения чашелистиков алтея армянского выявлено густое опушение с наружной стороны, обусловленное большим количеством многолучевых волосков, состоящих из 2–11 заостренных лучей (рисунок 2, А). На внутренней стороне просматриваются скопления друз оксалата кальция (рисунок 2, Б), а также слегка извилистые заостренные волоски (рисунок 2, В), слабо просматриваются клетки эпидермиса.

При просматривании поверхностного микропрепарата цельных листьев алтея армянского выявлены следующие анатомические признаки: на верхней стороне листовой пластинки видны клетки эпидермиса слабоизвилистой формы (рисунок 3, А) с устьицами аномоцитного типа (рисунок 3, Б), железистые волоски (рисунок 3, В, Г), густое опушение по всей поверхности листовой пластинки, представленное многолучевыми волосками (рисунок 3, Д; рисунок 4, А), заостренные одноклеточные лучи которых срастаются у основания, при этом в местах сращения лучей эпидермальные клетки образуют розетку; скопления друз оксалата кальция (рисунок 4, Б). На нижней стороне листовой пластинки обнаружено густое опушение в виде многолучевых волосков, просматриваются друзы оксалата кальция.

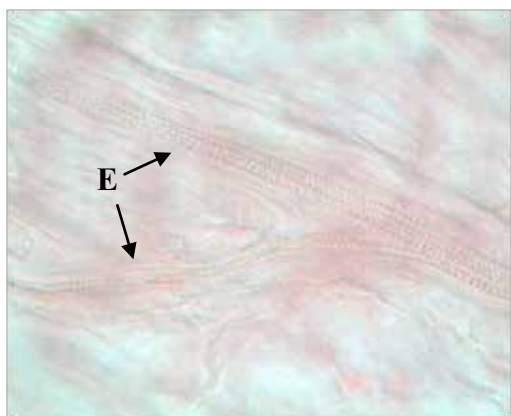
Микроскопическое изучение измельченного и, особенно, порошкованного сырья более затруднительно, так как при измельчении нарушается целостность структур, изменяется их локализация, и признаки могут быть представлены в виде отдельных не связанных друг с другом компонентов. В связи с чем представляется важным определить диагностические признаки, которые являлись бы своеобраз-



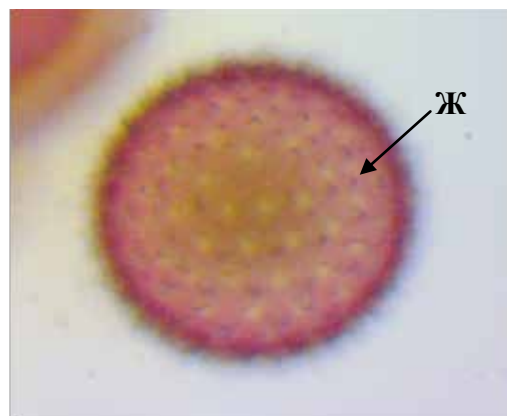
1



2



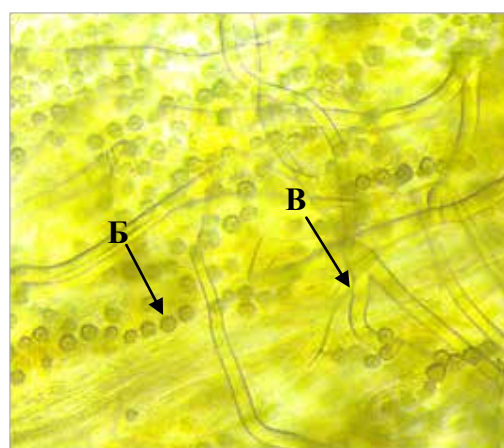
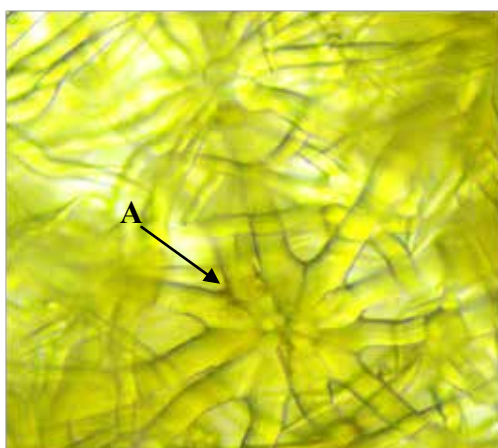
3



4

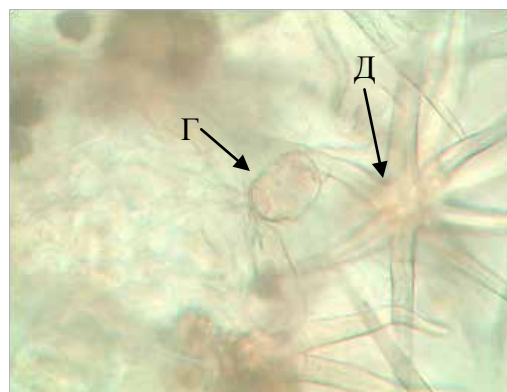
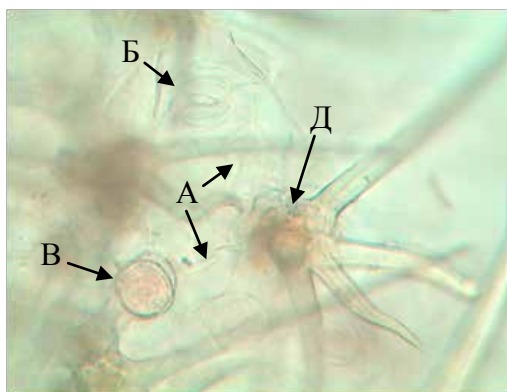
1 – увеличение 400х: А – извилистые клетки эпидермиса, Б – окрашенные включения, В – булавовидная многоклеточная желёзка; 2 – увеличение 100х: Г – друзы оксалата кальция, Д – волоски; 3 – увеличение 400х: Е – спиральные трахеиды; 4 – увеличение 400х: Ж – пыльцевое зерно

Рисунок 1. – Микроскопические признаки лепестков алтея армянского

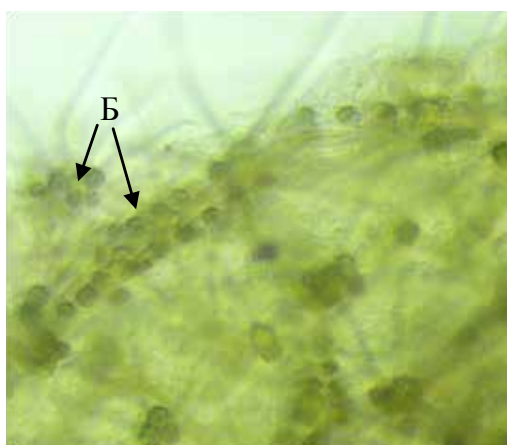
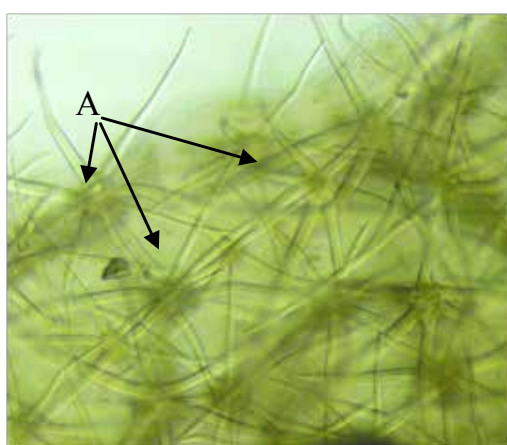


А – многоручевые волоски (место срастания лучей),
 Б – друзы оксалата кальция, В – заостренные волоски

Рисунок 2. – Микроскопические признаки чашелистиков алтея армянского (100х)



А – слабоизвилистые клетки эпидермиса, Б – устьица, В – железистый волосок (вид сверху),
Г – железистый волосок (вид сбоку), Д – многолучевой волосок
Рисунок 3. – Микроскопические признаки цельного листа алтея армянского (400х)



А – густое опушение из многолучевых волосков, Б – друзы оксалата кальция
Рисунок 4. – Микроскопические признаки цельного листа алтея армянского (100х)

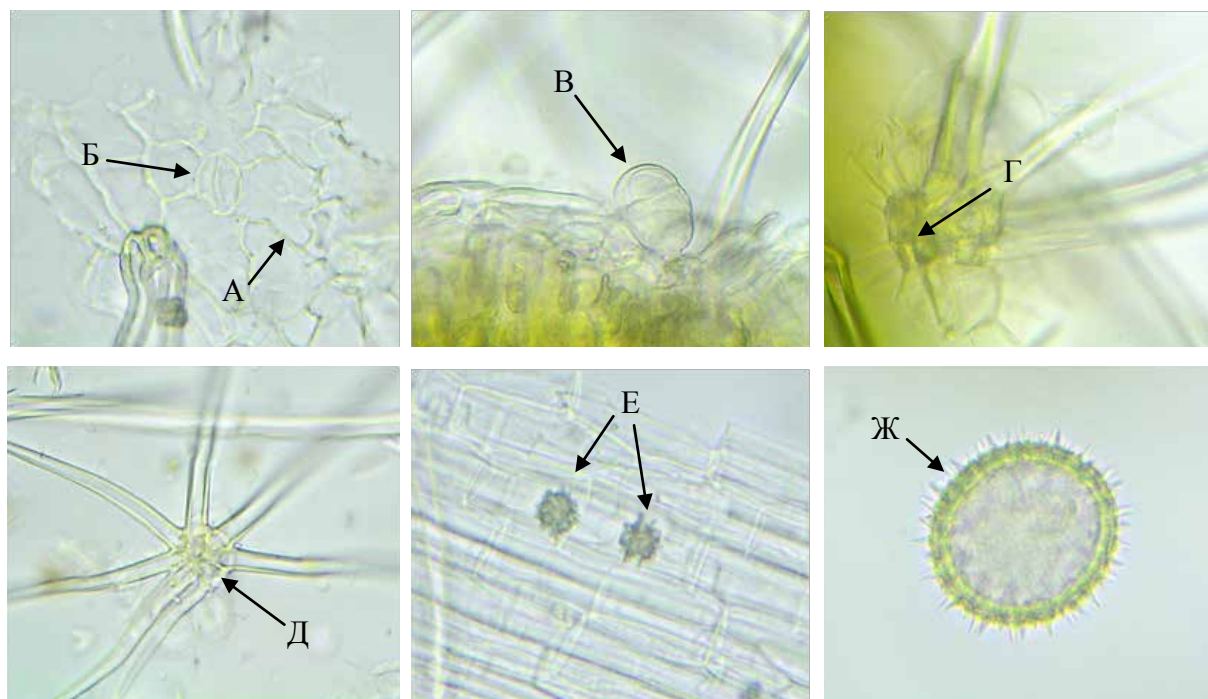
ными маркерами для данного ЛРС, позволяющими идентифицировать его в измельченном виде.

В ходе микроскопического исследования травы алтея армянского при дополнительном измельчении выявлены фрагменты слабоизвилистых клеток эпидермиса с устьицами аномоцитного типа (рисунок 5, А, Б), железистые волоски с выделительными клетками, расположенными в несколько рядов (рисунок 5, В), многолучевые звездчатые волоски (рисунок 5, Г, Д), расположенные отдельно либо с фрагментами эпидермиса, причем в местах прикрепления волосков эпидермальные клетки образуют розетку. Встречаются друзы оксалата кальция (рисунок 5, Е), расположенные в клетках либо отдельно. Обнаружены пыльцевые зерна шаровидной формы с шиповатой экзиной (рисунок 5, Ж).

Таким образом, цифровые изображе-

ния, полученные в ходе микроскопического исследования, позволяют определить и объективно оценить основные анатомо-диагностические признаки цветков и листьев алтея армянского в цельном виде, а также травы алтея армянского в измельченном виде.

Характерными микроскопическими диагностическими признаками цветков алтея армянского являются извилистая форма клеток эпидермиса лепестков, окрашенные включения, желёзки с одной или двухклеточной ножкой и многоклеточной головкой, пыльцевые зерна сферической формы. К отличительным анатомическим признакам листьев алтея армянского следует отнести плотное опушение в виде многолучевых волосков, образованных в результате срастания одноклеточных заостренных лучей. При исследовании измельченной травы растения отмечаются признаки, характерные для



А – фрагменты слабоизвилистых клеток эпидермиса; Б – устьица аномоцитного типа; В – железистый волосок; Г – розетка в месте прикрепления многолучевого волоска; Д – место срастания многолучевого волоска; Е – друзы оксалата кальция, расположенные в клетках; Ж – пыльцевое зерно

Рисунок 5. – Микроскопические признаки измельченной травы алтея армянского (исследование при дополнительном измельчении) (400x)

цельного листа, и признаки, присущие микроскопическому строению цветков алтея армянского.

Микроскопическое строение растений играет важную роль при определении подлинности ЛРС. Следовательно, полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем при разработке раздела «Подлинность» нормативной документации на ЛРС «цветки», «листья», «трава».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате микроскопического исследования, проведенного на цельных листьях, цветках и измельченной траве алтея армянского (*A. armeniaca* Ten.), установлены диагностические признаки надземной части растения. В работе представлены анатомо-диагностические признаки, проиллюстрированные оригинальными микрофотографиями.

К диагностическим можно отнести следующие признаки травы алтея армянского: строение эпидермиса листьев, цветков, наличие густого опушения на листьях и чашелистиках и строение покровных

волосков, наличие и строение железок и железистых волосков, включений оксалата кальция.

Микроскопический анализ является обязательным при разработке нормативной документации на новые виды ЛРС. Кроме того, полученные результаты имеют важное значение при ботанической характеристике семейств растений в целом и выявлении общности признаков, характерных для отдельных видов внутри семейства, в данном случае Мальвовых (*Malvaceae*).

SUMMARY

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya
MICROSCOPIC EXAMINATION
OF *ALTHAEA ARMENIACA* HERB

During microscopic examination of the aboveground part of plants increased attention is paid to the structural features of leaves and flowers. Anatomical features of *Althaea armeniaca* Ten. herb as a whole plant and with additional grinding have been studied. When studying the whole aboveground part of the *A. armeniaca* Ten., surface microslides of leaves and flowers were prepared and

microslides of petals and sepals prepared separately from one other were used to study the structure of the plant flowers. As a result of the microscopic analysis conducted, anatomical features of the *A. armeniaca* Ten. having diagnostic significance for identifying leaves and flowers as a whole, and the herb as a whole plant and in its crushed form, have been established. Characteristic features of the anatomical structure of the flowers are: when examining the petals this is the shape of the epidermis, presence of inclusions and their character, the structure of the glandular and integumentary hairs located on the entire surface of the petal and at its base respectively; when examining the sepals this is the nature and structure of the integumentary hairs, the presence of calcium oxalate druses. Diagnostic features of the whole leaves of *A. armeniaca* Ten. are the structure of the epidermis, presence and structure of integumentary and glandular hairs, presence and location of calcium oxalate druses. Microscopic features characteristic of leaves and flowers of the plant were revealed in the study of crushed *A. armeniaca* Ten. herb. The resulting complex of anatomical diagnostic features plays an important role in identification of *A. armeniaca* Ten. aboveground part and is a necessary step in the development of regulatory documentation for new medicinal plant raw material.

Keywords: *Althaea armeniaca* Ten., microscopic analysis, herb, anatomical and diagnostic features.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хотим, Е. Н. Некоторые аспекты современной фитотерапии / Е. Н. Хотим, А. М. Жигальцов, К. Аппаду // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 136–140.
2. Современная фитотерапия как наука и учебная дисциплина в медицинском и фармацевтическом образовании / В. А. Куркин, Е. В. Авдеева, А. В. Куркина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С. 149–152.
3. Plant-based polysaccharides and their health functions / D. Singh, A. Rajput, A. Bhatia [et al.] // Functional foods in health and disease. – 2021. – Vol. 11, N 4. – P.179–200. – DOI: 10.31989/ffhd.v11i5.773.
4. Govindarajan, S. Biological Activities of Plant Polysaccharides, Mechanism of Action and Biomedical Applications / S. Govindarajan, A. Noor // Research journal of biotechnology. – 2021. – Vol. 16, N 7. – P. 255–272. – DOI: 10.25303/167rjbt25521.

5. Cardiovascular Protective Effects of Plant Polysaccharides: A review / X. Dong, M. Zhou, Y. Li [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2021. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.783641/full> (date of access: 30.05.2025).

6. Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical and Medicinal Applications / L. Bai, D. Xu, Y. M. Zhou [et al.] // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11, N 12. – P. 2491. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/12/2491> (date of access: 01.06.2025).

7. Mohammed, A. S. A. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities) / A. S. A. Mohammed, M. Naveed, N. Jost // Journal of polymers and the environment. – 2021. – Vol. 29. – P. 2359–2371. – DOI: 10.1007/s10924-021-02052-2. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02052-2#citeas> (date of access: 01.06.2025).

8. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – URL: <https://www.rceth.by/Refbank/> (дата обращения: 04.06.2025).

9. Шакуро, Н. Ф. Контент-анализ производства фитопрепаратов на основе полисахаридов / Н. Ф. Шакуро // Труды Белорусского государственного технологического университета. Серия: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2024. – № 2. – С. 20–28. – DOI: 10.52065/2520-2669-2024-283-3.

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

11. 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 здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1220 с.

REFERENCES

1. Khotim EN, Zhigal'tsov AM, Appadu K. Some aspects of modern herbal medicine. Zhurnal

Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2016;(3):136–40. (In Russ.)

2. Kurkin VA, Avdeeva EV, Kurkina AV, Pravdivtseva OE, Braslavskii VB. Modern phytotherapy as a science and academic discipline in medical and pharmaceutical education. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2016;11(5):149–52. (In Russ.)

3. Singh D, Rajput A, Bhatia A, Kumar A, Kaur H, Sharma P, et al. Plant-based polysaccharides and their health functions. Functional Foods in Health and Disease. 2021;11(4):179–200. doi: 10.31989/ffhd.v11i5.773

4. Govindarajan S, Noor A. Biological Activities of Plant Polysaccharides, Mechanism of Action and Biomedical Applications. Res J Biotechnol. 2021;16(7): 255–72. doi: 10.25303/167rjbt25521

5. Dong X, Zhou M, Li Y, Li Y, Ji H, Hu Q. Cardiovascular Protective Effects of Plant Polysaccharides: A review. Front Pharmacol. 2021. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.783641/full> (date of access: 30.05.2025)

6. Bai L, Xu D, Zhou YM, Zhang YB, Zhang H, Chen YB, et al. Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical and Medicinal Applications. Antioxidants (Basel). 2022;11(12):2491. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/12/2491> (date of access: 01.06.2025)

7. Mohammed ASA, Naveed M, Jost N. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). J Polym Environ. 2021;29:2359–71. doi: 10.1007/s10924-021-02052-2. URL: [https://](https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02052-2#citeas)

link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02052-2#citeas (date of access: 01.06.2025)

8. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavookhraneni. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. URL: <https://www.rceth.by/Refbank/> (data obrashcheniia: 04.06.2025). (In Russ.)

9. Shakuro NF. Content analysis of the production of herbal preparations based on polysaccharides. Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Serii: Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologii, geokologiya. 2024;(2):20–8. doi: 10.52065/2520-2669-2024-283-3. (In Russ.)

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

11. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy 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. 1220 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра фармакогнозии и ботаники,

e-mail: gnozia20vgtu@mail.ru,

Осипова А. А.

Поступила 05.06.2025 г.

УДК 631.4:544.623

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.41>

Г. Н. Бузук

МЕТОД ИЗМЕНЯЮЩЕГОСЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ/ЭЛЕКТРОСОПРОТИВЛЕНИЯ ПОЧВ

г. Витебск, Республика Беларусь

Представлен новый метод калибровки и обработки данных по электросопротивлению почв, полученных с использованием квадратной установки и неизолированных электродов. Метод основан на впервые выявленной линейной зависимости между глубиной погружения электродов в калибровочный раствор 0,001 М калия хлорида и геометрическим коэффициентом установки. Аппроксимация зависимости с помощью линейной регрессии позволяет оперативно рассчитывать актуальные значения геометрического коэффициента для различных субстратов, включая почву и водные экстракты. Разработано устройство для контролируемого заглубления электродов, обеспечивающее вос-

производимость измерений и снижение экспериментальных погрешностей. Предложенный подход открывает новые перспективы для стандартизации методики в почвенных и агрохимических исследованиях.

Такие измерения электросопротивления могут служить индикатором специфических условий местообитаний, способствующих формированию уникальных фитохимических профилей и адаптивных стратегий лекарственных растений.

Ключевые слова: электросопротивление почвы, геометрический коэффициент, квадратная установка, неизолированные электроды, линейная регрессия, калибровочный раствор 0,001 М калия хлорида, контролируемое заглубление, почвенный экстракт, методика измерений.

ВВЕДЕНИЕ

Электропроводность/электросопротивление почвы является ее фундаментальным свойством, полифункциональным по своей природе. Электропроводность/электросопротивление почвы зависит от многих факторов, в том числе таких как влажность, пористость, гранулометрический состав (текстура), емкость катионного обмена (ЕКО), содержание в почве элементов минерального питания, органических веществ и др., определяющих трофность почвы и, в итоге, ее плодородие [1–12].

Определение электрофизических свойств почвы, таких как электропроводность/электросопротивление, может использоваться в качестве косвенного метода оценки ее реального и потенциального плодородия. Привлекательной стороной

электрофизических методов являются их неразрушающий характер, экспрессность, малая стоимость и возможность проведения повторных измерений в одном и том же месте. Для определения электропроводности/электросопротивления используются различные установки [13].

В почвоведении они пришли из геофизики, где применяются в поиске полезных ископаемых. Для определения электропроводности/электросопротивления почвы наиболее часто применяются четырехэлектродные установки, два электрода которых являются токовыми (A , B или C_1 , C_2), а два других – измерительными (M , N или P_1 , P_2), на которых регистрируется падение напряжения (рисунки 1–3). Использование четырехэлектродной установки позволяет минимизировать влияние контактного сопротивления между электродами и почвой.

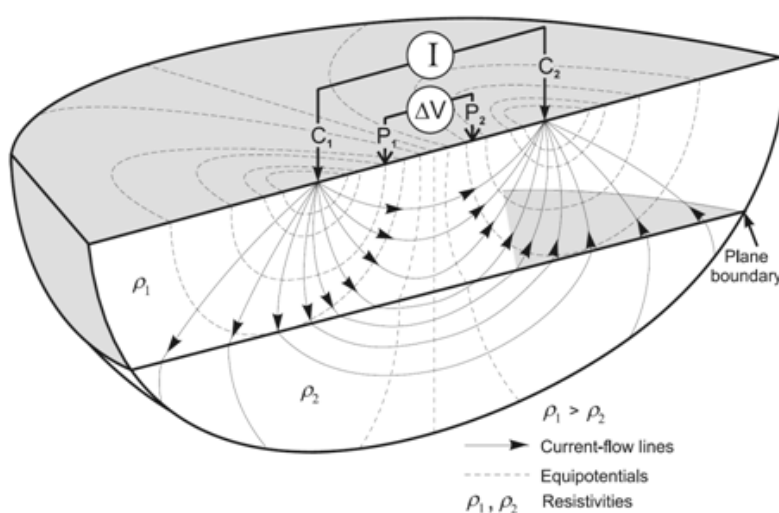


Рисунок 1. – Схема измерения электросопротивления четырехэлектродной установкой [14]

При определении удельного электросопротивления почвы с использованием четырехэлектродной установки электроды размещаются на поверхности почвы –

на границе между диэлектрической средой (воздухом) и проводящей средой (почвой), благодаря наличию влаги, ионов и минеральных частиц. Такое расположение

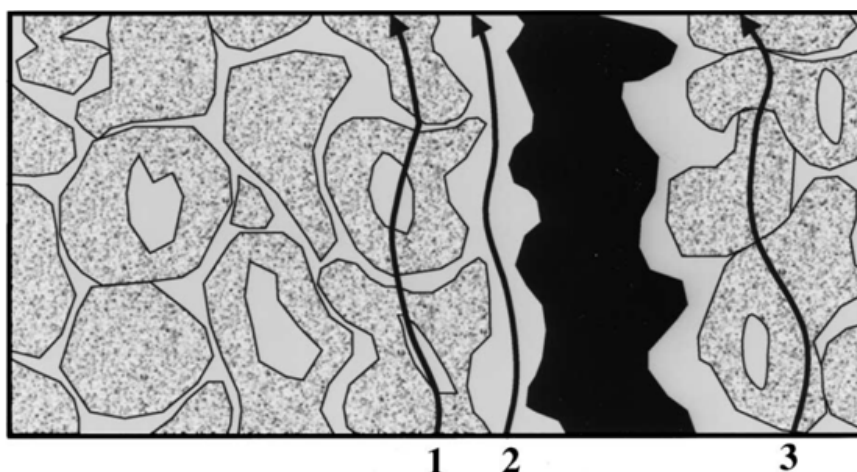


Рисунок 2. – Пути прохождения тока в почве

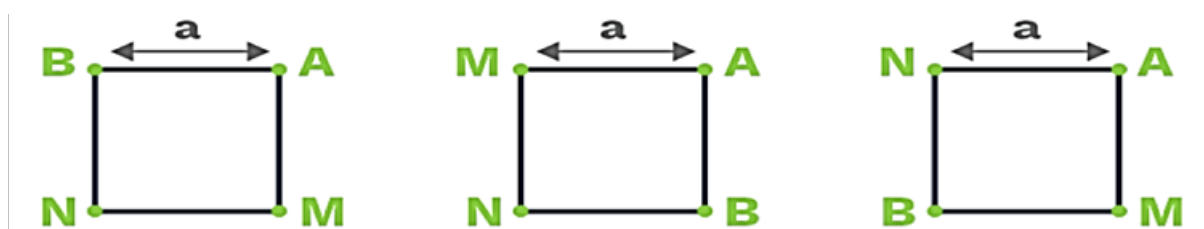


Рисунок 3. – Схема квадратной установки G. M. Habberjam

обусловлено как физическими, так и математическими соображениями. С точки зрения физики, ток распространяется от электродов в проводящую среду, минуя воздух, который практически не проводит ток. С точки зрения теории, поверхность почвы представляет собой граничную плоскость, на которой задаются условия для решения уравнений электростатического поля. Это упрощает расчеты и позволяет использовать аналитические модели, такие как модель точечного источника в полупространстве.

В электрических измерениях свойств почв с использованием метода четырехэлектродного зондирования (например, методом Веннера или Шлюмберже) принято предполагать, что электроды являются точечными, а их контакт с почвой ограничен малой площадью. Однако на практике электроды нередко имеют протяженный контакт с почвой вдоль всей своей длины. Это связано с необходимостью заглубления электродов на 5–7 см в почву для обеспечения хорошего контакта со средой.

В этом случае распределение электрического потенциала в окрестности электродов существенно отличается от классического случая с точечными ис-

точниками тока, особенно когда межэлектродное расстояние и заглубление имеют близкие величины. Это приводит к изменению геометрического коэффициента измерения, который зависит не только от расстояния между электродами, но и от их формы, размеров и глубины заглубления в субстрат. Заглубление электродов приводит к трехмерному распределению электрического поля, отличному от классической модели. В результате аналитическое описание электрического поля становится затруднительным, а традиционные формулы для расчета удельного электрического сопротивления почвы теряют точность. Классическая теория точечного источника становится недостаточной.

Для более точной оценки геометрического коэффициента в условиях протяженных (голых) электродов применяют численные методы моделирования, такие как конечные элементы (FEM) и конечные разности (FDM), реализованные в специализированных программных комплексах, например, COMSOL Multiphysics, ANSYS Maxwell, EIDORS и др. [15–18]. Эти подходы позволяют учитывать сложную геометрию электродов, неоднородность почвенного слоя и граничные условия, что

особенно важно при инженерно-геофизических изысканиях, эколого-агрохимическом мониторинге и других прикладных задачах.

В настоящее время имеются модели и формулы расчета геометрического коэффициента для заглубленных точечных электродов, которые связывают измеренное сопротивление (R, Ω) с удельным сопротивлением ($ER, \Omega \cdot m$). Наиболее распространен расчет геометрического коэффициента (K) по формуле Веннера [19]. Однако она предложена для точечных электродов, которые погружаются в почву на разную глубину и контактируют с ней только кончиками.

В большинстве практических случаев исследователи и инженеры ограничиваются применением эмпирических зависимостей, устанавливающих связь между электропроводностью (или удельным сопротивлением) почвы и ее физико-химическими характеристиками. Среди таких параметров – гранулометрический состав (содержание песка, пыли, глины), содержание органического вещества, уровень влажности, концентрации растворенных солей, а также содержание макро- и микроэлементов [20–26]. Такие зависимости активно используются в агрономии, почвоведении и экологическом мониторинге, позволяя оперативно оценивать состояние почвенных систем без необходимости в сложном численном моделировании.

Основной путь электрической проводимости – соли, растворенные в почвенной воде, которая заполняет поры. Измерение объемной электропроводности связано с содержанием солей и обусловлено ионной проводимостью жидкой фазы. Существует также поверхностная проводимость, связанная с движением ионов в двойном электрическом слое на поверхности частиц глинистых минералов и органики, а третий путь – через контакт между частицами. Основными являются первые два пути. Модель, описывающая эти механизмы, предложена J. D. Rhoades и др. [27–32].

Ранее нами неоднократно как в лабораторных, так и в полевых экспериментах было показано, что при использовании голых электродов электросопротивление как водных экстрактов почвы, так и самой почвы – как нарушенного, так и ненарушенного строения – последовательно уменьшается с увеличением глубины погруже-

ния электродов в исследуемый объект. Зависимость между глубиной погружения электродов и сопротивлением носит монотонный характер и хорошо аппроксимируется нелинейной степенной или экспоненциальной функциями [33–41].

Целью настоящей работы явились разработка и совершенствование новых способов калибровки и обработки данных по электросопротивлению почв, полученных с помощью квадратной установки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопротивления почвы использовали 4-электродную квадратную AMNB установку G. M. Habberjam [42, 43]. Расстояние между электродами (a) составляло 15 мм. Общая длина электродов составляла от 90 до 130 мм, диаметр – 2–3 мм.

Измерение электрических параметров осуществляли с использованием регистрирующих устройств, характеристики которых приведены в работах [33–41], а также специально сконструированной установки, позволяющей точно контролировать глубину погружения электродов в почву или раствор (рисунок 4). Для калибровки использовали 0,001 М водный раствор калия хлорида (таблица 1).



Рисунок 4. – Устройство для контролируемого погружения электродов в почвенный экстракт и почву

Таблица 1. – Электропроводность/электросопротивление водного раствора калия хлорида при различных температурах и концентрациях (адаптировано из [44])

T°С	0,01 М мкСм/см	0,01 М мСм/см	0,01 М См/м	0,01 М Ом·м	0,001 М мкСм/см	0,001 М мСм/см	0,001 М См/м	0,001 М Ом·м
0	822	0,82	8,22	12,17	82,1	0,08	0,82	121,80
5	941	0,94	9,41	10,63	93,9	0,09	0,94	106,50
10	1060	1,06	10,6	9,43	106,4	0,11	1,06	93,98
15	1189	1,19	11,89	8,41	119,7	0,12	1,20	83,54
20	1319	1,32	13,19	7,58	133,3	0,13	1,33	75,02
25	1450	1,45	14,5	6,90	147,1	0,15	1,47	68,03
30	1581	1,58	15,81	6,33	160,9	0,16	1,61	62,15
35	1713	1,71	17,13	5,84	175,1	0,18	1,75	57,11
40	1846	1,85	18,46	5,42	189,5	0,19	1,90	52,77
45	1980	1,98	19,8	5,05	204,1	0,20	2,04	49,02
50	2114	2,11	21,14	4,73	218,5	0,22	2,19	45,77

Для малоинвазивного отбора почвенных проб использовали предложенное нами ранее и усовершенствованное устройство на основе спирального бура [36].

Для определения электросопротивления во флаконы с крышками емкостью 100 мл вносили по 40–50 г сухой почвы, просеянной через сито с отверстиями 0,5 мм и по каплям увлажняли водой очищенной до полного пропитывания слоя и образования зеркала воды на поверхности. Насыщение почвы водой позволяет нивелировать влияние влажности на электросопротивление. Количество воды, необходимое для пропитывания почвы, находилось в диапазоне полной влагоемкости типов почв (15–25%).

Для удаления заземленного между частичками почвы воздуха флаконы дополнительно вакуумировали. Затем пробы выдерживали для наступления равновесия в течение 10–12 часов, измеряли высоту слоя (h, мм) набухшей почвы, а потом с помощью установки (рисунок 4) измеряли электросопротивление (R, Ω), погружая электроды до дна флакона.

Для определения электросопротивления почвенного раствора во флаконы добавляли 1–2,5 объема (по отношению к объему почвы) воды очищенной, перемешивали 2–3 мин и настаивали в течение 10–12 часов для наступления равновесия [45].

Экстракция солей из почвы водой в соотношениях 1 : 1 ÷ 1 : 5 является стандартной процедурой при определении засоления почв электрометрическим методом по электропроводности или электросопротивлению [46–55].

Замеряли и рассчитывали удельное электросопротивление водного извлечения из почвы (1 : 2,5), погружая электроды в экстракт на глубину примерно равную 2a (25–30 мм).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по влиянию заглубления неизолированных электродов в 0,001 М водный раствор калия хлорида на электросопротивление и электропроводность представлены на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5А, по мере погружения электродов в калибровочный раствор электросопротивление монотонно убывает по экспоненте, что нами неоднократно наблюдалось ранее [33–41]. Однако зависимость становится линейной для электропроводности, которая является производной от сопротивления – $EC = 1/R$ (рисунок 5Б). Ошибка измерения, выраженная через стандартное отклонение (std), резко снижается при достижении заглубления электродов на величину 2a и более (a – межэлектродное расстояние равное 15 мм) (рисунок 6). Поэтому во всех дальнейших исследованиях глубина погружения электродов в исследуемый субстрат была близкой к 2a (~30 мм).

Подобно линейной зависимости электропроводности от глубины погружения неизолированных электродов в 0,001 М раствор калия хлорида (рисунок 5), такая же линейная зависимость характерна и для геометрического коэффициента (рисунок 7).

Это позволило нам рассчитать скорректированный (изменяющийся) геометрический коэффициент для различных

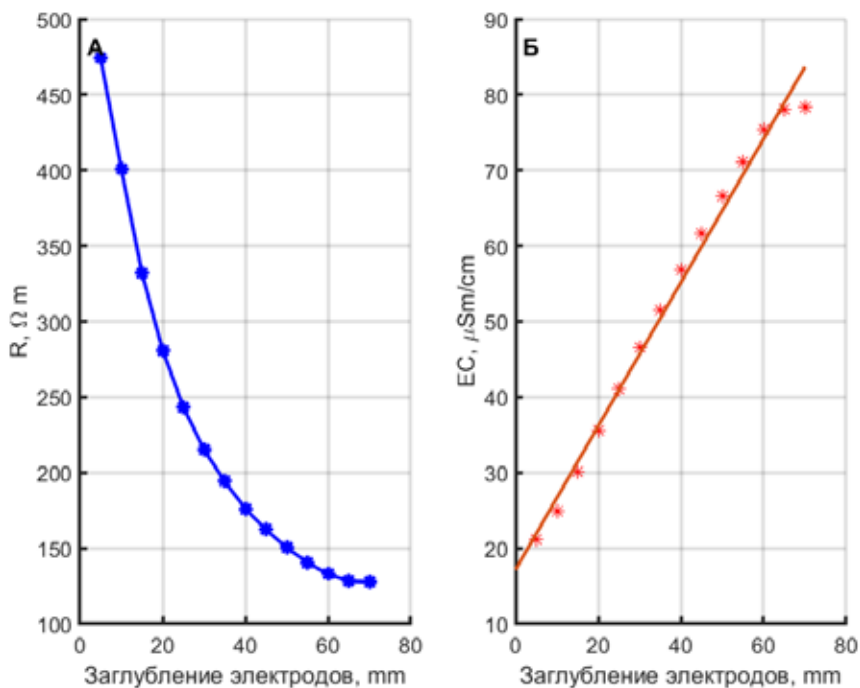


Рисунок 5. – Зависимость электросопротивления (R) и проводимости (EC) от глубины погружения неизолированных электродов в 0,001 М раствор калия хлорида

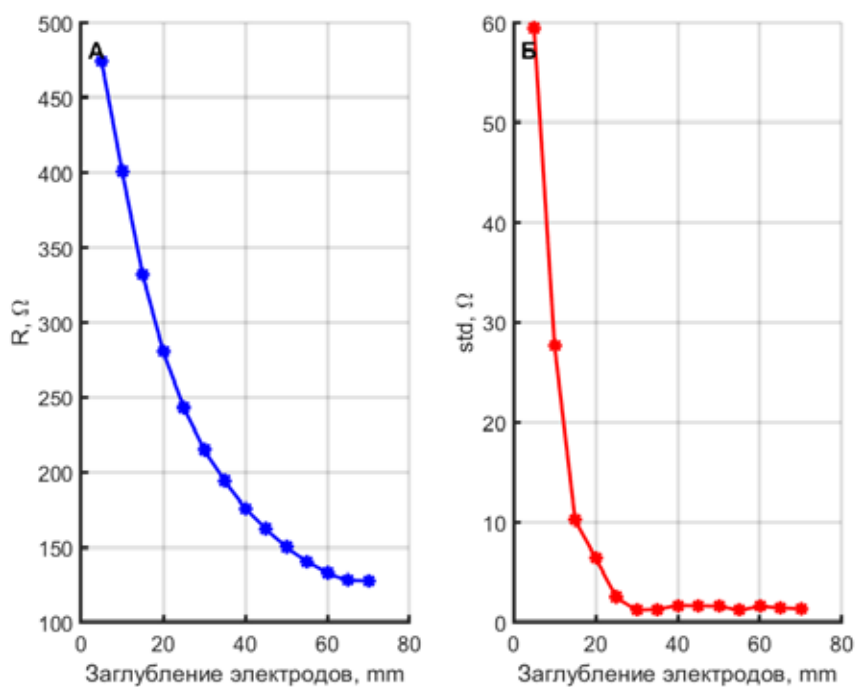


Рисунок 6. – Зависимость электросопротивления (R) и стандартного отклонения (std) от глубины погружения неизолированных электродов в 0,001 М раствор калия хлорида

заглублений электродов (z). Расчет проводили в следующем порядке. Сначала рассчитывался геометрический коэффициент (k) по формуле (1):

$$k = ER_{st} / R_{st}, \quad (1)$$

где ER_{st} – удельное электросопротивление стандартного 0,001 раствора калия хлорида при температуре 20 °С (таблица 1), R_{st} – электросопротивление стандартного 0,001 раствора калия хлорида при различных заглублениях электродов (z).

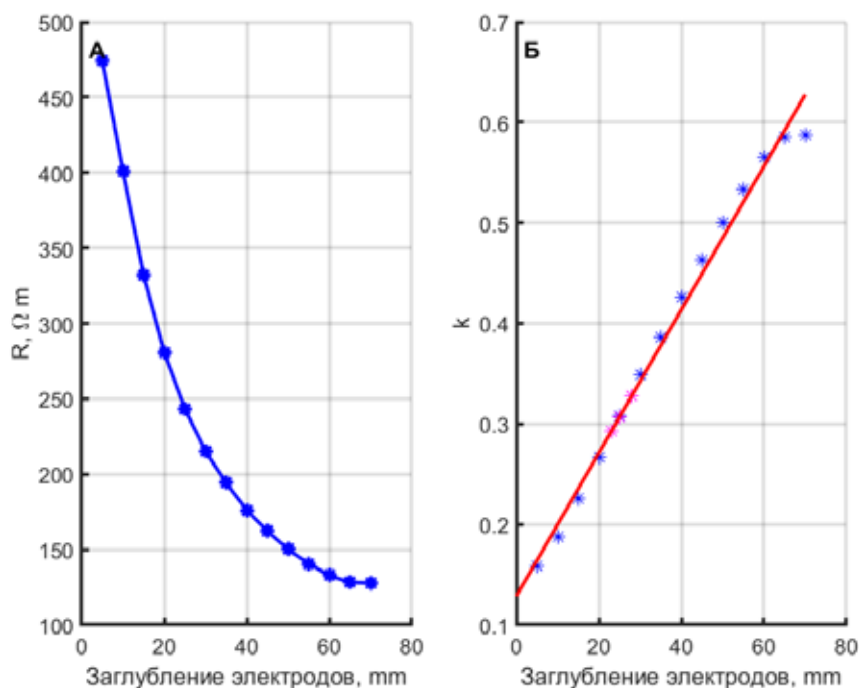


Рисунок 7. – Зависимость электросопротивления (R) и геометрического коэффициента (k) от глубины погружения неизолированных электродов в 0,001 М раствор калия хлорида

На основании полученных данных было рассчитано уравнение линейной регрессии вида $y = bx + a$, описывающее зависимость геометрического коэффициента k от глубины заглубления электродов z .

Далее, подставляя в уравнение заглубление (h) для опытных почв или водного экстракта, из нее получали текущий геометрический коэффициент (k) для данного заглубления h . Затем рассчитывали удельные сопротивления ER_x , используя формулу (2):

$$ER_x = k \cdot R_x, \quad (2)$$

где R_x – электросопротивление опытных почв или экстрактов (Ω);

k – текущий геометрический коэффициент.

Для конверсии удельного сопротивления в удельную электропроводность ES_x применяли формулу (3):

$$ES_x = (1/R_x) \cdot 10000, \quad (3)$$

где ES_x – удельная электропроводность, $\mu S/m/cm$;

R_x – удельное сопротивление, $\Omega \cdot m$.

Более точная корректировка влияния

температуры на удельную электропроводность/сопротивление может быть достигнута с помощью уравнения (4):

$$ES_{25} = ES_T / (1 + \alpha(T - 25)), \quad (4)$$

где ES_T – удельная проводимость при температуре T ;

ES_{25} – удельная проводимость при температуре $25^\circ C$;

α – температурный коэффициент – 0,02.

В качестве иллюстрации применения предложенного подхода представлены предварительные данные, полученные при анализе песчаных и супесчаных почв, сформированных в различных фитоценозах. Результаты приведены в таблице 2. Как следует из таблицы 2, удельное сопротивление почв закономерно снижается в следующем порядке: сосняк мшистый < лиственный лес < агроценоз (поле под клевером). Электропроводность, напротив, демонстрирует обратную тенденцию – ее значения возрастают в том же порядке.

Сходная картина наблюдается и для водных экстрактов почв: минимальные значения электросопротивления и максимальные значения электропроводности – как у самой почвы, так и у ее водного экстракта – зафиксированы для агроценоза.

Таблица 2. – Удельные электропроводность и электросопротивление почв и их водных экстрактов из различных фитоценозов

Почва, фитоценоз	Почва			Экстракт почвы		
	R, Ω	ER, Ω·m	EC, μSm/m	R, Ω	ER, Ω·m	EC, μSm/m
Супесчаная, сосняк мшистый	1082	317	32	564	165	61
Супесчаная, агроценоз	180	55	181	108	33	302
Серая лесная, лиственный лес	353	116	86	335	110	91

Это закономерно, поскольку в почвы агроценоза регулярно вносятся удобрения, способствующие увеличению концентрации растворенных солей.

Полученные результаты находятся в согласии с устоявшимися представлениями о взаимосвязи электрофизических свойств почв с их уровнем плодородия [56–59].

Значения удельного электросопротивления и электропроводности могут служить косвенными индикаторами уровня минеральных элементов, степени глинистости и содержания органического вещества в почве. Однако для получения точной количественной оценки этих параметров необходим классический химический анализ, позволяющий подтвердить и уточнить интерпретацию электрофизических данных.

Данные об удельном электросопротивлении и электропроводности почв представляют собой важный инструмент для анализа их пространственной неоднородности. Эти параметры позволяют выявлять различия в физико-химических свойствах субстрата, косвенно отражающих водный режим, содержание растворенных солей, структуру и степень увлажненности. В контексте экологии лекарственных растений такие измерения могут служить индикаторами специфических условий местообитаний, способствующих формированию уникальных фитохимических профилей и адаптивных стратегий. Таким образом, электрофизические характеристики почвы могут быть использованы как косвенные маркеры экологической пригодности территорий для произрастания ценных лекарственных видов и оценки их фитохимических оптимумов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен оригинальный метод калибровки и обработки данных по электросопротивлению почв, полученных с использованием квадратной установки и неизолированных (голых)

электродов. Ключевым элементом методики является впервые выявленная нами линейная зависимость между глубиной погружения электродов в калибровочный раствор 0,001 М калия хлорида и соответствующим геометрическим коэффициентом установки. Эта зависимость с высокой степенью достоверности аппроксимируется с помощью линейной регрессии, параметры которой позволяют оперативно и точно определять актуальные значения геометрического коэффициента при работе с различными субстратами – от минеральных почв до водных экстрактов.

Для обеспечения воспроизводимости измерений и минимизации погрешностей предложено специализированное устройство, обеспечивающее контролируемое и стабильное заглубление электродов в исследуемую среду. Это решение существенно упрощает лабораторные процедуры, повышает точность получаемых данных и открывает возможности для стандартизации методики в рамках почвенно-экологических и агрохимических исследований.

SUMMARY

G. N. Buzuk

METHOD OF VARIABLE GEOMETRY FACTOR IN SOIL ELECTRICAL CONDUCTIVITY/RESISTIVITY DETERMINATION

A novel method for calibrating and processing soil electrical resistivity data has been developed using a square electrode configuration with non-insulated (bare) electrodes. The method is based on a newly identified linear relationship between electrode immersion depth in a 0.001 M potassium chloride (KCl) calibration solution and the geometric factor of the configuration. This dependence approximation using linear regression allows to calculate topical data of the geometric factor for various substrates including soils and aqueous extracts. A device for controlled electrode immersion providing measurements

reproducibility and reduction of experimental errors has been designed. The proposed approach opens up new prospects for standardizing the methodology in soil and agrochemical research.

Such measurements of electrical resistivity can serve as an indicator of specific habitat conditions contributing to the formation of unique phytochemical profiles and adaptive strategies of medicinal plants.

Keywords: soil electrical resistivity, geometric factor, square electrode configuration, bare electrodes, linear regression, calibration solution, potassium chloride (KCl), controlled immersion, soil extract, measurement methodology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. – Москва-Дмитров : Изд-во Московского гос. ун-та, 2004. – 48 с.
2. Поздняков, А. И. Электрофизические свойства некоторых почв / А. И. Поздняков, Ч. Г. Гюлялиев. – Москва-Баку : Адильоглы, 2004. – 240 с.
3. Поздняков, А. И. Полевая электрофизика в почвоведении, мелиорации и земледелии / А. И. Поздняков, Н. Г. Ковалёв, А. Д. Позднякова. – Тверь : ЧуДо, 2002. – 257 с.
4. Вадюнина, А. Ф. Методы исследования физических свойств почв / А. Ф. Вадюнина, З. А. Корчагина. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Агропромиздат, 1986. – 416 с.
5. Relationship between apparent electrical conductivity and soil physical properties in a Malaysian paddy field / A. Gholizadeh, M. S. M. Amin, A. R. Anuar, A. Wayayok // Archives of agronomy and soil science. – 2012. – Vol. 58, N 2. – P. 155–168. – DOI: 10.1080/03650340.2010.509132.
6. 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. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.11.003.
7. 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.
8. 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. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.11.001.
9. Electrical resistivity survey in soil science: a review / A. Samouëlian, I. Cousin, A. Tabbagh [et al.] // Soil and tillage research. – 2005. – Vol. 83, N 2. – P. 173–193. – DOI: 10.1016/j.still.2004.10.004.
10. Reynolds, J. M. An introduction to applied and environmental geophysics / J. M. Reynolds. – Chichester : John Wiley & Sons, 2011. – 696 p.
11. The geophysical toolbox applied to forest ecosystems—A review / B. Loiseau, S. D. Carrière, D. Jougnot [et al.] // Science of the total environment. – 2023. – Vol. 899. – P. 165503. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.165503.
12. Handbook of agricultural geophysics / ed.: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2008. – 410 p.
13. Szalai, S. On the classification of surface geoelectric arrays / S. Szalai, L. Szarka // Geophysical prospecting. – 2008. – Vol. 56, N 2. – P. 159–175. – DOI: 10.1111/j.1365-2478.2007.00673.x.
14. Seidel, K. Direct current resistivity methods / K. Seidel, G. Lange // Environmental geology: Handbook of field methods and case studies. – Berlin : Springer, 2007. – P. 205–237.
15. COMSOL Multiphysics : Reference Manual. – Burlington : COMSOL Inc., 2024. – URL: COMSOL Multiphysics Reference Manual 6.2 (date of access: 24.08.2025).
16. Lee, H. H. Finite element simulations with ANSYS workbench 2019 / H. H. Lee. – Tainan : SDC publications, 2019. – URL: https://books.google.com/books?hl=ru&lr=&id=QPqcdwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP3&dq=Ansys+Meshing+User%27s+Guide&ots=5T3OjjZlyH&sig=dvo8yVIOHuDB_jKXOSSmn_HnNMg (date of access: 24.05.2025).
17. Adler, A. EIDORS: An open-source software for electrical impedance tomography / A. Adler, W. R. B. Lionheart // Physiological measurement. – 2006. – Vol. 27, N 5. – P. S25–S42. – DOI: 10.1088/0967-3334/27/5/S03.
18. Griffiths, D. H. Two-dimensional resistivity imaging and modeling in areas of complex geology / D. H. Griffiths, R. D. Barker // Journal of applied geophysics. – 1993. – Vol. 29, N 3/4. – P. 211–226. – DOI: 10.1016/0926-9851(93)90005-J.
19. 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.
20. A review on physico-chemical properties of soil / S. S. Kekane, R. P. Chavan, D. N. Shinde [et al.] // International journal of chemical studies. – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 29–32.
21. Corwin, D. L. Apparent soil electrical conductivity measurements in agriculture / D. L. Corwin, S. M. Lesch // Computers and electronics in agriculture. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 11–43. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.10.005.
22. Challenges in mapping soil variability using apparent soil electrical conductivity under heterogeneous topographic conditions / I. M. Kulmány, L. Bede, D. Stencinger [et al.] // Agronomy. – 2024. – Vol. 14, N 6. – P. 1–16. – DOI: 10.3390/agronomy14061161.

23. Corwin, D. L. Applications of apparent soil electrical conductivity in precision agriculture / D. L. Corwin, R. E. Plant // Computers and electronics in agriculture. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.10.004.
24. McNeill, J. D. Electromagnetic terrain conductivity measurement at low induction numbers : Technical Note TN-6 / J. D. McNeill. – Mississauga : Geonics Limited, 1980. – 15 p.
25. Sheets, K. R. Noninvasive soil water content measurement using electromagnetic induction / K. R. Sheets, J. M. H. Hendrickx // Water resources research. – 1995. – Vol. 31, N10. – P. 2401–2409. – DOI: 10.1029/95WR01949.
26. Topp, G. C. Measurement of soil water content using time-domain reflectometry (TDR): a field evaluation / G. C. Topp, J. L. Davis // Soil Science Society of America Journal. – 1985. – Vol. 49, N 1. – P. 19–24. – DOI: 10.2136/SSSAJ1985.03615995004900010003X.
27. Soil electrical conductivity and soil salinity: New formulations and calibrations / J. D. Rhoades, N. A. Manteghi, P. J. Shouse, W. J. Alves // Soil Science Society of America journal. – 1989. – Vol. 53. – P. 433–439.
28. Corwin, D. L. Field-scale apparent soil electrical conductivity / D. L. Corwin, E. Scudiero // Soil Science Society of America journal. – 2020. – Vol. 84, N 5. – P. 1405–1441. – DOI: 10.1002/saj2.20153.
29. Corwin, D. L. An improved method for estimating soil salinity from soil electrical conductivity / D. L. Corwin, J. D. Rhoades // Soil Science Society of America Journal. – 1982. – Vol. 46, N 6. – P. 1217–1221.
30. Corwin, D. L. Application of soil electrical conductivity to precision agriculture: theory, principles, and guidelines / D. L. Corwin, S. M. Lesch // Agronomy Journal. – 2003. – Vol. 95, N 3. – P. 455–471.
31. Ayars, J. E. Salinity management / J. E. Ayars, D. L. Corwin // Microirrigation for Crop Production / ed.: E. Ayars, D. Zaccaria, K. M. Bali. – 2nd ed. – [place unknown] : Elsevier Science, 2024. – P. 133–155.
32. Rhoades, J. D. Electrical conductivity methods for measuring and mapping soil salinity / J. D. Rhoades // Advances in Agronomy. – 1993. – Vol. 49. – P. 201–251. – DOI: 10.1016/S0065-2113(08)60795-6.
33. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 1. Устройство и лабораторная методика / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2021. – № 3. – С. 32–40. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.3.32.
34. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 2. Конструкция электродов и способ расчета геометрического коэффициента / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2021. – № 4. – С. 46–52. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.4.46.
35. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 3. Корректировка влияния влажности / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2021. – № 4. – С. 74–84. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.4.74.
36. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 4. Почвенная матрица / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2022. – № 1. – С. 56–62. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.1.56.
37. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 5. Полевые испытания / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2022. – № 2. – С. 65–76. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.2.65.
38. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 6. Квадратная установка, конструкция электродов и способ расчета геометрического коэффициента / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2022. – № 3. – С. 23–29. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.3.23.
39. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 7. Новое в технике измерений и расчетов / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2024. – № 2. – С. 31–41. – DOI: 10.52540/2074-9457.2024.2.31.
40. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 8. Полевые испытания с квадратной установкой / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2024. – № 4. – С. 44–54. – DOI: 10.52540/2074-9457.2024.4.44.
41. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 9. От линеаризации к экспоненциальной регрессии и корректировке влажности / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 1. – С. 58–69. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.1.58.
42. 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. – DOI: 10.1111/j.1365-2478.1967.tb01798.x.
43. 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. – DOI: 10.1111/j.1365-2478.1972.tb00631.x.
44. Wu, Y. C. Proposed new electrolytic conductivity primary standards for KCl solutions / Y. C. Wu, W. F. Koch, K. W. Pratt // Journal of research of the National Institute of Standards and Technology. – 1991. – Vol. 96, N 2. – P. 191–201. – DOI: 10.6028/jres.096.008.
45. Effects of equilibrium time on electrical conductivity measurements using soil-water extracts and soil saturated paste / B. S. Seo, K. S. Lee, Y. J. Leong, W. J. Choi // Korean journal of soil science and fertilizer. – 2021. – Vol. 54, N 2. –

- P.257–263. – DOI: 10.7745/KJSSF.2021.54.2.257.
46. Aboukila, E. Assessment of saturated soil paste salinity from 1:2.5 and 1:5 soil-water extracts for coarse textured soils / E. Aboukila, E. F. Abdelaty // *Alexandria Science Exchange journal*. – 2017. – Vol. 38, N 4. – P. 722–732. – DOI: 10.21608/ASEJAIQJSAE.2017.4181.
47. Aboukila, E. F. Estimation of saturated soil paste salinity from soil-water extracts / E. F. Aboukila, J. B. Norton // *Soil science*. – 2017. – Vol. 182, N 3. – P. 107–113. – DOI: 10.1097/SS.0000000000000197.
48. Evaluation of 1:5 soil to water extract electrical conductivity methods / Y. He, T. De-Sutter, L. Prunty [et al.] // *Geoderma*. – 2012. – Vol. 185. – P. 12–17. – DOI: 10.1016/j.geoderma.2012.03.022.
49. Kargas, G. Comparison of soil EC values from methods based on 1:1 and 1:5 soils to water ratios and ECe from saturated paste extract-based method / G. Kargas, P. Londra, A. Sgoubopoulou // *Water*. – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 1–12. – DOI: 10.3390/w12041010.
50. 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. 1–10. – DOI: 10.3390/w14040642.
51. An Investigation of the relationship between the electrical conductivity of the soil saturated paste extract ECe with the respective values of the mass soil/water ratios 1:1 and 1:5 (EC1:1 and EC1:5) / G. Kargas, I. Chatzigiakoumis, A. Kollias [et al.] // *Proceedings (MDPI)*. – 2018. – Vol. 2, N 11. – P. 1–8. – DOI: 10.3390/proceedings2110661.
52. Evaluation and analysis of different regression models for estimation of ECe from EC1:5—With a case study from Buin-Zahra, Iran / M. Hassannia, B. Nazari, A. Kavani, A. Sotodehnia // *Irrigation and drainage*. – 2020. – Vol. 69, N 5. – P. 1192–1203. – DOI: 10.1002/ird.2488.
53. Modeling the electrical conductivity relationship between saturated paste extract and 1:2.5 dilution in different soil textural classes / M. M. Omar, M. Shitindi, B. H. J. Massawe [et al.] // *Frontiers in soil science*. – 2024. – Vol. 4. – P. 1–10. – DOI: 10.3389/fsoil.2024.1421661.
54. 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. – DOI: 10.1080/00103624.2024.2304636.
55. Correlation between electrical conductivity in saturated paste extracts and different diluted extracts (1/2.5, 1/5) of coarse-textured soils / D. Bakhti, M. Oustani, M. T. Halilat [et al.] // *Journal of agriculture and applied biology*. – 2024. – Vol. 5, N 1. – P. 18–34. – DOI: 10.11594/jaab.05.01.02.
56. Березин, Л. В. Лесное почвоведение / Л. В. Березин, Л. О. Карпачевский. – Омск : Омский гос. аграрный ун-т, 2009. – 360 с.
57. Карпачевский, Л. О. Курс лесного почвоведения / Л. О. Карпачевский, Ю. Н. Ашинов, Л. В. Березин. – Майкоп : Фякс, 2009. – 345 с.
58. Ремезов, Н. П. Лесное почвоведение / Н. П. Ремезов, П. С. Погребняк. – Москва : Лесная пром-сть, 1965. – 324 с.
59. Погребняк, П. С. Основы лесной типологии / П. С. Погребняк. – Киев : Изд-во Акад. наук УкрССР, 1953. – 455 с.

REFERENCES

1. Pozdniakov AI, Pozdniakova AD. Electrophysics of soils. Moskva-Dmitrov, RF: Izd-vo Moskovskogo gos un-ta; 2004. 48 s. (In Russ.)
2. Pozdniakov AI, Giulalyev ChG. Electrophysical properties of some soils. Moskva-Baku, RF, Azerbaidzhan: Adil'ogly; 2004. 240 s. (In Russ.)
3. Pozdniakov AI, Kovalev NG, Pozdniakova AD. Field electrophysics in soil science, melioration and agriculture. Tver', RF: ChuDo; 2002. 257 s. (In Russ.)
4. Vadiunina AF, Korchagina ZA. Methods of studying the physical properties of soils. 3-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Agropromizdat; 1986. 416 s. (In Russ.)
5. 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
6. 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
7. Lund ED, Christy CD, Drummond PE. Practical applications of soil electrical conductivity mapping. In: Stafford JV, editor. *Precision agriculture*. Sheffield, United Kingdom: Sheffield Academic Press; 1999. p. 771–9
8. 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
9. 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
10. Reynolds JM. *An introduction to applied and environmental geophysics*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2011. 696 p
11. Loiseau B, Carrière SD, Jougnot D, Singha K, Mary B, Delpierre N, et al. The geo-

- physical toolbox applied to forest ecosystems—A review. *Sci Total Environ.* 2023;899:165503. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.165503
12. Allred BJ, Daniels JJ, Ehsani MR, editors. *Handbook of agricultural geophysics*. Boca Raton, USA: Taylor & Francis Group; 2008. 410 p
13. Szalai S, Szarka L. On the classification of surface geoelectric arrays. *Geophys Prospect.* 2008;56(2):159–75. doi: 10.1111/j.1365-2478.2007.00673.x
14. Seidel K, Lange G. Direct current resistivity methods. In: *Environmental geology: Handbook of field methods and case studies*. Berlin, Germany: Springer; 2007. p. 205–237
15. COMSOL Multiphysics : Reference Manual. Burlington, USA: COMSOL Inc; 2024. URL: COMSOL Multiphysics Reference Manual 6.2 (date of access: 24.08.2025)
16. Lee HH. *Finite element simulations with ANSYS workbench 2019*. Tainan, Taiwan: SDC publications; 2019. URL: https://books.google.com/books?hl=ru&lr=&id=QPqcDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP3&dq=Ansys+Meshing+User%27s+Guide&ots=5T3OjjZlyH&sig=dvo8yVIOHuDB_jKXOSSmn_HnNMg (date of access: 24.05.2025)
17. Adler A, Lionheart WRB. EIDORS: An open-source software for electrical impedance tomography. *Physiol Meas.* 2006;27(5):S25–S42. doi: 10.1088/0967-3334/27/5/S03
18. Griffiths DH, Barker RD. Two-dimensional resistivity imaging and modeling in areas of complex geology. *J Appl Geophys.* 1993;29(3-4):211–26. doi: 10.1016/0926-9851(93)90005-J
19. Wenner F. A method of measuring earth resistivity. *Bulletin of the Bureau of Standards*. Washington, USA: Government Printing Office; 1916. Vol. 12. p. 469–78
20. Kekane SS, Chavan RP, Shinde DN, Patil CL, Sagar SS. A review on physico-chemical properties of soil. *Int J Chem Stud.* 2015;3(4):29–32
21. Corwin DL, Lesch SM. Apparent soil electrical conductivity measurements in agriculture. *Comput Electron Agric.* 2005;46(1-3):11–43. doi: 10.1016/j.compag.2004.10.005
22. Kulmány IM, Bede L, Stencinger D, Zsebo S, Csavajda P, Kalocsai R, et al. Challenges in mapping soil variability using apparent soil electrical conductivity under heterogeneous topographic conditions. *Agronomy (Basel).* 2024;14(6):1–16. doi: 10.3390/agronomy14061161
23. Corwin DL, Plant RE. Applications of apparent soil electrical conductivity in precision agriculture. *Comput Electron Agric.* 2005;46(1-3):1–10. doi: 10.1016/j.compag.2004.10.004
24. McNeill JD. *Electromagnetic terrain conductivity measurement at low induction numbers: Technical Note TN-6*. Mississauga, Canada: Geonics Limited; 1980. 15 p
25. Sheets KR, Hendrickx JMH. Noninvasive soil water content measurement using electromagnetic induction. *Water Resour Res.* 1995;31(10):2401–9. doi: 10.1029/95WR01949
26. Topp GC, Davis JL. Measurement of soil water content using time-domain reflectometry (TDR): a field evaluation. *Soil Sci Soc Am J.* 1985;49(1):19–24. doi: 10.2136/SSSAJ1985.03615995004900010003X
27. Rhoades JD, Manteghi NA, Shouse PJ, Alves WJ. Soil electrical conductivity and soil salinity: New formulations and calibrations. *Soil Sci Soc Am J.* 1989;53:433–9
28. Corwin DL, Scudiero E. Field-scale apparent soil electrical conductivity. *Soil Sci Soc Am J.* 2020;84(5):1405–41. doi: 10.1002/saj2.20153
29. Corwin DL, Rhoades JD. An improved method for estimating soil salinity from soil electrical conductivity. *Soil Sci Soc Am J.* 1982;46(6):1217–21
30. Corwin DL, Lesch SM. Application of soil electrical conductivity to precision agriculture: theory, principles, and guidelines. *Agron J.* 2003;95(3):455–71
31. Ayars JE, Corwin DL. Salinity management. In: Ayars E, Zaccaria D, Bali KM, editors. *Microirrigation for Crop Production*. 2nd ed. [place unknown]: Elsevier Science; 2024. p. 133–55
32. Rhoades JD. Electrical conductivity methods for measuring and mapping soil salinity. *Advances in Agronomy.* 1993;49:201–51. doi: 10.1016/S0065-2113(08)60795-6
33. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 1. Device and laboratory technique. *Vestnik farmatsii.* 2021;(3):32–40. doi: 10.52540/2074-9457.2021.3.32. (In Russ.)
34. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 2. The design of the electrodes and the method of calculating the geometric coefficient. *Vestnik farmatsii.* 2021;(4):46–52. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.46. (In Russ.)
35. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 3. Correction of humidity influence. *Vestnik farmatsii.* 2021;(4):74–84. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.74. (In Russ.)
36. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 4. Soil matrix. *Vestnik farmatsii.* 2022;(1):56–62. doi: 10.52540/2074-9457.2022.1.56. (In Russ.)
37. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 5. Field trials. *Vestnik farmatsii.* 2022;(2):65–76. doi: 10.52540/2074-9457.2022.2.65. (In Russ.)
38. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 6. Square installation, electrode design and method of calculating the geometric coefficient. *Vestnik farmatsii.* 2022;(3):23–9. doi: 10.52540/2074-9457.2022.3.23. (In Russ.)
39. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 7. New in measurement and calculation tech-

- niques. Vestnik farmatsii. 2024;(2):31–41. doi: 10.52540/2074-9457.2024.2.31. (In Russ.)
40. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 8. Field tests with a square installation. Vestnik farmatsii. 2024;(4):44–54. doi: 10.52540/2074-9457.2024.4.44. (In Russ.)
41. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by electrophysical method. Message 9. From linearization to exponential regression and moisture correction. Vestnik farmatsii. 2025;(1):58–69. doi: 10.52540/2074-9457.2025.1.58. (In Russ.)
42. 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
43. 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
44. Wu YC, Koch WF, Pratt KW. Proposed new electrolytic conductivity primary standards for KCl solutions. J Res Natl Inst Stand Technol. 1991;96(2):191–201. doi: 10.6028/jres.096.008
45. 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
46. Aboukila E, Abdelaty EF. Assessment of saturated soil paste salinity from 1:2.5 and 1:5 soil-water extracts for coarse textured soils. Alexandria Science Exchange Journal. 2017;38(4):722–32. doi: 10.21608/ASEJAIQJ-SAE.2017.4181
47. Aboukila EF, Norton JB. Estimation of saturated soil paste salinity from soil-water extracts. Soil Sci. 2017;182(3):107–13. doi: 10.1097/SS.0000000000000197
48. He Y, DeSutter T, Prunty L, Hopkins D, Jia X, Wysocki DA. Evaluation of 1:5 soil to water extract electrical conductivity methods. Geoderma. 2012;185:12–7. doi: 10.1016/j.geoderma.2012.03.022
49. Kargas G, Londra P, Sgoubopoulou A. Comparison of soil EC values from methods based on 1:1 and 1:5 soils to water ratios and ECe from saturated paste extract-based method. Water (Basel). 2020;12(4):1–12. doi: 10.3390/w12041010
50. 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):1–10. doi: 10.3390/w14040642
51. Kargas G, Chatzigiakoumis I, Kollias A, Spiliotis D, Kerkides P. An Investigation of the relationship between the electrical conductivity of the soil saturated paste extract ECe with the respective values of the mass soil/water ratios 1:1 and 1:5 (EC1:1 and EC1:5). Proceedings (MDPI). 2018;2(11):1–8. doi: 10.3390/proceedings2110661
52. Hassannia M, Nazari B, Kavani A, So-toodehnia A. Evaluation and analysis of different regression models for estimation of ECe from EC1:5—With a case study from Buin-Zahra, Iran. Irrigation and Drainage. 2020;69(5):1192–203. doi: 10.1002/ird.2488
53. Omar MM, Shitindi M, Massawe BHJ, Pedersen O, Meliyo JI, Fue K. Modeling the electrical conductivity relationship between saturated paste extract and 1:2.5 dilution in different soil textural classes. Front Soil Sci. 2024;4:1–10. doi: 10.3389/fsoil.2024.1421661
54. 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
55. Bakhti D, Oustani M, Halilat MT, Zemmour H, Khadoumi A, 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
56. Berezin LV, Karpachevskii LO. Forest soil science. Omsk, RF: Omskii gos agrarnyi un-t; 2009. 360 s. (In Russ.)
57. Karpachevskii LO, Ashnov IuN, Berezin LV. Forest Soil Science Course. Maikop, RF: Aiaks; 2009. 345 s. (In Russ.)
58. Remezov NP, Pogrebniak PS. Forest soil science. Moskva, RF: Lesnaia prom-st'; 1965. 324 s. (In Russ.)
59. Pogrebniak PS. Fundamentals of forest typology. Kiev, Ukraine: Izd-vo Akad nauk UkrSSR; 1953. 455 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

г. Витебск, Республика Беларусь,

тел. +375-29-715-08-38,

e-mail: buzukg@mail.ru,

профессор, доктор фармацевтических наук,

Бузук Г. Н.

Поступила 06.06.2025 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.1: 599.323.45

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.54>

Е. В. Кравченко¹, О. Н. Саванец¹, Д. И. Макеева^{2,1}, Д. В. Сикита¹,
К. В. Бородина¹, О. В. Грибовская¹, Р. Д. Зильберман¹, Н. А. Бизунок²

ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАПЕПТИДА, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННОГО С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА, НА МОДЕЛИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

¹ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Изучено корректорное влияние тетрапептида N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ на ориентировочно-исследовательскую активность мышей, нарушенную квинпиолом (животная модель обсессивно-компульсивного расстройства – ОКР).

Эксперименты проведены на аутибредных мышах ICR (n = 120). Особям группы I назначали две инъекции растворителя (Р; вода очищенная – интраназально (и/н) и внутривенно (в/в)); группы II – Р (и/н) и квинпиол (КВ) (0,5 мг/кг, в/в); группы III – В-5 (N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂) в дозе 1,0 мкг/кг, и/н и КВ (0,5 мг/кг, в/в); IV – В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) и Р (в/в). Проводили групповую актометрию продолжительностью 70 мин с использованием актометра «Ugo Basile», Италия. Выявлено снижение вертикальной двигательной активности (ВДА) в группе мышей, которым вводили КВ (группа II) в сравнении с контролем (в 5 и 6 мин эксперимента, p < 0,05), а также с уровнем ВДА мышей, которым применяли В-5 (в 1 мин – p < 0,05). Введение В-5 накануне назначения КВ препятствовало патологической гипоактивности в период наиболее выраженного стресса «новизны». В последний 5-минутный интервал ВДА грызунов, получавших КВ, статистически значимо возросла относительно среднего уровня ВДА за 70 мин; В-5 препятствовал соответствующим КВ-индуцированным нарушениям. Эффективность В-5 позволяет рассматривать его как перспективное фармакологическое вещество для терапии расстройств настроения.

Ключевые слова: *мышь, актометрия, N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, квинпиол.*

ВВЕДЕНИЕ

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), отличающееся наличием навязчивых идей и повторяющихся действий, направленных на уменьшение дистресса, относится к числу широко распространенных психических нарушений, ассоциированных с социальной дезадаптацией и существенным снижением качества жизни страдающих ими лиц [1, 2]. Распространенность ОКР среди взрослого населения составляет от 1,5 до 3% [2–4]. Оно является одной из 10 лидирующих причин нетрудоспособности, поскольку дебютирует в экономически активной группе от 18 до 29 лет и без лечения неуклонно прогрессирует на протяжении жизни.

Этиология ОКР не установлена, однако известно, что более чем в 90% случаев это состояние сочетается с другими психическими расстройствами, включая тревожные (ТР) – 75%, аффективные – 65%, расстройства «импульс-контроль» – 50%, зависимость от психоактивных веществ – 40%, инсомния – 40%, расстройства пищевого поведения – 17%, шизофрения и синдром Туретта – около 12% случаев диагностированного ОКР [2]. Изучение патогенеза ОКР позволило к настоящему времени установить, что важнейшим признаком этого состояния является несвойственная тревожному и другим расстройствам патологическая гиперактивация орбитофронтальной коры

и усиление ее функциональных связей с субталамическим ядром и скорлупой [2]. Эта отличительная особенность может стать одной из мишеней патогенетической терапии ОКР, разрабатываемой в настоящее время. Попытки применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для терапии ОКР привели к пониманию, что для достижения клинически значимого эффекта необходимо еще более длительное, чем при терапии депрессии, назначение высоких доз этих антидепрессантов [2], а это, как известно, ассоциировано с низкой приверженностью фармакотерапии. С другой стороны, устойчивая ремиссия достигается не у всех пациентов, и лечение резистентных форм ОКР остается практически неразработанным. Описаны попытки более или менее успешного применения с этой целью кломипрамина, мемантина, ламотриджина, топирамата, а также некоторых атипичных антипсихотических средств, физиотерапевтических методов (транскраниальная магнитная стимуляция) и нейрохирургических вмешательств [2]. Таким образом, актуальность разработки новых средств для лечения ОКР несомненна.

Одним из перспективных подходов к решению ряда сложных психоневрологических проблем считается применение нейропептидов или их модифицированных фрагментов. В частности, интенсивно изучается вовлеченность гормонов задней доли гипофиза в патогенез ОКР [5, 6], а также эффективность аналогов фрагментов этих гормонов и их антагонистов в экспериментальных моделях таких нарушений. Специалистам в области нейробиологии и психофармакологии известно, что наряду с антидиуретическим и сосудосуживающим эффектами аргинин-вазопрессин (АВП) участвует в регуляции ответа на стресс, модулирует болевую чувствительность, вовлечен в регуляцию социальной когниции – способности составлять представление об отношениях между членами сообщества и управлять поведением индивида в группе, включая стремление в ней находиться и поддержание необходимого уровня агрессии для достижения социальной адаптации [7]. Перечисленные эффекты объясняются, в частности, способностью АВП модулировать серотонинергическую и глутаматергическую нейротрансмиттерные системы [7]. Исследования в этом направлении показали, что

перспективными модуляторами настроения и поведения являются некоторые низкомолекулярные лиганды рецепторов АВП [7], включая релковаптан, баловаптан и другие соединения [7, 8]. Вместе с тем в доступной научной литературе нами не обнаружено исследований, посвященных изучению агонистов и антагонистов рецепторов АВП пептидной природы на экспериментальных моделях ОКР, хотя перспективность таких соединений подтверждается накопленным опытом по изучению тетрапептида N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, структурно родственного С-концевому фрагменту АВП – АВП₆₋₉ (Cys₆-Pro₇-Arg₈-Gly₉-NH₂), способного регулировать поведение, память, исследовательскую активность животных в различных моделях, воспроизводящих паттерны психических расстройств человека [9, 10].

Цель – установить действие тетрапептида N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в условиях, воспроизводящих паттерн ОКР человека у лабораторных грызунов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тетрапептид N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (далее соединение В-5) синтезирован в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси (К. В. Бородина, В. П. Мартинович, В. П. Голубович, О. В. Грибовская).

Эксперименты проведены на аутбредных мышцах ICR (n = 120).

Моделирование у лабораторных грызунов (мышей ICR) состояния, подобного ОКР человека, выполняли введением квинпиrolа (КВ) – агониста рецепторов дофамина D₂/D₃ [11–18] с последующим изучением ориентировочно-исследовательской активности субмиссивных особей в условиях групповой актометрии. Для отбора таких животных формировали 4 экспериментальные группы (I–IV). Экспериментатор осуществлял наблюдение на протяжении 15 мин за каждой из сформированных микроколоний, фиксируя метки особей и спонтанные агрессивные реакции (по меньшей мере одна атака с укусами). Агрессивных особей не включали в исследование, поскольку животные с соответствующим фенотипом провоцируют территориальные конфликты, что препятствует получению корректных результатов. После ранжирования в

каждую группу включали по 30 грызунов, не относящихся к числу высокоранговых особей в зоосоциальной иерархии (субмиссивных).

Дальнейшее групповое актометрическое исследование предполагало регистрацию вертикальной двигательной активности (вертикальные стойки, ВДА), которая является интегральной частью изучения («сканирования») окружающей обстановки и поведения, связанного с оценкой риска (Т. Греченко, 2013) и изменяется при условии предварительного введения КВ в связи с развитием последовательных дофаминзависимых нарушений (гипоактивность, осцилляции уровня подвижности, гиперактивность) [11]. Групповая актометрия использована в связи с наличием убедительных доказательств того, что социальные взаимодействия модулируют проявление компульсивного контроля в использованной модели ОКР [12]. ВДА регистрировали методом актометрии в утренние и дневные часы (10.00–13.20). ВДА измеряли на протяжении 70 мин с использованием многоканального актометра «Activity Cages» (производства «Ugo Basile», Италия). Мышей размещали группами по 10 грызунов в камерах размером 41 см × 44 см × 32 см в условиях необогащенной среды – без поилки, кормушки, подстилки. Исследование контрольных и опытных групп проводили одновременно. Данные о ВДА представляли в условных единицах (усл. ед.).

Особям группы I назначали две инъекции растворителя (Р; вода очищенная – интраназально (и/н) и внутрибрюшинно (в/б)); группы II – Р (и/н) и КВ (0,5 мг/кг, в/б); группы III – В-5 (в дозе 1,0 мкг/кг, и/н) и КВ (0,5 мг/кг, в/б); IV – В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) и Р (в/б). Выбор дозы соединения В-5, равной 1,0 мкг/кг, был обусловлен ее высокой эффективностью в ранее выполненных исследованиях соединения В-5 (0,1 – 10 мкг/кг) [9, 10]. Растворы тестируемых образцов вводили в объеме 10,0 мл на кг массы тела (в/б) и 100 мкл на кг массы тела (и/н).

В первые и последние 5 мин актометрии определяли число интервалов (N) продолжительностью 1 мин, в которых уровень ВДА для каждой из экспериментальных групп превышал средние значения ВДА за период с первой по семидесятую мин (ВДА_{средн.}) для этой же группы.

Кроме того, определяли долю интервалов с повышенным (относительно ВДА_{средн.}) уровнем подвижности в период с 1 по 5 мин, когда превалирует активная ориентировочно-исследовательская реакция и нормой является превышение ВДА над ВДА_{средн.}. Соответствующие измерения проводили и в период с 66 по 70 мин, когда вследствие угашения ориентировочно-исследовательской реакции («привыкание»), развивающееся по причине оценки животными окружающей обстановки как биологически незначимой) отмечается снижение ВДА относительно ВДА_{средн.}.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения Biostat 4.03 (Glantz S.A., 1998). При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах использованы методы непараметрической статистики: для сравнения 3 и более групп использован критерий Крускала–Уоллиса для независимых выборок и/или ранговый дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критериям Даннета или Данна. Анализ качественных признаков проведен с использованием точного критерия Фишера или критерия z. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимается равным 0,05. Данные представлены в виде $X \pm Sx$. Графический материал представлен с использованием программы Origin 6.1.

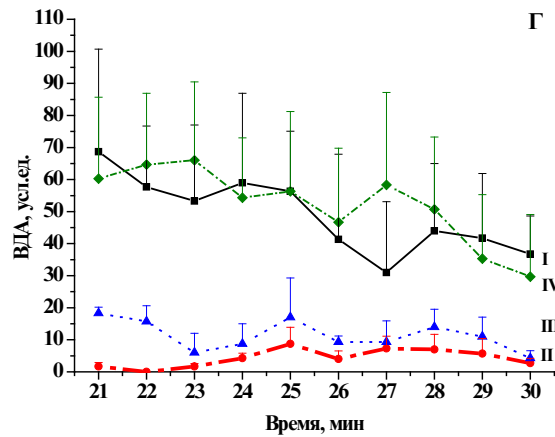
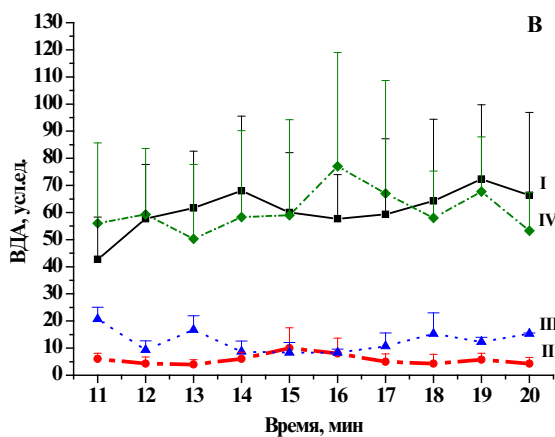
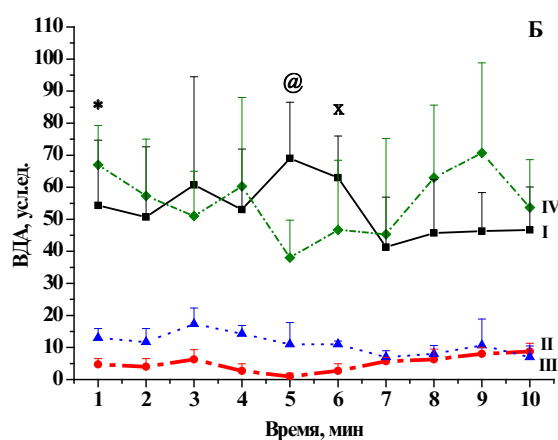
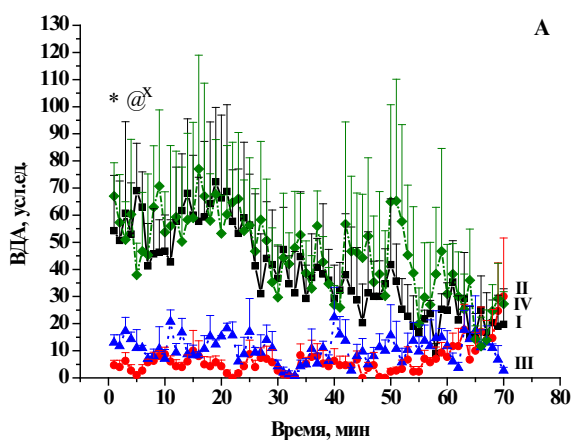
Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Республики Беларусь, принципам Базельской декларации и рекомендациям комиссии по биоэтике ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (проведение данного исследования одобрено на заседании комиссии по биоэтике ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», протокол № 03-2022 от 23.12.2022, протокол № 01-2024 от 01.04.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях актометрии (непосредственно после введения В-5, КВ и/или Р) отмечены выраженные межгрупповые раз-

личия, достигавшие статистической значимости в первые минуты регистрации (см. результаты, представленные на первичной актограмме, рисунок 1). Различия уровня ВДА в группе мышей, которым вводили КВ (группа II), были статистически значимыми в сравнении с контролем (группа I; в 5 и 6 мин эксперимента), а также – с уровнем двигательной активности мышей, которым применяли В-5 (группа IV; в 1 мин) – $p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна. Указанные изменения свидетельствуют о «поломке» на фоне введения КВ

в критически важный период освоения ранее незнакомой территории, когда уровень ориентировочно-исследовательской активности является максимальным. Отсутствие статистически значимых различий между группами I и II в первые четыре мин объясняется некоторым снижением подвижности грызунов, получавших растворитель, в условиях стресса «новизны». Возрастание подвижности в контроле на 5 и 6 мин и одновременное снижение ВДА на фоне КВ (указывающее на дезадаптацию) способствовали возникновению существенных межгрупповых различий (рисунок 1).



Здесь и на рисунке 2: группы: —■— I, растворитель (Р) интраназально (и/н) и Р внутрибрюшинно (в/б); —●— II, Р (и/н) и квинпирол (К) в/б; —▲— III, В-5 (и/н) и КВ (в/б); —◆— IV, В-5 (и/н) и Р (в/б); введение В-5 и Р осуществляли и/н за 30 мин, в/б вводили КВ или Р за 5 мин до групповой актометрии. А – 1–10 мин, Б – 11–20 мин, В – 21–30 мин. Различия со значениями в группе II статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующим анализом по критерию Данна: * – с IV, в 1 мин, @ – с I, в 5 мин, х – с I, в 6 мин.

Рисунок 1. – Влияние соединения В-5 (1,0 мг/кг) на уровень вертикальной двигательной активности субмиссивных мышей ICR после введения квинпирола (0,5 мг/кг) или растворителя в первые 30 минут групповой актометрии (период активного освоения пространства)

Возникновение существенных различий между группами II и IV уже в первую минуту регистрации явилось следствием активного исследования камеры актометра особями, получавшими В-5. Ранее нами было показано, что В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) после перенесенного стресса повышал ($p < 0,05$) относительно исходного уровня долю животных в популяции, которые проводили в «опасном» центральном квадрате камеры актометра не менее 10% от времени нахождения в аппарате, тогда как в контроле соответствующих изменений не было выявлено. Статистически значимое возрастание продолжительности пребывания в центральной части установки, где животное гипотетически наиболее уязвимо, указывало на анксиолитическое влияние тетрапептида [19]. Таким образом, высокий уровень активности в первую минуту у мышей, которым вводили В-5, может объясняться анксиолитическим влиянием соединения, препятствовавшим реакции «замирания» в наиболее стрессогенный период актометрии (рисунок 1).

Введение В-5 накануне назначения КВ препятствовало развитию патологической гипоактивности, что проявлялось отсутствием статистически значимых различий в группе III как с I (контроль), так и с IV (В-5) (рисунок 1).

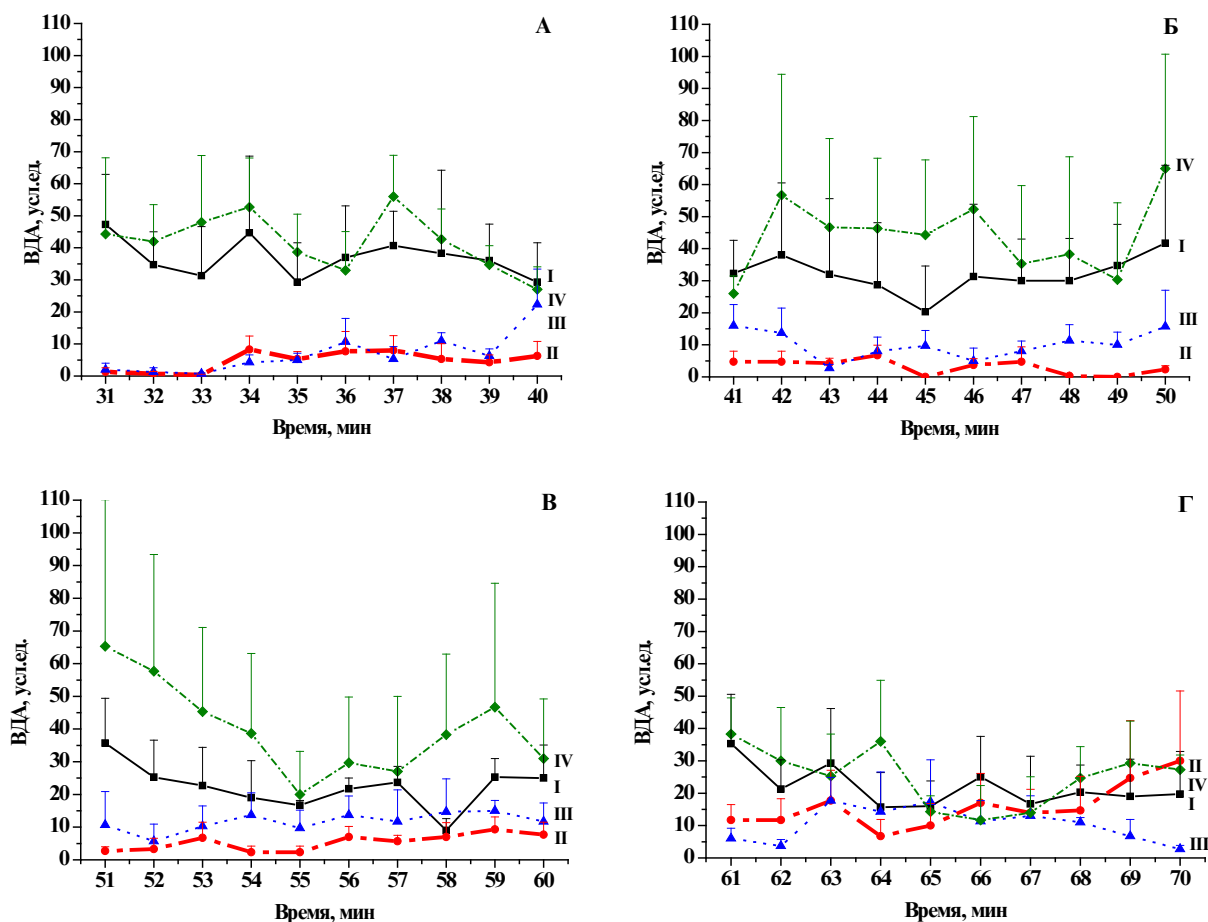
В период с 21 по 30 мин доля интервалов продолжительностью 1 мин с превышением ВДА в группе IV (В-5) над I (контроль) составляла 0,5 (50%), а в период с 51 по 60 мин она достигла 1,0 (100%), $p = 0,039$ (критерий z). Это указывало на возрастание исследовательско-ориентировочной активности в группе IV в сравнении с I в указанный период эксперимента, что можно объяснить более длительным сохранением уровня активного внимания при введении соединения В-5 (рисунок 1В, 2В). Таким образом, очевидно, что само по себе соединение В-5 не оказывало ни седативного, ни стимулирующего влияния на поведение грызунов, а изменения ВДА в отдельные периоды времени являлись «вторичными», связанными с антистрессорным влиянием и ускоренным привыканием к новой обстановке.

В случае введения соединения В-5 совместно с КВ (группа III) на протяжении 60 мин отмечено стабильное превалирование уровня ВДА в сравнении с группой

II (КВ) (рисунки 1 (А-Г) и 2 (А-В)): из 60 мин в течение 54 мин (90,0%) ВДА в группе III превышала тот же показатель в группе II. Этот эффект В-5 был специфическим (не являлся следствием стимулирующего влияния тетрапептида на двигательную активность, что очевидно, исходя из сопоставления данных в группах I и IV) и отражал уменьшение депримирующего действия КВ на фоне соединения В-5 (рисунки 1, 2).

В конце периода наблюдения соединение В-5 препятствовало развитию КВ-индуцированной гиперактивности: снижение ВДА в группе III относительно группы II отмечено в 7 интервалах (рисунок 2Г). Доля интервалов с «низким» уровнем подвижности в группе III относительно группы II за 60 мин составляла 0,1 (10,0%), за период с 61 по 70 мин – 0,7 (70,0%). Различия между долями в указанных выборках достоверны ($p < 0,001$, критерий z). Это позволяет утверждать, что соединение В-5 предотвращало поведенческие нарушения, индуцированные КВ, как на этапе гипоактивности, так и в период гиперактивности (рисунки 1, 2).

При сопоставлении уровня ВДА (суммарно за 5 мин) в первые и в последние 5 мин регистрации выявлено, что в первые 5 мин уровни ВДА в группах I–IV составили $287,7 \pm 104,2$ усл. ед. (100%; I); $18,7 \pm 10,2$ усл. ед. (6,5% от уровня I); $67,3 \pm 20,3$ усл. ед. (23,4% от уровня I); $273,7 \pm 71,5$ усл. ед. (95,1% от уровня I) соответственно. КВ статистически значимо редуцировал ($p < 0,05$, критерий Крускала–Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена–Кейлса), а соединение В-5 возвращало подвижность мышей к «норме» (статистически значимые различия с I отсутствовали). В последний пятиминутный интервал (66–70 мин) статистически значимых различий между поведением грызунов в группах I–IV не выявлено, суммарные значения ВДА найдены равными $100,7 \pm 59,3$; $100,3 \pm 64,6$; $44,7 \pm 12,1$; $107,0 \pm 48,5$ усл. ед. ($p > 0,05$). Отсутствие значимого снижения ВДА в группе II относительно I и IV групп объясняется двухфазным изменением подвижности грызунов после введения КВ (первоначальное подавление, сменяющееся активацией); в «промежуточный» период между 30 и 50 мин после применения КВ в связи с пере-



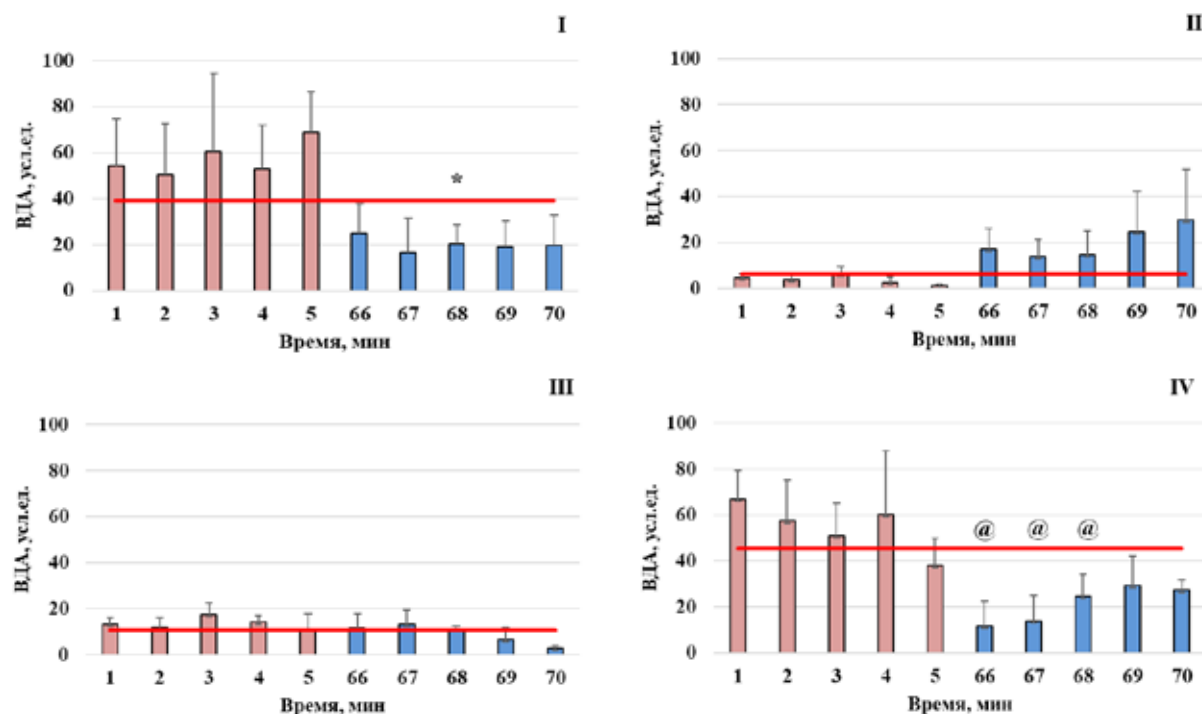
А – 31–40 мин, Б – 41–50 мин, В – 51–60 мин, Г – 61–70 мин
 Рисунок 2. – Влияние соединения В-5 (1,0 мкг/кг) на уровень вертикальной двигательной активности субмиссивных мышей ICR после введения квинпиrolа (0,5 мкг/кг) или растворителя в период с 31 по 70 минуты групповой актометрии (период выраженного угасания исследовательско-ориентировочной реакции)

ходом от первой ко второй фазе в течение короткого периода времени двигательная активность не последовательно увеличивалась или уменьшалась [11].

Полученные нами результаты согласуются с данными научной литературы [11]. В контроле (I) на завершающей стадии (68 мин) актометрии отмечено статистически значимое снижение подвижности в сравнении с 1 мин ($p < 0,05$, критерий Фридмана с последующим анализом по критерию Даннета), связанное с угасанием ориентировочно-исследовательской активности вследствие привыкания к окружающей среде (неассоциативное обучение); более выраженным этот эффект был при введении соединения В-5 (в 66–68 мин, $p < 0,05$) (рисунок 3). При этом в группе II (КВ) значения ВДА возрастали в конце сеанса актометрии (рисунок 3), что указывало на «поломку» процесса угаса-

ния ориентировочно-исследовательской активности. Увеличение уровня ВДА относительно среднего значения за 70 мин актометрии ($ВДА_{\text{средн.}}$) было отмечено только у особей группы II, которым вводили КВ ($p < 0,05$) (рисунок 3). В группе III (КВ+В-5) не отмечено заметного повышения подвижности относительно исходных значений, что указывает на модулирующее действие соединения В-5 в отношении КВ-индуцированных нарушений (рисунок 3).

Кроме того, в группах I (Р) и IV (В-5+Р) в первые 5 мин регистрации имело место статистически значимое преобладание доли интервалов N с повышенным уровнем ВДА относительно $ВДА_{\text{средн.}}$ в сравнении с последними 5 мин эксперимента ($p = 0,011$, критерий z). В группах I (Р) и II (КВ) статистически значимо различалась доля интервалов N продолжительностью



ВДА: ■ – период с 1 по 5 мин суммарно; ■ – то же в период с 66 по 70 мин суммарно; — – среднее значение ВДА за 70 мин актометрии ($VDA_{\text{средн.}}$ – здесь и ниже).

Различия с ВДА в 1-ю мин статистически значимы: * – в группе I, $p < 0,05$; @ – в группе IV, $p < 0,05$; критерий Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Даннета.

Рисунок 3. – Влияние соединения В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) на динамику ВДА субмиссивных мышей ICR в сравнении с контролем и/или квинпиолом (0,5 мг/кг, в/б) в первый и последний пятиминутный интервалы групповой актометрии

1 мин с повышенным уровнем подвижности относительно $VDA_{\text{средн.}}$ – как в начале (1–5 мин), так и в конце (66–70 мин) сеанса актометрии ($p = 0,011$, критерий z), что отражает влияние КВ на стратегию освоения пространства экспериментальной камеры. Отсутствие таких изменений у особей, которым КВ вводили на фоне соединения В-5 (группа III), указывало на то, что испытанный тетрапептид способен предотвращать модифицирующее действие агониста D2/D3 рецепторов на поведение животных в условиях «новизны», что может свидетельствовать о наличии дофаминергических (D2/D3) механизмов действия у соединения В-5.

Обсессивно-компульсивное поведение можно рассматривать как «нормальный» процесс прогнозирования потребностей и угроз, перешедший в крайность (M. Brüne, 2006). По мнению некоторых исследователей, классические нейроэтологические модели ОКР в значительной степени основаны на сходстве поведенческих стереотипов животных и навязчивых

ритуалов человека. Так, в условиях проведенного нами эксперимента, повышение подвижности мышей группы II (КВ) в заключительные минуты актометрии может объясняться повторными возвращениями к интересующим объектам и/или переходам из одной предпочитаемой зоны камеры (угловая зона) в более отдаленные локации с последующим возвращением на исходную позицию, что и является составляющими поведенческого паттерна ОКР человека, который выполняет «проверочные» действия с высокой частотой повторения.

Результаты настоящего исследования дополняют ранее полученные сведения о влиянии партнерских взаимодействий на элементы поведенческих паттернов грызунов при моделировании ОКР. Например, ранее показано [12], что присутствие крысы-«партнера» влияет на эффективность контроля поведения грызуна, которому вводили КВ. В частности, интенсивность компульсивного поведения ослабевала в присутствии партнера, по-

лучавшего растворитель, и усиливалась в присутствии партнера, получавшего KB [12]. В настоящем исследовании впервые экспериментально подтверждена эффективность тетрапептида В-5 в условиях моделирования ОКР у животных в группе с числом особей более двух. Это важное обстоятельство с позиций экстраполяции полученных данных на человека, поскольку лица, страдающие ОКР, как правило, осуществляют профессиональную деятельность в условиях вовлечения в многочисленные социальные контакты. У человека социальная дезадаптация статистически значимо коррелирует с тяжестью ОКР [12], что подтверждает важную роль социальной среды в развитии навязчивых состояний и компульсий.

Общепризнано, что существенную роль в обеспечении функциональной «гибкости» ЦНС для адаптации к изменяющейся среде играет дофаминергическая система [20]. Ускорение процесса неассоциативного обучения под влиянием соединения В-5 наряду с его способностью противодействовать дезорганизующим эффектам KB указывают на вероятные дофаминергические механизмы действия изученного триптофан-содержащего аналога С-концевого фрагмента АВП и позволяют рассматривать его как перспективное соединение в разработке ЛС для терапии ОКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мг/кг и/н) препятствовал вызванной KB дезорганизации ориентировочно-исследовательской активности мышей ICR в условиях групповой актометрии. Выявлено снижение ВДА в группе мышей, которым вводили KB (группа II) в сравнении с контролем (в 5 и 6 мин эксперимента, $p < 0,05$), а также с уровнем ВДА мышей, которым применяли соединение В-5 (в 1 мин – $p < 0,05$). Введение соединения В-5 совместно с KB препятствовало патологической гипoaктивности в период наиболее выраженного стресса «новизны». В последний 5-минутный интервал ВДА грызунов, получавших KB, статистически значимо возростала относительно среднего уровня ВДА за 70 мин; соединение В-5 противодействовало соответствующим KB-индуцированным нарушениям. Совокупность полученных

данных позволяет рассматривать соединение В-5 как перспективное для разработки средств терапии расстройств настроения.

SUMMARY

E. V. Kravchenko, O. N. Savanets,
D. I. Makeeva, D. I. Sikita, K. V. Borodina,
O. V. Gribovskaya, R. D. Zilberman,
N. A. Bizunok

TETRAPEPTIDE EFFECT STRUCTURALLY RELATED TO THE C-TERMINAL FRAGMENT OF ARGININE VASOPRESSIN ON A MODEL OF OBSESSIVE- COMPULSIVE DISORDER

The corrective effect of tetrapeptide N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ on exploratory and orienting behaviour of mice disrupted by quinpirole (an animal model of obsessive-compulsive disorder - OCD) was studied.

The experiments were conducted on outbred ICR mice (n = 120). Specimen of group I were prescribed two injections of solvent (S; distilled water – intranasally (i.n.) and intraperitoneally (i.p.)); group II – S (i.n.) and quinpirole (0.5 mg / kg, i.p.); group III – В-5 (N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂) at a dose of 1.0 mcg / kg, i.n. and Q (0.5 mg / kg, i.p.); IV – V-5 (1.0 mcg / kg, i.n.) and S (i.p.). Group actimetry was performed for the session lasting for 70 minutes using an actimeter "Ugo Basile", Italy. A decrease in the vertical locomotor activity (VLA) was detected in the group of mice treated with Q (group II) compared with the control (in the 5th and 6th minutes of the experiment, $p < 0.05$), and also with the level of VLA in the mice treated with V-5 (in the 1st minute, $p < 0.05$). Injection of V-5 before administering Q prevented pathological hypoactivity during the period of the most pronounced stress of "novelty". In the last 5-minute interval the VLA level of rodents treated with Q increased statistically significantly related to the average VLA level over 70 minutes; V-5 prevented corresponding Q-induced disorders. The effectiveness of V-5 allows us to consider it as a promising pharmacological substance for the treatment of mood disorders.

Keywords: mice, actimetry, N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, quinpirole.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phillips, K. A. Obsessive-Compulsive and

- Related Disorders / K. A. Phillips // Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR / American Psychiatric Association. – 5th ed. – Washington, DC : American Psychiatric Association Publishing. – 2022. – P. 264–272.
2. Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике / Д. С. Петелин, А. Н. Гамирова, О. Ю. Сорокина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 98–105. – DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105.
3. Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients / P. Velloso, C. Piccinato, Y. Ferrão [et al.] // Comprehensive psychiatry. – 2018. – Vol. 86. – P. 82–90. – DOI: 10.1016/j.compsych.2018.07.007.
4. Obsessive-compulsive disorder / D. J. Stein, D. L. Costa, C. Lochner [et al.] // Nature reviews. Disease primers. – 2019. – Vol. 5, N 1. – Art. 52. – DOI: 10.1038/s41572-019-0112-1.
5. Gender-related romantic attachment and serum oxytocin level difference in adult patients with obsessive compulsive disorder / H. H. Dessoki, M. N. Sadek, H. A. Abd Elrassol [et al.] // Middle East current psychiatry. – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 1–11. – DOI: 10.1186/s43045-021-00159-9.
6. Soltan, M. R. Oxytocin and obsessive-compulsive disorder / M. R. Soltan // The Egyptian journal of psychiatry. – 2022. – Vol. 43, N 2. – P. 63–69. – DOI: 10.4103/ejpsy.ejpsy_28_21.
7. Hu, H. Arginine vasopressin in mood disorders: A potential biomarker of disease pathology and a target for pharmacologic intervention / H. Hu, C. A. Zarate Jr, J. Verbalis // Psychiatry and clinical neurosciences. – 2024. – Vol. 78, N 9. – P. 495–506. – DOI: 10.1111/pcn.13703.
8. Bowen, M. T. Oxytocin and vasopressin modulate the social response to threat: A preclinical study / M. T. Bowen, I. S. McGregor // The international journal of neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 17, N 10. – P. 1621–1633. – DOI: 10.1017/S1461145714000388.
9. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина, О. Н. Саванец, Е. С. Пустюльга [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357–370. – DOI: 10.31857/S0132342322030058.
10. Антагонист V1AR SR49059 устраняет антидепрессантоподобное действие N-Ас-Трp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в тесте принудительного плавания / О. Н. Саванец, Л. М. Ольгомец, К. В. Бородина, В. П. Голубович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2023 : сб. материалов докладов LXXXVII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Минск, 19–20 апр. 2023 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под. ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск : БГМУ, 2023. – С. 1332.
11. Changes of Locomotor Activity by Dopamine D2, D3 Agonist Quinpirole in Mice Using Home-cage Monitoring System / J. Park, E. Moon, H. J. Lim [et al.] // Clinical Psychopharmacology and neuroscience. – 2023. – Vol. 21, N 4. – P. 686–692. – DOI: 10.9758/cpn.22.1016.
12. Dofman, A. Social interaction modulates the intensity of compulsive checking in a rat model of obsessive-compulsive disorder (OCD) / A. Dorfman, H. Szechtman, D. Eilam // Behavioural brain research. – 2019. – Vol. 359. – P. 156–164. – DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.038.
13. Multistrain probiotic rescinds quinpirole-induced obsessive-compulsive disorder phenotypes by reshaping of microbiota gut-brain axis in rats / Sh. Ghuge, Z. Rahman, N. A. Bhale [et al.] // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. – 2023. – Vol. 232. – Art. 173652. – DOI: 10.1016/j.pbb.2023.173652. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804865> (date of access: 12.05.2025).
14. Marked inbred mouse strain difference in the expression of quinpirole induced compulsive like behavior based on behavioral pattern analysis / R. de Haas, A. Seddik, H. Oppelaar [et al.] // European neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 657–663. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.003.
15. Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations / P. Alonso, C. López-Solà, E. Real [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2015. – Vol. 11. – P. 1939–1955. – DOI: 10.2147/NDT.S62785.
16. Validity of Quinpirole Sensitization Rat Model of OCD: Linking Evidence from Animal and Clinical Studies / A. Stuchlik, D. Radostová, H. Hatalova [et al.] // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2016. – Vol. 10. – Art. 209. – DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00209. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5080285> (date of access: 16.05.2025).
17. Enhanced reward-facilitating effects of d-amphetamine in rats in the quinpirole model of obsessive-compulsive disorder / T. T. Schmidt, E. Rea, J. Shababi-Klein [et al.] // The International journal of neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 16, N 5. – P. 1083–1091. – DOI: 10.1017/S1461145712000983.
18. Behavior Changes in Quinpirole Obsessive-Compulsive Disorder Rats Treated with 6-Hydroxydopamine and the Corresponding Dopaminergic Compulsive Loop Mechanism / H. Zheng, R. He, Y. Ming [et al.] // Journal of integrative neuroscience. – 2025. – Vol. 24, N 1. – Art. 25840. – DOI: 10.31083/JIN25840. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862015> (date of access: 19.05.2025).
19. Влияние пролинсодержащих олигопептидов на особенности оперантного обусловливания поведения аутбредных крыс / Е. В. Кравченко, О. Н. Саванец, Л. М. Ольгомец [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук

Беларусі. Серія біялогічних наук. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 120–133. – DOI: 10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133.

20. Effects of L-Dopa, SKF-38393, and quinpirole on exploratory, anxiety- and depressive-like behaviors in pubertal female and male mice / M. A. Moraes, L. B. Arabe, B. L. Resende, B. C. Codo, A. L. Reis, B. R. Souza // Behavioural brain research. – 2024. – Vol. 459. – Art. 114805. – DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114805. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096922> (date of access: 19.05.2025).

REFERENCES

1. Phillips KA. Obsessive-Compulsive and Related Disorders. In: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR. 5th ed. Washington, USA : American Psychiatric Association Publishing; 2022. p. 264–72

2. Petelin DS, Gamirova AN, Sorokina OYu, Troshina DV, Semin SA, Boltueva MSh, i dr. Diagnostics and therapy of obsessive-compulsive spectrum disorders in general medical and neurological practice. *Nevrologiia, neiro-psikhiatriia, psikhosomatika.* 2023;15(2):98–105. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105. (In Russ.)

3. Velloso P, Piccinato C, Ferrão Y, Perin EA, Cesar R, Fontenelle LF, et al. Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients. *Compr Psychiatry.* 2018;86:82–90. doi: 10.1016/j.comppsych.2018.07.007

4. Stein DJ, Costa DL, Lochner C, Miguel EC, Reddy YC, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1, Art. 52). doi: 10.1038/s41572-019-0112-1

5. Dessoki HH, Sadek MN, Abd Elrassol HA, El-Sayed SG, Soltan MR. Gender-related romantic attachment and serum oxytocin level difference in adult patients with obsessive compulsive disorder. *Middle East Curr Psychiatry.* 2021;28(1):1–11. doi: 10.1186/s43045-021-00159-9

6. Soltan MR. Oxytocin and obsessive-compulsive disorder. *Egypt J Psychiatry.* 2022;43(2):63–9. doi: 10.4103/ejpsy.ejpsy_28_21

7. Hu H, Zarate Jr CA, Verbalis J. Arginine vasopressin in mood disorders: A potential biomarker of disease pathology and a target for pharmacologic intervention. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2024;78(9):495–506. doi: 10.1111/pcn.13703

8. Bowen MT, McGregor IS. Oxytocin and vasopressin modulate the social response to threat: A preclinical study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1621–33. doi: 10.1017/S1461145714000388

9. Borodina KV, Savanets ON, Pustiul'ga ES, Martinovich VP, Kravchenko EV, Ol'gomets LM, i dr. Synthesis and study of antidepressant properties of new arginine vasopressin analogues. *Bioorganicheskaia khimiia.* 2022;48(3):357–70. doi:

10.31857/S0132342322030058. (In Russ.)

10. Savanets ON, Ol'gomets LM, Borodina KV, Golubovich VP. V1AR Antagonist SR49059 Abolishes Antidepressant-Like Effects of N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ in Forced Swim Test. V: Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Rubnikovich SP, Filoniuk VA, redaktory. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii-2023 : sb materialov dokladov LXXVII Mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; 2023 Apr 19-20; Minsk. Minsk, RB: BGMU, 2023. s. 1332. (In Russ.)

11. Park J, Moon E, Lim HJ, Kim K, Hong YR, Lee JH. Changes of Locomotor Activity by Dopamine D₂, D₃ Agonist Quinpirole in Mice Using Home-cage Monitoring System. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023;21(4):686–92. doi: 10.9758/cpn.22.1016

12. Dofman A, Szechtman H, Eilam D. Social interaction modulates the intensity of compulsive checking in a rat model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Brain Res.* 2019;359:156–64. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.038

13. Ghuge Sh, Rahman Z, Bhale NA, Dikundwar AG, Dandekar MP. Multistrain probiotic rescinds quinpirole-induced obsessive-compulsive disorder phenotypes by reshaping of microbiota gut-brain axis in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023;232(Art. 173652). DOI: 10.1016/j.pbb.2023.173652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804865> (date of access: 12.05.2025)

14. de Haas R, Seddik A, Oppelaar H, Westenberg HG, Kas MJ. Marked inbred mouse strain difference in the expression of quinpirole induced compulsive like behavior based on behavioral pattern analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(9):657–63. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.003

15. Alonso P, López-Solà C, Real E, Segalàs C, Menchón JM. Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1939–55. doi: 10.2147/NDT.S62785

16. Stuchlik A, Radostová D, Hatalova H, Vales K, Nekovarova T, Koprivova J. Validity of Quinpirole Sensitization Rat Model of OCD: Linking Evidence from Animal and Clinical Studies. *Front Behav Neurosci.* 2016;10(Art. 209). doi: 10.3389/fnbeh.2016.00209. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5080285> (date of access: 16.05.2025)

17. Schmidt TT, Rea E, Shababi-Klein J, Panagis G, Winter C. Enhanced reward-facilitating effects of d-amphetamine in rats in the quinpirole model of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(5):1083–91. doi: 10.1017/S1461145712000983

18. Zheng H, He R, Ming Y, He H, Wang W, Chen L, et al. Behavior Changes in Quinpirole Obsessive-Compulsive Disorder Rats Treated with 6-Hydroxydopamine and the Corresponding Dopaminergic Compulsive Loop Mecha-

nism. J Integr Neurosci. 2025;24(1, Art. 25840). doi: 10.31083/JIN25840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862015> (date of access: 19.05.2025)

19. Kravchenko EV, Savanets ON, Ol'gomets LM, Borodina KV, Golubovich VP, Zil'berman RD, i dr. The influence of proline-containing oligopeptides on the features of operant conditioning of behavior in outbred rats. Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia biialagichnykh navuk. 2024;69(2):120–33. doi: 10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133. (In Russ.)

20. Moraes MA, Árabe LB, Resende BL, Codo BC, Reis AL, Souza BR. Effects of L-Dopa, SKF-38393, and quinpirole on exploratory, anxiety-

and depressive-like behaviors in pubertal female and male mice. Behav Brain Res. 2024;459(Art. 114805). doi: 10.1016/j.bbr.2023.114805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096922> (date of access: 19.05.2025)

Адрес для корреспонденции:

220141, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2,
лаборатория токсикологии
Института биоорганической химии
НАН Беларуси
тел. раб. 8017-234-04-80,
e-mail: kravchenko@iboch.by,
Кравченко Е. В.

Поступила 10.06.2025 г.

ОБЗОРЫ

УДК 612.392.69:616-084

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.65>**М. Р. Конорев, Н. Р. Прокошина, Т. М. Соболенко**

ЦИНК: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ДО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА. ЧАСТЬ 2

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

Дефицит цинка, широко распространенный во всем мире, оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Недостаток данного микроэлемента может отягощать течение различных заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом и процессом воспаления. Учитывая разнообразные функции цинка в организме, в последние годы возрос интерес исследователей к изучению его терапевтического потенциала. Во второй части обзора проанализированы результаты мета-анализов, систематических обзоров и клинических исследований за последние 10 лет по изучению возможности применения препаратов цинка при ряде патологических состояний. Представлены исследования по оценке положительного влияния добавок цинка на репродуктивное здоровье мужчин и женщин, снижение риска младенческой смертности, параметры роста и развития детей. Учитывая неблагоприятные последствия дефицита цинка в период беременности, обсуждается целесообразность использования добавок цинка у женщин с низким его потреблением. Показаны потенциальные возможности применения препаратов цинка в терапии респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, заболеваний кожи. Рассмотрены перспективы биообогащения цинком продуктов питания для коррекции нарушений кишечной микробиоты.

Ключевые слова: цинк, дефицит цинка, репродуктивное здоровье, здоровье детей, инфекции верхних дыхательных путей, COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, заболевания кожи, микробиота.

ВВЕДЕНИЕ

Цинк (Zn) как многоцелевой микроэlement является участником широкого спектра биологических процессов, включая рост и развитие клеток, обмен веществ, функционирование системы иммунитета, репродуктивное здоровье. Признаки тяжелого дефицита Zn вследствие его наследственной (энтеропатический акродерматит) или приобретенной недостаточности четко определены, тогда как симптомы легкого дефицита зачастую остаются нераспознанными вследствие их неспецифичности [1, 2]. Учитывая разнообразные функции данного микроэлемента, в последние годы возрос интерес исследователей к изучению терапевтического потенциала препаратов Zn при патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и процессом воспаления. Сопутствующий дефицит Zn

может оказывать негативное влияние на функцию репродуктивных органов, течение беременности и здоровье детей, осложнять течение различных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [3, 4].

Целью нашего обзора является представление данных современных исследований по изучению терапевтических возможностей препаратов Zn в поддержании репродуктивного здоровья мужчин и женщин, сохранении здоровья детей, лечении и профилактике ряда заболеваний (вирусные респираторные инфекции, болезни системы кровообращения, сахарный диабет, ожирение, заболевания кожи), а также влияния биообогащения Zn продуктов питания на микробиоту кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы литера-

турного исследования и анализа научной литературы. Проанализированы статьи по теме исследования, проиндексированные в базах данных PubMed-NCBI, Cochrane Library, научной электронной библиотеки eLIBRARY с 2015 г. по 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтический потенциал цинка Репродуктивное здоровье

Повышение внимания к вопросам репродуктивного здоровья связано с ухудшением демографической ситуации во многих странах. Бесплодие затрагивает около 10% населения мира и признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальной проблемой общественного здравоохранения. В дополнение к лекарственной терапии мужского бесплодия могут применяться различные биологически активные добавки к пище (БАД). Эффективность БАД к пище ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, ликопина, коэнзима Q10, карнитина, витаминов, селена и Zn оценивалась в крупном мета-анализе китайских ученых, проведенном в 2023 г. и включившем 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ). Установлено, что добавки Zn могут улучшить качество спермы бесплодных мужчин, вероятно за счет наличия мембраностабилизирующей активности (ингибирование мембраносвязанных оксидаз). Применение Zn показало преимущество в отношении частоты наступления беременности по сравнению с плацебо (разность средних, MD = 1,90; 95% доверительный интервал, ДИ от -1,16 до 4,99) [5]. В мета-анализе Zafar M.I. et al. (2023) также изучалась эффективность применения БАД к пище при мужском бесплодии. В частности, применение добавок Zn значительно улучшило показатели наступления беременности (относительный риск, ОР 5,39; 95% ДИ 1,26–23,04, $p = 0,02$) [6]. Влияние антиоксидантов на показатели спермы у мужчин с олигоастенотератозооспермией оценивалась в недавнем мета-анализе Varbonetti A. et al. (2024), где показано положительное влияние препаратов Zn на общую подвижность сперматозоидов [7].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой сложное эндокринное заболевание с наследственной предрасположенностью, которым страда-

ют до 18% женщин репродуктивного возраста во всем мире. СПКЯ характеризуется высоким риском развития бесплодия и осложнений беременности. В мета-анализе Kazemi M. et al. (2022) проводилось сравнение пищевого поведения и качества диеты у женщин с СПКЯ и без него. Установлено, что женщины с СПКЯ имели более высокий уровень потребления холестерина, а также более низкий уровень потребления магния и Zn. Учитывая наблюдательный характер включенных исследований, авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения особенностей пищевого поведения женщин с СПКЯ для улучшения их репродуктивного, метаболического и психологического здоровья [8].

Течение беременности и исходы родов

Дефицит Zn у женщины в период беременности может привести к серьезным неблагоприятным последствиям для здоровья, включая преэклампсию/эклампсию, гестационный диабет, преждевременные роды, низкий вес новорожденного [9–11]. В настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное антенатальное применение добавок Zn, при этом отмечается необходимость проведения дополнительных исследований. Рассматривается целесообразность использования добавок Zn у женщин с низким его потреблением в соответствии с национальными рекомендациями/стандартами лечения [12].

Нормальный рост и развитие плода связаны со сбалансированностью питания матери. Масса тела при рождении – это один из параметров, который значительно коррелирует с последствиями для здоровья, особенно с краткосрочной выживаемостью новорожденного и развитием будущих заболеваний. В мета-анализе Atazadegan M.A. et al. (2022), объединившем 50 наблюдательных исследований, была установлена связь между концентрацией Zn в пуповинной крови и массой тела при рождении ($r = 0,09$; 95% ДИ 0,04–0,15), а также положительная корреляция между концентрацией Zn в крови матери и массой тела при рождении [13].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) относятся к группе врожденных пороков развития, включающих анэнцефалию, аномалию развития позвоночника (spina bifida), энцефалоцеле. В мета-анализе китайских

исследователей (2020) была оценена взаимосвязь между уровнем Zn в сыворотке крови матери и наличием ДНТ у младенцев. Выявлено, что у матерей с новорожденными, имеющими ДНТ, концентрация Zn в сыворотке была ниже, чем у матерей со здоровыми младенцами (стандартизированная разность средних, SMD = -0,77; 95% ДИ 1,16–0,37, $p = 0,0001$). Таким образом, авторами было высказано предположение, что низкий уровень Zn в сыворотке крови матери во время беременности связан с риском развития ДНТ у новорожденных, при этом механизм этой связи еще предстоит выяснить с помощью крупномасштабных когортных исследований [14].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – распространенное заболевание, которое начинается во время беременности и представляет собой аномальное изменение метаболизма глюкозы. ГСД может привести к ряду осложнений со стороны матери (развитие СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний) и плода (макросомия, гипогликемия, острый респираторный дистресс синдром новорожденных) [15].

Цинк может быть связан с поддержанием физиологического поглощения глюкозы, регуляцией утилизации глюкозы в клетках и снижением степени резистентности к инсулину. В настоящее время получены данные о роли генетических факторов в развитии ГСД. Ген SLC30A8 кодирует транспортер цинка ZnT8. Функция этого белка состоит в переносе атомов Zn в β -клетки поджелудочной железы, где он необходим для секреции инсулина. Было обнаружено, что полиморфизм rs2466293 SLC30A8 связан с повышенным риском развития ГСД, тогда как полиморфизм rs13266634 связан со снижением риска развития ГСД у женщин в возрасте ≥ 30 лет [16].

По данным мета-анализа Fan J et al. (2021), содержание Zn в сыворотке крови женщин с ГСД ниже по сравнению с контрольной группой (SMD = -0,56; 95% ДИ от -1,07 до -0,04, $p = 0,03$). Аналогичная тенденция установлена среди беременных азиатского происхождения (по сравнению с европеоидным происхождением) и во 2-м триместре [17].

В мета-анализе пяти РКИ с участием 263 пациентов была оценена эффективность добавок Zn для улучшения метабо-

лического статуса при ГСД. Установлено, что прием добавок Zn связан со значительным снижением уровня глюкозы плазмы крови натощак (SMD = -0,52; 95% ДИ от -0,82 до -0,21, $p = 0,0008$); инсулина (SMD = -0,68; 95% ДИ от -0,98 до -0,37, $p < 0,0001$); индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (SMD = -0,77, 95% ДИ от -1,08 до -0,45, $p < 0,00001$) и повышением индекса чувствительности к инсулину QUICKI (SMD = 0,58; 95% ДИ 0,28–0,89, $p = 0,0002$), но не оказывает заметного влияния на уровень общего холестерина, ХС (SMD = -0,28; 95% ДИ от -0,63 до -0,07, $p = 0,11$) и ХС липопротеинов низкой плотности (SMD = -0,13; 95% ДИ от -0,43 до -0,17; $p = 0,40$) по сравнению с группой контроля [15].

Преэклампсия (ПЭ) – полиорганный синдром, развивающийся во второй половине беременности, который является второй по значимости причиной материнской смертности в мире. В ряде исследований сообщается о связи между уровнем Zn в сыворотке крови матери и ПЭ. В мета-анализе китайских ученых (2022), включившем 51 исследование (6947 участников из 23 стран), показано, что уровни Zn в сыворотке крови были ниже у женщин с ПЭ, чем у здоровых беременных женщин (SMD = -1,00, 95% ДИ от 1,29 до -0,70). Таким образом, авторы подтвердили, что уровни Zn в сыворотке матери отрицательно связаны с риском ПЭ. Эта корреляция была более выражена в азиатских странах и странах с низким уровнем дохода, а также обратно пропорциональна тяжести ПЭ [18].

В систематическом обзоре и мета-анализе Tesfa E. et al. (2021) обобщены данные о связи между уровнями Zn в сыворотке крови африканских женщин и ПЭ. Средние значения уровня Zn были значительно ниже у женщин с ПЭ по сравнению с беременными женщинами с нормальным артериальным давлением (Zn = $59,40 \pm 22,80$ мкг/дл и $80,24 \pm 16,04$ мкг/дл соответственно). Это позволяет предположить, что Zn может быть вовлечен в этиопатогенез ПЭ, однако специфические функции Zn в патогенезе данного синдрома должны быть доказаны в крупномасштабных клинических исследованиях [19].

Здоровье детей

Уровень младенческой смертности является важным аспектом оценки состо-

яния здоровья населения во всем мире. Основные причины смерти среди новорожденных – преждевременные роды, острые респираторные инфекции, внутриутробные осложнения, врожденные аномалии, диарея. Дефицит Zn во время беременности приводит к низкой массе тела ребенка при рождении и задержке роста, что может привести к неонатальной смертности. Rouhani P. et al. (2022) провели систематический обзор и мета-анализ (28 РКИ, 237068 участников) для оценки влияния добавок Zn на смертность детей в возрасте до 5 лет. Установлено, что прием добавок Zn детьми младше 5 лет снизил риск смертности от всех причин на 16% (суммарный относительный риск, SRR 0,84, 95% ДИ 0,74–0,96). У младенцев с низкой массой тела при рождении прием Zn снижал смертность от всех причин на 52% (SRR 0,48, 95% ДИ 0,23–1,00). Добавки Zn значительно снизили риск смерти от пневмонии (SRR 0,70, 95% ДИ 0,64–0,98) и инфекции (SRR 0,54, 95% ДИ 0,39–0,76), а также уменьшили риск смертности от диареи на 15% (SRR 0,85, 95% ДИ 0,70, -1,03) и сепсиса на 57% (SRR 0,43, 95% ДИ 0,18–1,02). Значимое снижение было обнаружено в исследованиях с приемом добавок Zn в дозе 10 мг/сут и более, при максимальной продолжительности приема в течение 11 месяцев [20].

Дефицит Zn является важным фактором, который может повлиять на рост и развитие ребенка [21]. Иранские ученые в 2023 г. провели мета-анализ 8 РКИ (1586 участников), в которых оценивалось влияние добавок Zn на антропометрические параметры у здоровых детей старше 2 лет. Показано, что добавки Zn достоверно значимо увеличивают рост ($p < 0,001$), вес ($p < 0,001$), индекс HAZ (антропометрический показатель рост/возраст) ($p < 0,001$) [22].

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей и COVID-19

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) являются одними из самых распространенных заболеваний в мире, приводящих к значительному экономическому ущербу в связи с потерей трудоспособности и затратами на лечение [23]. С целью профилактики и сокращения продолжительности вирусных ИВДП в качестве адьювантной терапии предлагается использование различных витаминов и

минералов [24, 25]. В Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2024 г., проведена оценка эффективности и безопасности препаратов Zn в сравнении с плацебо для профилактики и лечения вирусных ИВДП. Обзор включал 34 РКИ и 8526 участников (дети и взрослые). В большинстве исследований (17/34) оценивалась эффективность приема пастилок Zn в форме ацетата, глюконата и оротата. Наиболее часто (9/17) применялись пастилки с глюконатом Zn. Глюконат Zn назначался в дозах 45–276 мг/день длительностью от 4,5 до 21 дня. Помимо пастилок в 1 из 34 РКИ применялись капсулы, в 3 – порошки для приготовления раствора для приема внутрь, в 5 – таблетки, в 4 – сиропы и в 4 – интраназальные формы. Выводы авторов обзора: добавки Zn могут иметь незначительный эффект или вообще не влиять на профилактику вирусных ИВДП, но могут сократить их продолжительность с увеличением количества несерьезных нежелательных реакций [26].

Предполагается, что имеющийся дефицит Zn может являться фактором риска тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2 (COVID-19) и высокой смертности от него [27]. Кроме того, низкие уровни Zn, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут быть результатом реакций острой фазы воспаления на инфекцию SARS-CoV-2 [28]. Потенциальные терапевтические преимущества при лечении COVID-19 также связывают с возможным подавляющим влиянием Zn на вирус SARS-CoV-2. Известно, что Zn нарушает репликацию ряда РНК-вирусов, включая вирусы полиомиелита, гриппа и SARS-CoV-2, путем ингибирования основной протеазы [29]. Zn может препятствовать проникновению вируса в клетки, связываясь с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 на клеточной мембране [30]. Иммунорегуляторные и антиоксидантные свойства Zn, вероятно, играют роль в подавлении воспаления и смягчении окислительного стресса [31].

Однако данные клинических исследований об эффективности препаратов Zn для профилактики и лечения инфекции COVID-19 до настоящего времени остаются противоречивыми. В мета-анализе Tabatabaeizadeh S.A. (2022), который включил 5 исследований (1506 участников), установлено, что прием добавок Zn в неко-

торых случаях приводил к значительному снижению риска смертности по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [32]. В то же время, результаты комплексного систематического обзора и мета-анализа по оценке клинического значения добавок витамина D, витамина С и Zn (Beran A. et al., 2022 г.) не показали связи их применения со снижением смертности у пациентов с COVID-19 [33]. Эффективность применения лекарственных препаратов для профилактики инфекции COVID-19 оценивалась в систематическом обзоре с мета-анализом Bartoszko J.J. et al. (2021). Из 16 проанализированных профилактических препаратов, включая Zn, ни для одного не было получено убедительных доказательств снижения риска лабораторно подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 [34].

Нарушения обоняния и вкуса являются характерными клиническими проявлениями COVID-19 [35]. Дефицит Zn занимает второе место (14,5%) после приема лекарственных препаратов (21,7%) среди причин нарушения вкуса. Выявлено, что низкое содержание Zn в слюне связано со снижением уровня густина, который является основным Zn-содержащим белком слюны. Нарушение секреции густина было связано с аномалиями роста и развития вкусовых рецепторов и, как следствие, потерей вкуса [36]. В исследовании египетских ученых у пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19 различной степени тяжести и потерей/снижением обоняния (аносмией/гипосмией), оценивались уровни Zn в сыворотке крови и эффективность дополнительного приема 220 мг сульфата Zn (эквивалентно 50 мг элементарного Zn) два раза в день. Установлено, что статус Zn у пациентов с COVID-19 не оказывал существенного влияния на развитие anosмии/гипосмии и тяжесть заболевания. В тоже время терапия Zn оказала существенную роль в сокращении продолжительности восстановления обоняния у этих пациентов, не влияя на общую продолжительность выздоровления от COVID-19. Медианная продолжительность восстановления обонятельной функции у пациентов, получавших сульфат Zn, составила 7 дней (диапазон 5–9 дней), что было достоверно ниже, чем у не получавших данную терапию (медиана 18 дней с диапазоном 14–22 дня) [37].

Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ожирение

Противовоспалительные и антиоксидантные свойства Zn могут оказывать широкий спектр терапевтического воздействия на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [38–40]. В мета-анализе Nazari M. et al. (2023), включившем 75 РКИ, оценивалось возможное влияние добавок Zn на факторы риска ССЗ. В соответствии с результатами данного исследования, прием Zn способствовал улучшению липидного профиля за счет уменьшения уровня триглицеридов (ТГ) и общего ХС, снижения глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина, индекса резистентности к инсулину НОМА-IR, С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , оксида азота, малонового диальдегида, общей антиоксидантной способности и глутатиона, без изменения уровней ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), инсулина, систолического и диастолического артериального давления, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз [41].

В мета-анализе Romano L. M., You E. (2021) изучалось влияние дозы и продолжительности приема добавок Zn, а также биофортификации Zn сельскохозяйственных культур на факторы риска СД 2 типа и ССЗ. Установлено, что применение Zn в низких дозах (< 25 мг/сут) значительно улучшили уровень глюкозы в крови натощак, резистентность к инсулину, уровень ТГ, общего ХС и ХС ЛПНП. Высокие дозы добавок Zn (≥ 25 мг/сут) способствовали снижению гликированного гемоглобина и резистентности к инсулину. Кратковременное применение добавок (< 12 недель) привело к снижению резистентности к инсулину, уровней глюкозы и ТГ в крови, а применение ≥ 12 недель также снизило и показатели общего ХС, ХС ЛПНП. Предполагается, что низкие дозы Zn, вводимые в течение длительного времени через биообогащенные культуры, могут аналогичным образом влиять на эти факторы риска [42].

В 2024 г. иранские ученые провели мета-анализ 23 РКИ с целью исследования влияния добавок Zn на факторы риска ССЗ у лиц с преддиабетом и СД 2 типа. Показано, что прием добавок Zn приводит к снижению уровня ТГ, общего ХС, глюкозы крови натощак, гликированного гемогло-

бина, С-реактивного белка и повышению уровня ХС ЛПВП. Из-за высокой степени гетерогенности исследований и низкого уровня их качества авторы указывают на необходимость дальнейших хорошо спланированных исследований для подтверждения полученных результатов [43].

Связь между уровнем Zn в сыворотке и избыточным весом/ожирением оценивалась в мета-анализе Gu K. et al. (2019). Было выявлено, что у детей и взрослых с избыточным весом/ожирением уровень Zn в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (SMD = -1,13; 95% ДИ от -2,03 до -0,23 и SMD = -0,41; 95% ДИ от -0,68 до -0,15 соответственно). Для подтверждения этих результатов необходимы более крупные обзорные исследования [44].

Бариатрическая хирургия является в настоящее время наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. В недавнем мета-анализе, включившем 107 статей с участием 47432 пациентов, изучены изменения уровней минералов после бариатрических операций. Установлено, что распространенность послеоперационного дефицита Zn была на втором месте (18,3%) после дефицита железа (20,1%) [45].

Заболевания кожи

Добавки Zn широко используются в клинической практике при различных заболеваниях кожи, включая инфекционные (вирусные бородавки, генитальный герпес, кожный лейшманиоз, проказа), воспалительные (гнойный гидраденит, обыкновенные угри, розацеа, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, псориаз, болезнь Бехчета, красный плоский лишай полости рта), пигментные (витилиго, мелазма) заболевания, заболевания волос (алопеция), базальноклеточный рак и др. В ряде исследований установлено снижение уровня Zn в сыворотке крови и волосах у пациентов с такими заболеваниями, как бородавки, гнойный гидраденит, кожный лейшманиоз, акне, экзема, псориаз, алопеция. Препараты Zn применяются наружно, перорально, в виде локальных инъекций и даже в качестве одежды (ткани, пропитанные оксидом Zn) [46, 47].

Акне – это очень распространенное заболевание кожи, затрагивающее более 85% подростков и около 9,4% населения плане-

ты. В мета-анализе Yee B. E. et al. (2020) изучены уровни Zn в сыворотке крови и эффективность лечения препаратами Zn при обыкновенных угрях. В исследование было включено 12 РКИ и 13 проспективных наблюдательных исследований из 13 стран Европы, Азии, Ближнего Востока, Африки и США. Установлен значительно более низкий исходный уровень Zn в сыворотке крови у пациентов с акне. При лечении акне топическими и/или пероральными препаратами Zn наблюдался лучший ответ (уменьшение среднего количества воспалительных папул) по сравнению с группой контроля [48].

Zn играет важную роль в поддержании барьерной функции кожи, что может иметь значение в патогенезе атопического дерматита (АД). В 2019 г. Gray N. A. et al. провели систематический обзор (14 наблюдательных исследований и 2 РКИ), в котором оценивались связь между уровнями Zn и АД, а также эффективность пероральных добавок Zn в лечении АД. Продемонстрированы значительно более низкие показатели Zn сыворотки крови (SMD = 0,66; 95% ДИ 0,21–1,10, $p = 0,004$), волос (SMD = 0,95; 95% ДИ 0,38–1,52, $p = 0,001$) и эритроцитов (SMD = 0,95; 95% ДИ 0,38–1,52, $p = 0,001$) у участников с АД по сравнению с контрольной группой. В одном РКИ пероральный прием добавок Zn сопровождался снижением распространенности и тяжести АД среди пациентов с дефицитом Zn, тогда как другое РКИ среди всех пациентов с АД не выявило значительного улучшения. Таким образом, для оценки эффективности добавок Zn в лечении или профилактике АД необходимы дальнейшие исследования высокого качества [49].

Микробиота кишечника

Бактерии, колонизирующие желудочно-кишечный тракт, поддерживают свою активность за счет минералов. Биообогащение продуктов питания – это стратегия, направленная на увеличение поставок микронутриентов, витаминов и минералов различным группам населения. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что биообогащенные продукты могут модулировать полезные бактериальные таксоны хозяина. В обзоре Juste Contin Gomes M. et al. (2021) проанализированы данные 5 исследований, проведенных в экспериментальных усло-

виях *in vivo*, которые связывают биообогащенные железом и Zn продукты питания и модуляцию микробиома кишечника. Несмотря на высокую межиндивидуальную изменчивость состава микробиоты, экспериментальные результаты показали, что потребление биообогащенных продуктов питания Fe и Zn изменяет локальную микробную экологию: увеличивает численность бактериальными популяций *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и снижает численность условно патогенных бактерий, таких как *Streptococcus*, *Escherichia* и *Enterobacter*. Потенциальное благотворное влияние на кишечную микробиоту было подтверждено при включении в рацион примерно 50% продуктов, обогащенных железом и Zn. В результате было установлено, что биообогащенные продукты могут способствовать улучшению здоровья кишечника без увеличения колонизации патогенных бактерий. Авторы считают необходимым проведение дополнительных исследований для дальнейшего изучения воздействия биофортификации продуктов питания на микробиом кишечника [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит Zn, широко распространенный во всем мире, оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Недостаток данного микроэлемента может отягощать течение различных заболеваний, в связи с чем в последние годы возрос интерес исследователей к изучению терапевтического потенциала Zn.

Согласно данным анализа современных исследований, показано положительное влияние препаратов Zn на репродуктивное здоровье мужчин: улучшение качества спермы и подвижности сперматозоидов, повышение показателей наступления беременности.

У женщин дефицит Zn может привести к осложненному течению беременности, включая преэклампсию/эклампсию, гестационный диабет, преждевременные роды, низкий вес и пороки развития новорожденного. Несмотря на то, что в настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное применение добавок Zn беременными женщинами, отмечается необходимость дополнительного изучения целесообразности их

использования у женщин с низким потреблением данного микронутриента.

Дефицит Zn во время беременности приводит к низкой массе тела ребенка при рождении и задержке роста, что может привести к неонатальной смертности. Установлено, что прием добавок Zn детьми младше 5 лет снижал риск смертности от всех причин. Дефицит Zn является важным фактором, который может повлиять на рост и развитие ребенка. Показано, что добавки Zn достоверно увеличивают антропометрические параметры у здоровых детей старше 2 лет.

Препараты Zn традиционно применяются для адьювантной терапии и профилактики вирусных респираторных инфекций. Установлено, что добавки Zn могут сократить продолжительность ИВДП. Иммунорегуляторные и антиоксидантные свойства Zn вероятно играют роль в уменьшении воспаления и смягчении окислительного стресса при инфекции COVID-19. Потенциальные терапевтические преимущества при лечении COVID-19 также связывают с возможным подавляющим влиянием Zn на вирус SARS-CoV-2. Однако данные клинических исследований по оценке эффективности препаратов Zn для профилактики и лечения COVID-19 до настоящего времени остаются противоречивыми. Показана целесообразность терапии Zn для сокращения продолжительности восстановления обоняния у пациентов с инфекцией COVID-19.

Установлена положительная роль приема добавок Zn в коррекции таких факторов риска ССЗ, как дислипидемия, СД, нарушение толерантности к глюкозе и ожирение, что, вероятно, обусловлено противовоспалительными и антиоксидантными свойствами данного микроэлемента.

Также Zn необходим для здоровья кожи: уменьшает воспаление, ускоряет заживление ран. Препараты Zn для системного и наружного применения широко используются при различных инфекционных, воспалительных, пигментных заболеваниях кожи, заболеваниях волос.

Перспективными являются исследования по изучению воздействия биообогащения Zn продуктов питания на состав и функцию микробиоты кишечника.

Таким образом, научные данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о том, что препараты Zn могут приме-

няться не только для коррекции дефицита данного микроэлемента, но и быть потенциально полезными в качестве дополнительной терапии ряда заболеваний.

SUMMARY

M. R. Konorev, N. R. Prakoshyna,
T. M. Sabalenka
ZINC: FROM DEFICIENCY
PREVENTION TO THERAPEUTIC
POTENTIAL. PART 2

Zinc deficiency widespread throughout the world has an adverse effect on human health. Lack of this microelement can aggravate the course of various diseases accompanied by oxidative stress and inflammation. Given the diverse functions of zinc in the body, in recent years, researchers have shown increasing interest in studying its therapeutic potential. The second part of the review analyzes the results of meta-analyses, systematic reviews and clinical studies over the past 10 years on the possibility of using zinc preparations in a number of pathological conditions. Studies are presented to assess the positive effect of zinc supplements on the reproductive health of men and women reducing the risk of infant mortality, and growth and development parameters in children. Given the adverse effects of zinc deficiency during pregnancy, the advisability of using zinc supplements in women with low zinc intake is discussed. The potential uses of zinc preparations in the treatment of the respiratory viral infections, including COVID-19, cardiovascular diseases, diabetes, obesity, and skin diseases are shown. The prospects of biofortification of food products with zinc to correct intestinal microbiota disorders are considered.

Keywords: zinc, zinc deficiency, reproductive health, children's health, upper respiratory tract infections, COVID-19, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, skin diseases, microbiota.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stiles, L. I. Role of zinc in health and disease / L. I. Stiles, K. Ferrao, K. J. Mehta // *Clinical and experimental medicine*. – 2024. – Vol. 24, N 1. – DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6.
2. Acrodermatitis enteropathica / S. Kumar, V. Thakur, R. Choudhary, K. Vinay // *The Journal of pediatrics*. – 2020. – Vol. 220. – P. 258–259. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.01.017.
3. Multifunctional role of zinc in human

health: an update / D. P. Kiouri, E. Tsoupra, M. Peana [et al.] // *EXCLI journal*. – 2023. – Vol. 22. – P. 809–827. – DOI: 10.17179/excli2023-6335.

4. Recent aspects of the effects of zinc on human health / C. T. Chasapis, P. A. Ntoupa, C. A. Spiliopoulou, M. E. Stefanidou // *Archives of toxicology*. – 2020. – Vol. 94, N 5. – P. 1443–1460. – DOI: 10.1007/s00204-020-02702-9.

5. Effectiveness of non-pharmaceutical intervention on sperm quality: a systematic review and network meta-analysis / Z. Chen, Z. Hong, S. Wang [et al.] // *Aging*. – 2023. – Vol. 15, N 10. – P. 4253–4268. – DOI: 10.18632/aging.204727.

6. Effectiveness of nutritional therapies in male factor infertility treatment: A systematic review and network meta-analysis / M. I. Zafar, K. E. Mills, C. D. Baird [et al.] // *Drugs*. – 2023. – Vol. 83, N 6. – P. 531–546. – DOI: 10.1007/s40265-023-01853-0.

7. Effect of antioxidants on semen parameters in men with oligo-astheno-teratozoospermia: a network meta-analysis / A. Barbonetti, D. Tienforti, C. Castellini [et al.] // *Andrology*. – 2024. – Vol. 12, N 3. – P. 538–552. – DOI: 10.1111/andr.13498.

8. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39471 women / M. Kazemi, J. Y. Kim, C. Wan [et al.] // *Human reproduction update*. – 2022. – Vol. 28, N 6. – P. 910–955. – DOI: 10.1093/humupd/dmac023.

9. Analysis of serum calcium, sodium, potassium, zinc, and iron in patients with preeclampsia in Bangladesh: A case-control study / S. M. N. Uddin, M. Haque, M. A. Barek [et al.] // *Health science reports*. – 2023. – Vol. 6, N 2. – DOI: 10.1002/hsr2.1097. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9895321/pdf/HSR2-6-e1097.pdf> (date of access: 22.05.2025).

10. Biochemical markers in the prediction of pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus / V. Mandić-Marković, Z. Dobrijević, D. Robajac [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, N 8. – P. 1250. – DOI: 10.3390/medicina60081250.

11. Mazurek, D. The concentration of selected elements in the placenta according to selected sociodemographic factors and their effect on birth mass and birth length of newborns / D. Mazurek, K. Łoźna, M. Bronkowska // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2020. – Vol. 58. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126425.

12. World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030466> (date of access: 19.05.2025).

13. Association of selenium, zinc and copper concentrations during pregnancy with birth weight: a systematic review and meta-analysis / M. A. Atazadegan, M. Heidari-Beni, R. Riahi, R. Kelishadi // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2022. – Vol. 69. – DOI:

10.1016/j.jtemb.2021.126903.

14. Cheng, Q. Maternal serum zinc concentration and neural tube defects in offspring: a meta-analysis / Q. Cheng, L. Gao // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2022. – Vol. 35, N 24. – P. 4644–4652. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1860930.

15. Li, X. The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies / X. Li, J. Zhao // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2021. – Vol. 34, N 13. – P. 2140–2145. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1659769.

16. Association of solute carrier family 30 A8 zinc transporter gene variations with gestational diabetes mellitus risk in a Chinese population / Q. Zeng, B. Tan, F. Han [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1159714.

17. Is serum zinc status related to gestational diabetes mellitus? A meta-analysis / J. Fan, T. Zhang, Y. Yu, B. Zhang // *Maternal & child nutrition*. – 2021. – Vol. 17, N 4. – P. e13239. – DOI: 10.1111/mcn.13239.

18. Jin, S. Maternal serum zinc level is associated with risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / S. Jin, C. Hu, Y. Zheng // *Frontiers in public health*. – 2022. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fpubh.2022.968045.

19. Tesfa, E. Maternal serum zinc level and pre-eclampsia risk in African women: a systematic review and meta-analysis / E. Tesfa, E. Nibret, A. Munsha // *Biological trace element research*. – 2021. – Vol. 199, N 12. – P. 4564–4571. – DOI: 10.1007/s12011-021-02611-7.

20. Rouhani, P. Effect of zinc supplementation on mortality in under 5-year children: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / P. Rouhani, M. Rezaei Kelishadi, P. Saneei // *European journal of nutrition*. – 2022. – Vol. 61, N 1. – P. 37–54. – DOI: 10.1007/s00394-021-02604-1.

21. Zinc supplementation for the promotion of growth and prevention of infections in infants less than six months of age / Z. S. Lassi, J. Kurji, C. S. D. Oliveira [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2020. – Vol. 4, N 4. – DOI: 10.1002/14651858.CD010205.pub2.

22. The effect of zinc supplementation on anthropometric measurements in healthy children over two years: a systematic review and meta-analysis / V. Monfared, A. Salehian, Z. Nikniaz [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 414. – DOI: 10.1186/s12887-023-04249-x.

23. Eccles, R. Common cold / R. Eccles // *Frontiers in allergy*. – 2023. – Vol. 4. – DOI: 10.3389/falgy.2023.1224988. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10324571/pdf/falgy-04-1224988.pdf> (date of access: 04.06.2025).

24. Wang, M. X. Zinc supplementation reduces common cold duration among healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials with micronutrients supplementation /

M. X. Wang, S. S. Win, J. Pang // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 2020. – Vol. 103, N 1. – P. 86–99. – DOI: 10.4269/ajtmh.19-0718.

25. Конорев, М. Р. Роль витамина С в адьювантной терапии вирусных инфекций верхних дыхательных путей и COVID-19: реалии и перспективы. Часть 1 / М. Р. Конорев, Н. Р. Прокошина, Т. М. Соболенко // *Вестник фармации*. – 2023. – № 1. – С. 79–90. – DOI: 10.52540/2074-9457.2023.1.79.

26. Zinc for prevention and treatment of the common cold / D. Nault, T. A. Machingo, A. G. Shipper [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2024. – Vol. 5, N 5. – DOI: 10.1002/14651858.CD014914.pub2.

27. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19 / I. Wessels, B. Rolles, A. J. Slusarenko, L. Rink // *The British journal of nutrition*. – 2022. – Vol. 127, N 2. – P. 214–232. – DOI: 10.1017/S0007114521000738.

28. Evaluation of zinc, copper, and Cu:Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19 / I. D. Ivanova, A. Pal, I. Simonelli [et al.] // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2022. – Vol. 71. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126944.

29. The role of zinc in antiviral immunity / S. A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel // *Advances in nutrition*. – 2019. – Vol. 10, N 4. – P. 696–710. – DOI: 10.1093/advances/nmz013.

30. A comprehensive insight into the role of zinc deficiency in the renin-angiotensin and kinin-kallikrein system dysfunctions in COVID-19 patients / A. S. Gouda, F. G. Adbelruhman, R. N. Elbendary [et al.] // *Saudi journal of biological sciences*. – 2021. – Vol. 28, N 6. – P. 3540–3547. – DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.03.027.

31. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients / D. Jin, X. Wei, Y. He [et al.] // *Frontiers in nutrition*. – 2024. – DOI: 10.3389/fnut.2024.1385591.

32. Tabatabaeizadeh, S. A. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis / S. A. Tabatabaeizadeh // *European journal of medical research*. – 2022. – Vol. 27, N 1. – P. 70. – DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z.

33. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: a comprehensive systematic review and meta-analysis / A. Beran, M. Mhanna, O. Srouf [et al.] // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2022. – Vol. 48. – P. 167–177. – DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.12.033.

34. Prophylaxis against COVID-19: living systematic review and network meta-analysis / J. J. Bartoszko, R. A. C. Siemieniuk, E. Kum [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 373. – DOI: 10.1136/bmj.n949.

35. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a mul-

- ticenter European study / J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, D. R. De Siati [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology*. – 2020. – Vol. 277, N 8. – P. 2251–2261. – DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.
36. The effectiveness of zinc supplementation in taste disorder treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / B. Mozaffar, A. Ardavani, H. Muzafar, I. Idris // *Journal of nutrition and metabolism*. – 2023. – DOI: 10.1155/2023/6711071.
37. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: possible role of zinc / A. A. Abdelmaksoud, A. A. Ghweil, M. H. Hassan [et al.] // *Biological trace element research*. – 2021. – Vol. 199, N 11. – P. 4101–4108. – DOI: 10.1007/s12011-020-02546-5.
38. Fukunaka, A. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity / A. Fukunaka, Y. Fujitani // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, N 2. – P. 476. – DOI: 10.3390/ijms19020476.
39. Impact of zinc deficiency during prenatal and/or postnatal life on cardiovascular and metabolic diseases: experimental and clinical evidence / F. Mendes Garrido Abregú, C. Caniffi, C. T. Arranz, A. L. Tomat // *Advances in nutrition*. – 2022. – Vol. 13, N 3. – P. 833–845. – DOI: 10.1093/advances/nmac012.
40. The role of Lp-PLA2 as a mediator between serum magnesium and zinc levels and cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome / K. A. Manik, P. P. S. Joice, I. A. Jagadal [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, N 10. – DOI: 10.7759/cureus.72107.
41. Zinc supplementation and cardiovascular disease risk factors: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis / M. Nazari, D. Ashtary-Larky, M. Nikbaf-Shandiz [et al.] // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2023. – Vol. 79. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127244.
42. Pompano, L. M. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / L. M. Pompano, E. Boy // *Advances in nutrition*. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 141–160. – DOI: 10.1093/advances/nmaa087.
43. Zinc supplementation in individuals with prediabetes and type 2 diabetes: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis / M. Nazari, M. Nikbaf-Shandiz, F. Pashayee-Khamene [et al.] // *Biological trace element research*. – 2024. – Vol. 202, N 7. – P. 2966–2990. – DOI: 10.1007/s12011-023-03895-7.
44. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis / K. Gu, W. Xiang, Y. Zhang [et al.] // *European journal of nutrition*. – 2019. – Vol. 58, N 8. – P. 2971–2982. – DOI: 10.1007/s00394-018-1876-x.
45. Change in mineral status after bariatric surgery: a meta-analysis / L. Cao, S. Liang, X. Yu [et al.] // *Obesity surgery*. – 2023. – Vol. 33, N 12. – P. 3907–3931. – DOI: 10.1007/s11695-023-06888-6.
46. Trace element zinc and skin disorders / P. Zou, Y. Du, C. Yang, Y. Cao // *Frontiers in medicine*. – 2023. – Vol. 9. – DOI: 10.3389/fmed.2022.1093868.
47. Searle, T. Zinc in dermatology / T. Searle, F. R. Ali, F. Al-Niimi // *The Journal of dermatological treatment*. – 2022. – Vol. 33, N 5. – P. 2455–2458. – DOI: 10.1080/09546634.2022.2062282.
48. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis / B. E. Yee, P. Richards, J. Y. Sui, A. F. Marsch // *Dermatologic therapy*. – 2020. – Vol. 33, N 6. – P. e14252. – DOI: 10.1111/dth.14252.
49. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / N. A. Gray, A. Dhana, D. J. Stein, N. P. Khumalo // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33, N 6. – P. 1042–1050. – DOI: 10.1111/jdv.15524.
50. Juste Contin Gomes, M. Effects of iron and zinc biofortified foods on gut microbiota in vivo (*Gallus gallus*): a systematic review / M. Juste Contin Gomes, H. Stampini Duarte Martino, E. Tako // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 1. – P. 189. – DOI: 10.3390/nu13010189.

REFERENCES

1. Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med*. 2024;24(1). doi: 10.1007/s10238-024-01302-6
2. Kumar S, Thakur V, Choudhary R, Vinay K. Acrodermatitis enteropathica. *J Pediatr*. 2020;220:258–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.017
3. Kiouri DP, Tsoupra E, Peana M, Perlepes SP, Stefanidou ME, Chasapis CT. Multifunctional role of zinc in human health: an update. *EXCLI J*. 2023;22:809–27. doi: 10.17179/excli2023-6335
4. Chasapis CT, Ntoupa PA, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Arch Toxicol*. 2020;94(5):1443–60. doi: 10.1007/s00204-020-02702-9
5. Chen Z, Hong Z, Wang S, Qiu J, Wang Q, Zeng Y, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical intervention on sperm quality: a systematic review and network meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(10):4253–68. doi: 10.18632/aging.204727
6. Zafar MI, Mills KE, Baird CD, Jiang H, Li H. Effectiveness of nutritional therapies in male factor infertility treatment: A systematic review and network meta-analysis. *Drugs*. 2023;83(6):531–46. doi: 10.1007/s40265-023-01853-0
7. Barbonetti A, Tienforti D, Castellini C, Giulio FD, Muselli M, Pizzocaro A, et al. Effect of antioxidants on semen parameters in men with oligo-astheno-teratozoospermia: a network meta-analysis. *Andrology*. 2024;12(3):538–52. doi:

10.1111/andr.13498

8. Kazemi M, Kim JY, C. Wan C, Xiong JD, Michalak J, Xavier IB, et al. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39471 women. *Hum Reprod Update*. 2022;28(6): 910–55. doi: 10.1093/humupd/dmac023

9. Uddin SMN, Haque M, Barek MA, Chowdhury MNU, Das A, Uddin MG, et al. Analysis of serum calcium, sodium, potassium, zinc, and iron in patients with pre-eclampsia in Bangladesh: A case-control study. *Health Sci Rep*. 2023;6(2). doi: 10.1002/hsr2.1097. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9895321/pdf/HSR2-6-e1097.pdf> (date of access: 2025 May 22)

10. Mandić-Marčović V, Dobrijević Z, Robajac D, Miljuš G, Šunderić M, Penezić A, et al. Biochemical markers in the prediction of pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(8):1250. doi: 10.3390/medicina60081250

11. Mazurek D, Łoźna K, Bronkowska M. The concentration of selected elements in the placenta according to selected sociodemographic factors and their effect on birth mass and birth length of newborns. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126425

12. World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030466> (date of access: 2025 May 19)

13. Atazadegan MA, Heidari-Beni M, Riahi R, Kelishadi R. Association of selenium, zinc and copper concentrations during pregnancy with birth weight: a systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;69. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126903

14. Cheng Q, Gao L. Maternal serum zinc concentration and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(24):4644–52. doi: 10.1080/14767058.2020.1860930

15. Li X, Zhao J. The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(13):2140–5. doi: 10.1080/14767058.2019.1659769

16. Zeng Q, Tan B, Han F, Huang X, Huang J, Wei Y, et al. Association of solute carrier family 30 A8 zinc transporter gene variations with gestational diabetes mellitus risk in a Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: 10.3389/fendo.2023.1159714

17. Fan J, Zhang T, Yu Y, Zhang B. Is serum zinc status related to gestational diabetes mellitus? A meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2021;17(4):e13239. doi: 10.1111/mcn.13239

18. Jin S, Hu C, Zheng Y. Maternal serum zinc level is associated with risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis.

Front Public Health. 2022;10. doi: 10.3389/fpubh.2022.968045

19. Tesfa E, Nibret E, Munshea A. Maternal serum zinc level and pre-eclampsia risk in African women: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(12):4564–71. doi: 10.1007/s12011-021-02611-7

20. Rouhani P, Rezaei Kelishadi M, Saneei P. Effect of zinc supplementation on mortality in under 5-year children: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2022;61(1):37–54. doi: 10.1007/s00394-021-02604-1

21. Lassi ZS, Kurji J, Oliveira CSD, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the promotion of growth and prevention of infections in infants less than six months of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4). doi: 10.1002/14651858.CD010205.pub2

22. Monfared V, Salehian A, Nikniaz Z, Ebrahimpour-Koujan S, Faghfoori Z. The effect of zinc supplementation on anthropometric measurements in healthy children over two years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):414. doi: 10.1186/s12887-023-04249-x

23. Eccles R. Common cold. *Front Allergy*. 2023;4. doi: 10.3389/falgy.2023.1224988. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10324571/pdf/falgy-04-1224988.pdf> (date of access: 2025 June 4)

24. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc supplementation reduces common cold duration among healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials with micronutrients supplementation. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):86–99. doi: 10.4269/ajtmh.19-0718

25. Konorev MR, Prokoshina NR, Sobolenko TM. The Role of Vitamin C in Adjuvant Therapy for Viral Upper Respiratory Tract Infections and COVID-19: Realities and Prospects. Part 1. *Vestnik farmatsii*. 2023;(1):79–90. doi: 10.52540/2074-9457.2023.1.79. (In Russ.)

26. Nault D, Machingo TA, Shipper AG, Antipora DA, Hamel C, Nourouzpour S, et al. Zinc for prevention and treatment of the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;5(5). doi: 10.1002/14651858.CD014914.pub2

27. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr*. 2022;127(2):214–32. doi: 10.1017/S0007114521000738

28. Ivanova ID, Pal A, Simonelli I, Atanasova B, Ventriglia M, Rongioletti M, et al. Evaluation of zinc, copper, and Cu:Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;71. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.126944

29. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*. 2019;10(4):696–710. doi: 10.1093/advances/nmz013

30. Gouda AS, Abdelruhman FG, Elben-dary RN, Alharbi FA, Alhamrani SQ, Megarbane B. A comprehensive insight into the role of zinc deficiency in the renin-angiotensin and kinin-kallikrein system dysfunctions in COVID-19 patients. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(6):3540–7. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.03.027
31. Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, et al. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Front Nutr.* 2024. doi: 10.3389/fnut.2024.1385591
32. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):70. doi: 10.1186/s40001-022-00694-z
33. Beran A, Mhanna M, Srour O, Ayesh H, Stewart JM, Hjouj M, et al. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;48:167–77. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.12.033
34. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Martinez JPD, et al. Prophylaxis against COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2021;373. doi: 10.1136/bmj.n949
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251–61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
36. Mozaffar B, Ardavani A, Muzafar H, I. Idris I. The effectiveness of zinc supplementation in taste disorder treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr Metab.* 2023. doi: 10.1155/2023/6711071
37. Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Hassan MH, Rashad A, Khodeary A, Aref ZF, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: possible role of zinc. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4101–8. doi: 10.1007/s12011-020-02546-5
38. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):476. doi: 10.3390/ijms19020476
39. Mendes Garrido Abregú F, Caniffi C, Arranz CT, Tomat AL. Impact of zinc deficiency during prenatal and/or postnatal life on cardiovascular and metabolic diseases: experimental and clinical evidence. *Adv Nutr.* 2022;13(3):833–45. doi: 10.1093/advances/nmac012
40. Manik KA, Joice PPS, Jagadal IA, TK J, Samundeeswari V, Madompoyil B, et al. The role of Lp-PLA2 as a mediator between serum magnesium and zinc levels and cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Cureus.* 2024;16(10). doi: 10.7759/cureus.72107
41. Nazari M, Ashtary-Larky D, Nikbaf-Shandiz M, Goudarzi K, Bagheri R, Dolatshahi S, et al. Zinc supplementation and cardiovascular disease risk factors: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;79. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127244
42. Pompano LM, Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2021;12(1):141–60. doi: 10.1093/advances/nmaa087
43. Nazari M, Nikbaf-Shandiz M, Pashayee-Khamene F, Bagheri R, Goudarzi K, Hosseinnia NV, et al. Zinc supplementation in individuals with prediabetes and type 2 diabetes: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2024;202(7):2966–90. doi: 10.1007/s12011-023-03895-7
44. Gu K, Xiang W, Zhang Y, Sun K, Jiang X. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2019;58(8):2971–82. doi: 10.1007/s00394-018-1876-x
45. Cao L, Liang S, Yu X, Guan B, Yang Q, Ming WK, et al. Change in mineral status after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2023;33(12):3907–31. doi: 10.1007/s11695-023-06888-6
46. Zou P, Du Y, Yang C, Cao Y. Trace element zinc and skin disorders. *Front Med (Lausanne).* 2023;9. doi: 10.3389/fmed.2022.1093868
47. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(5):2455–8. doi: 10.1080/09546634.2022.2062282
48. Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14252. doi: 10.1111/dth.14252
49. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, Khumalo NP. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1042–50. doi: 10.1111/jdv.15524
50. Juste Contin Gomes M, Stampini Duarte Martino H, Tako E. Effects of iron and zinc biofortified foods on gut microbiota *in vivo* (*Gallus gallus*): a systematic review. *Nutrients.* 2021;13(1):189. doi: 10.3390/nu13010189

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра общей и клинической фармакологии

с курсом ФПК и ПК,

тел. раб.: 8 (0212) 58 13 87,

Конорев М. Р.

Поступила 06.06.2025 г.

Н. С. Голяк, В. М. Царенков, О. А. Сушинская, О. Г. Сечко, С. С. Мальчёнкова

ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ мРНК

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье описывается структура естественной эукариотической и синтетической мРНК, влияние модификации составных частей синтетической мРНК на иммуногенность, повышение стабильности и эффективности трансляции. Представлены ключевые открытия и достижения, способствующие появлению мРНК-вакцин как лекарственных препаратов. Описаны этапы производства мРНК вакцин, а также структура липидных наночастиц, как единственно одобренная для клинического использования система доставки мРНК. Представлена краткая характеристика двух первых одобренных мРНК вакцин для профилактики COVID-19: Comirnaty® и Spikevax®. Показано, что обе вакцины имеют оптимизированную структуру мРНК и кодируют S-белок mit, содержащий две мутации K986P и V987P (P2 S, которые гарантируют, что S-белок остается в антигенно оптимальной конформации до слияния. Обе вакцины доставляются в клетки с помощью липидных наночастиц, состоящих из 50% в молярном соотношении ионизированных липидов, 38,5% холестерина, 10% дистеарилфосфотидилхолина и 1,5% пэгиллизованного липида. Производители используют разные ионизированные и пегиллированные липиды. Обе вакцины представляют собой стерильную белую дисперсию, но состав вспомогательных веществ отличается. Одобренные мРНК-вакцины требуют хранения при низких (-20 °C) Spikevax® или сверхнизких температурах (-70 °C) Comirnaty®. В качестве криопротектора используется сахароза. Описаны данные по безопасности применения зарегистрированных вакцин для профилактики COVID-19. Основными нежелательными реакциями являются спайкопатия, неврологические нарушения, возникновение аутоиммунных заболеваний. Показаны перспективы повышения стабильности мРНК вакцин за счет лиофилизации и получения кольцевых мРНК.

Ключевые слова: мРНК, вакцины, структура мРНК, липидные наночастицы (ЛНЧ), катионные липиды, ионизированные липиды, пегиллированные липиды, лиофилизированные мРНК-вакцины, самоамплифицирующиеся мРНК-вакцины, кольцевые мРНК-вакцины, безопасность, эффективность.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация эффективно снижает заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вакцины ежегодно предотвращают от 3,5 до 5 миллионов смертей от таких болезней, как дифтерия, столбняк, коклюш, грипп и корь [1]. Для получения вакцин используют различные технологии. Традиционные вакцины представляют собой живые ослабленные (аттенуированные) или инактивированные патогены [2]. Живые вакцины с ослабленной вирулентностью вызывают опасения по поводу их безопасности, поскольку патогены могут вернуться к диким типам и вызвать заболевание у вакцинированных людей, как это было с пероральной вакциной против полиомиелита. Инактив-

ированные вакцины более выгодны с точки зрения их более высокой термостабильности и безопасности, но иммунный ответ, который они вызывают, более короткий по продолжительности, чем тот, который вызывают аттенуированные вакцины [3]. Субъединичные вакцины содержат один или несколько антигенов инфекционного патогена вместо целого организма, которые стимулируют иммунный ответ. Такие вакцины обеспечивают повышенную безопасность и стабильность, но требуют адъювантов и/или многократных или бустерных доз для вызова сильного иммунного ответа [2]. В последние несколько десятилетий рекомбинантные вирусные векторы стали многообещающими вакцинными платформами, поскольку они могут вызывать мощные антигенспецифические клеточные и гуморальные иммунные ответы

и не требуют дополнительных адъювантов. Они основаны на доставке вирусных антигенов, вставленных в геном вирусного вектора, который сохранил или утратил способность к репликации. Однако они связаны с высокими рисками для здоровья человека, такими как потенциальная интеграция в геном хозяина или постоянная репликация ослабленной вакцины [4]. Все эти опасения и риски не только требуют дополнительных исследований безопасности, но и задерживают клинические испытания, особенно в разгар пандемии. Отсюда возникает потребность в более безопасных, более эффективных, масштабируемых и быстро разрабатываемых вакцинах.

Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) широко изучалась с 1989 года в качестве потенциального терапевтического средства для различных заболеваний [5]. Интерес к мРНК обусловлен ее простым и недорогим производством, временной активностью и естественной деградацией в организме человека, а также преимуществами в плане безопасности по сравнению с ДНК-терапией, поскольку она не интегрируется в геном человека и легко доступна для трансляции в белок в цитоплазме клетки. Соответственно, мРНК исследовалась для иммунотерапии рака, замены или дополнения белка *in vivo*, генной инженерии и генетического перепрограммирования, а также вакцин против инфекционных заболеваний. мРНК-вакцины состоят из одноцепочечной мРНК, кодирующей интересующий антиген. Они могут доставляться в виде голый мРНК или быть заключены в системы доставки для облегчения их проникновения в клетки. Попав в цитоплазму, мРНК транслируется в белок, который затем подвергается посттрансляционным модификациям для получения полностью функционального белка. При экспрессии на поверхности клетки он активирует иммунологические реакции и формирует защитный иммунитет [6].

Цель исследования – рассмотреть достижения в области профилактического применения мРНК-вакцин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы формировались на основе официальных литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed,

специальных медицинских и фармацевтических изданиях, а также в российской базе научных исследований eLibrary.ru по ключевым словам: мРНК, вакцины, структура мРНК; липидные наночастицы; ионизированные липиды; ПЭГирированные липиды, самоамплифицирующиеся мРНК-вакцины, безопасность мРНК вакцин; эффективность мРНК-вакцин. Методы исследования – обзор, сравнение, анализ и обобщение полученных данных. Всего проанализировали 95 источников, в настоящий обзор включено 66 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идея создания мРНК-вакцин основана на естественных процессах, которые происходят в клетках. Генетическая информация о структуре белков закодирована в ДНК. Как изображено на рисунке 1, ДНК эукариот имеет р-промотор – сайт инициации транскрипции, структурные гены, состоящие из кодирующих областей (экзонов, обозначены цифрами 1,2,3,4,5) и некодирующих областей (интронов, обозначены буквами a,b,c,d), т-терминатор – участок остановки транскрипции [7]. Процесс транскрипции начинается со связывания РНК-полимеразы с промотором, далее по принципу комплементарности копируется весь структурный ген с образованием первичной матричной РНК или пре-мРНК. Во время транскрипции, после образования 25–30 нуклеотидов, происходит кэпирование 5'-конца мРНК. После завершения транскрипции происходит полиаденилирование 3'-конца мРНК. Затем происходит образование функциональной, или зрелой мРНК, которая уже не содержит последовательностей, комплементарных интронам ДНК, а в случае альтернативного сплайсинга не содержит последовательностей, комплементарных интронам и некоторым экзонам ДНК. Зрелая мРНК выходит из ядра клетки в цитоплазму, соединяется с рибосомами, и происходит процесс трансляции – образование белка (рисунок 1). Матричная РНК также может называться информационной РНК (иРНК).

Зрелая мРНК состоит из 5 фрагментов: 5'-кэп, 5'-НТО (нетранслируемая область), кодирующая область (открытая рамка считывания), которая содержит информацию о структуре белка, 3'-НТО, поли(А)хвост. Структура мРНК изображена на рисунке 2.

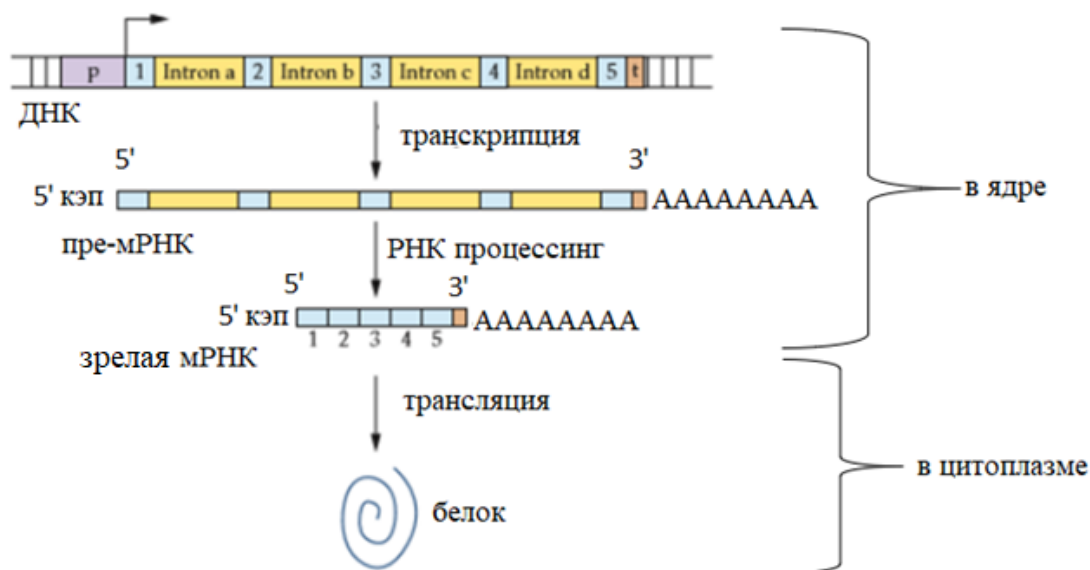


Рисунок 1. – Процесс транскрипции и трансляции в эукариотической клетке



Рисунок 2. – Структура мРНК

Использование мРНК в терапевтических или профилактических целях основано на том, что в кодирующую область мРНК вводится последовательность нуклеотидов, кодирующая желаемый белок. Эта функциональная мРНК доставляется в клетку и является матрицей для синтеза необходимого белка, который оказывает или терапевтическое, или профилактическое действие. Например, белок действует как антиген: его обнаруживает иммунная система организма, и формируется иммунный ответ. Однако от идеи до реализации ее в виде вакцины, одобренной для использования у людей, прошло несколько десятилетий. Этот длительный путь объясняется многочисленными препятствиями. Во-первых, проникновение мРНК в клетки путем пассивной диффузии затруднено из-за высокой молекулярной массы 10^4 - 10^6 Да и высокой плотности отрицательного заряда мРНК. Во-вторых, мРНК характеризуется низкой стабильностью, в организме происходит деградация

мРНК ферментами: 5'-эксонуклеазами, 3'-эксонуклеазами и эндонуклеазами. В-третьих, при распознавании чужеродной мРНК, срабатывает система врожденного иммунитета, которая обеспечивает выработку цитокинов, в результате возникает цитокиновый шторм, который может привести даже к летальному исходу. Все эти явления должны быть учтены при разработке мРНК-вакцины.

В таблице 1 приведена хронология некоторых открытий и достижений, которые сыграли определенную роль в разработке вакцин на основе мРНК.

Структура синтетической мРНК-вакцины

Обычные нереплицирующиеся вакцины на основе мРНК кодируют желаемый антиген для иммуногенной реакции и содержат 5 участков, как и мРНК эукариотической клетки: 5'-кэп, 5'-НТО, кодирующую область, 3'-НТО и поли(А)-хвост (рисунок 2).

Таблица 1. – Хронология некоторых ключевых открытий и достижений в разработке технологии лекарственных средств на основе мРНК

Год	Событие	Источ-ник
1984	Получение синтетической мРНК <i>in vitro</i> . P. Krieg и D. Melton впервые описали метод синтеза микрограммовых количеств эукариотических мРНК путем транскрипции <i>in vitro</i> кДНК и показали, что полученная синтетическая РНК эффективно функционирует как мРНК после инъекции в цитоплазму ооцитов лягушки.	[8]
1989	Осуществление трансфекции мРНК с помощью катионных липидов. R. Malone с соавторами получили липосомы с использованием N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмоний хлорида для трансфекции мРНК люциферазы <i>Photinus pyralis</i> , синтезированной <i>in vitro</i> , в мышинные клетки и показали, что люцифераза проявляет активность. Также авторы продемонстрировали роль 5'-кэп, 5'-НТО и 3'-НТО областей синтезированной мРНК на эффективность трансляции: кэпированная мРНК с 5'-НТО и 3'-НТО бета-глобина продуцировала в 1000 раз больше белка люциферазы, чем мРНК, лишенные этих элементов.	[5]
1993	Открытие того, что мРНК индуцирует клеточный иммунитет. F. Martinon с соавторами иммунизировали мышей липосомами, содержащими мРНК, кодирующую нуклеопротеин вируса гриппа. Эта процедура вызывала индукцию противогриппозных цитотоксических Т-лимфоцитов.	[9]
1995	Открытие того, что мРНК индуцирует гуморальный иммунитет. R. Congy с соавторами сконструировали транскрипты мРНК, кодирующие человеческий карциноэмбриональный антиген (КЭА), которые были кэпированы, полиаденилированы и стабилизированы человеческим β -глобином 5'-НТО и 3'-НТО. Семь мышей получали 50 мкг транскриптов мРНК, кодирующих КЭА, дважды в неделю в течение 5 недель путем внутримышечной инъекции с последующим заражением опухолевыми клетками, экспрессирующими КЭА. Пять из семи мышей, иммунизированных мРНК, продемонстрировали антитела к КЭА через 3 недели после заражения опухолью, тогда как у контрольных мышей не было никаких признаков реакции антител.	[10]
2002	Первое клиническое исследование дендритных клеток, трансфицированных <i>ex vivo</i> мРНК против рака. A. Heiser с соавторами вводили мРНК, кодирующую простат-специфический антиген (ПСА), в аутологичные дендритные клетки (ДК). Возрастающие дозы ДК, трансфицированных мРНК ПСА, вводили 13 субъектам с метастатическим раком предстательной железы. Была доказана безопасность такой вакцины и индукция иммунитета.	[11]
2005	Демонстрация того, что нуклеозидмодифицированные РНК являются не иммуногенными. K. Karikó с коллегами показали, что сигналы РНК передаются через человеческие Toll-подобные рецепторы (TLR): TLR3, TLR7 и TLR8, но включение модифицированных нуклеозидов m5C, m6A, m5U, s2U или псевдоуридина снижает активность. ДК, подвергшиеся воздействию такой модифицированной РНК, экспрессируют значительно меньше цитокинов и маркеров активации, чем те, которые были обработаны немодифицированной РНК. ДК и клетки, экспрессирующие TLR, активно активируются бактериальной и митохондриальной РНК, но не общей РНК млекопитающих, которая в избытке содержится в модифицированных нуклеозидах. Модификация нуклеозидов подавляет потенциал РНК для активации ДК. Поэтому врожденная иммунная система может обнаруживать немодифицированные РНК как средство избирательного реагирования на бактерии или некротическую ткань.	[12]
2008	Доказательство того, что модификация нуклеозидов повышает стабильность РНК и улучшает процесс трансляции. K. Karikó с коллегами обнаружили, что мРНК, содержащие псевдоуридины, обладают более высокой трансляционной способностью, чем немодифицированные мРНК, при тестировании на клетках и лизатах млекопитающих	[13]

Продолжение таблицы 1.

Год	Событие	Источ-ник
	или при внутривенном введении мышам в дозах 0,015–0,15 мг/кг. Даже при более высоких дозах только немодифицированная мРНК была иммуногенной, вызывая высокие уровни интерферона- α в сыворотке. Эти результаты показывают, что модификация нуклеозидов является эффективным подходом для повышения стабильности и трансляционной способности мРНК, одновременно снижая ее иммуногенность <i>in vivo</i> .	
2009	Первое применение прямой инъекции мРНК для лечения рака человека. В. Weide с соавторами вводили внутривенно 21 пациенту с метастатической меланомой стабилизированные протамином мРНК, кодирующие тирозиназу и еще 5 белков. Была показана низкая токсичность и иммунный ответ на введение. Это исследование было зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov под номером #NCT00204607.	[14]
2012	Доказательство того, мРНК-вакцины способны вызвать долгосрочный иммунитет. В. Petsch с коллегами продемонстрировали, что вакцины мРНК вызывают долгосрочный иммунитет к инфекциям вируса гриппа А даже у очень молодых и очень старых мышей и что вакцина остается стабильной при тепловом стрессе. Этот формат вакцины вызывает защиту, зависящую от В- и Т-клеток, и нацелен на несколько антигенов, включая высококонсервативный вирусный нуклеопротеин гриппа.	[15]
2017	Получение персонифицированных мРНК-вакцин. U. Sahin, с соавторами внедрили основанный на РНК полинеоэпитопный подход для мобилизации иммунитета против спектра раковых мутаций. Авторы создали процесс, включающий комплексную идентификацию индивидуальных мутаций, вычислительное прогнозирование неоэпитопов и разработку и производство вакцины, уникальной для каждого пациента и доказали его эффективность на 3 пациентах.	[16]
2020	10 января в сети Интернет была опубликована первая последовательность генома SARS-Cov-2.	[17]
2020	Одобрение для использования у людей двух мРНК-вакцин. Вакцина Spikevax [®] (производитель Moderna) и Comirnaty [®] (производитель Pfizer/BioNTech) в декабре 2020 одобрены FDA для использования у людей для профилактики COVID-19.	[18]
2023	Нобелевская премия по медицине и физиологии вручена Каталин Карико и Дрю Вайсману за исследования по модификации нуклеотидов мРНК, которые позволили создать мРНК-вакцины.	[19]
2023	Разрешены к применению еще две мРНК-вакцины: китайская вакцина AWcorna (производитель Walvax Biotechnology) и индийская HGC019 (производитель Gennova Biopharmaceuticals и HDT Bio Corp).	[20, 21]

5'-конец мРНК содержит фрагмент 7-метилгуанозина (m7G), за которым следует трифосфатный мостик к первому нуклеотиду (m7GpppN). m7GpppN называется 5'-кэпом, который является защитной структурой, защищающей РНК от расщепления экзонуклеазой, регулирует сплайсинг первичной мРНК и иницирует трансляцию мРНК и экспорт мРНК в цитоплазму [22]. 5'-кэп также необходим для распознавания чужеродной мРНК или экзогенной мРНК от собственной мРНК или эндогенной мРНК врож-

денной иммунной системой [23]. мРНК можно модифицировать для повышения ее эффективности и стабильности путем введения множества посттранскрипционных модификаций. Некоторые из них включают 2'-О-метилирование в положении 2'-рибозного кольца в первом нуклеotide (Cap 1, m7GpppN1m) и втором нуклеotide (Cap 2, m7GpppN1mN2m). Эти модификации в структуре 5'-кэпа не только повышают эффективность трансляции мРНК, но и останавливают активацию эндосомальных и цитозольных рецепто-

Таблица 2. – Аналоги, которые могут быть использованы для кэпирования

Аналог кэп	Описание	Преимущества	Недостатки
Первое поколение: метил7гуанозин Кэп (Кэп 0) Эффективность кэпирования 40%.	Самая базовая форма аналогов кэпа, характеризующаяся структурой 7-метилгуанозина (m7G).	Фундаментальная защита и улучшение трансляции мРНК.	мРНК имеет ограниченную стабильность и подвержена деградации РНКазой.
Второе поколение: антиреверсивный аналог кэпа (ARCA) Эффективность кэпирования 80%.	Улучшенная версия кэпа m7G с функциями, препятствующими обратной ориентации, обеспечивающая правильное присоединение к 5'-концу мРНК.	Лучшая стабильность и эффективность перевода по сравнению с первым поколением.	Потенциал для дальнейшего улучшения.
Третье поколение: CleanCap® Эффективность кэпирования до 99,5%.	Последнее поколение аналогов колпачков, использующих передовые методы синтеза для более эффективной и чистой структуры колпачка.	Повышение эффективности и стабильности трансляции, что приводит к сокращению образования побочных продуктов.	Рост затрат и усложнение производственных процессов.

ров, включая RIG-I и MDA5, которые действуют как защитные механизмы против вирусной мРНК [23, 24]. Следовательно, 2'-О-метилование структуры 5'-кэпа является крайне желательным свойством для увеличения и усиления продукции белка из мРНК после ее транскрипции и для блокирования любых нежелательных иммунных реакций со стороны иммунной системы хозяина на антигенную мРНК IVT (*in vitro* транскрибированная). Так как наличие 5'-кэп структуры значимо для эффективности мРНК-вакцин, в таблице 2 приведены подходы, которые могут быть использованы для создания 5'-кэп мРНК-вакцин.

Для добавления 5'-кэпа к молекулам мРНК используются два основных метода, которые могут повысить стабильность мРНК, эффективность трансляции и снизить иммуногенность. Первый подход включает двухэтапную мультиферментную реакцию, где отдельные кэпирующие ферменты обрабатывают некэпированную мРНК IVT [22]. Несмотря на эффективность, этот метод является трудоемким, занимает много времени и может привести к переменной эффективности кэпирования. Второй и более продвинутый подход представляет собой метод ко-транскрипции с использованием технологии CleanCap AG в сочетании с РНК-полимеразой T7 [25]. Этот метод включает структуру кэпа во время синтеза мРНК, устраняя необходимость в каких-либо дополнительных фер-

ментативных этапах. Технология CleanCap AG достигает замечательной эффективности, производя мРНК после реакций IVT с концентрациями до 5 мг/мл и высокой долей (94%) желаемой структуры кэпа 1, что имеет решающее значение для повышенной стабильности и трансляционной активности.

5'- и 3'-НТО

Хотя НТО не транслируются в желаемый антиген или белок, они участвуют в регуляции экспрессии мРНК. Эти НТО содержат регуляторные последовательности, которые связаны со стабильностью мРНК и эффективной и правильной трансляцией мРНК. Они также помогают в распознавании мРНК рибосомами и помогают в посттранскрипционной модификации мРНК [26]. Трансляцию мРНК и ее период полураспада можно улучшить путем включения цис-регуляторных последовательностей в НТО. Кроме того, включение естественных последовательностей, таких как полученные из альфа- и бета-глобинов, широко использовалось для разработки конструкций мРНК для вакцин [27, 28]. С. Zeng и др. спроектировали *de novo* последовательности 5'-НТО на основе содержания гуанина-цитозина (GC) и его (GC) длины для разработки мРНК-вакцин [29].

Открытая рамка считывания (ОРС)
ОРС является критическим фактором

иммуногенности и трансляционной эффективности вакцин мРНК. Кодированная последовательность для целевого антигена тщательно оптимизирована для облегчения сворачивания белка и регуляции эффективности трансляции, при этом оптимизация кодонов играет ключевую роль. Этот процесс вводит функциональные пептиды и обеспечивает совместимость с человеческим трансляционным аппаратом, улучшая синтез белка. Для защиты мРНК от деградации экзонуклеазой увеличивают содержание гуанина и цитозина (GC) и избегают включения редких кодонов в ORC [30].

К. Karikó и D. Weissman показали, что модификация нуклеотидов позволяет избежать распознавания мРНК врожденной иммунной системой, тем самым уменьшив нежелательные иммунные реакции [31]. К. Karikó с соавт. обнаружили, что мРНК, содержащие псевдоуридины, обладают более высокой трансляционной способностью, чем немодифицированные мРНК [13]. В. R. Anderson с соавт. доказали, что усиленная трансляция мРНК, содержащая псевдоуридин, по сравнению с мРНК, содержащей уридин, опосредована сниженной активацией РНК-зависимой протеинкиназы [32].

О. Andries с соавт. продемонстрировали, что мРНК, содержащие модификацию N¹-метилпсевдоуридина (m1Ψ) отдельно и в сочетании с модификацией 5-метилцитидином (m5C), превзошли платформу мРНК, модифицированную только псевдоуридином (Ψ). При этом дважды модифицированные мРНК обеспечили примерно в 44 раза более высокую, а одиночно модифицированные мРНК – в 13 раз более высокую экспрессию репортерного гена при трансфекции в клеточные линии [33]. Авторы также продемонстрировали, что (m5C/) m1Ψ-модифицированная мРНК привела к снижению внутриклеточной врожденной иммуногенности при трансфекции *in vitro* [33].

Модифицированные нуклеотиды могут быть включены во время транскрипции *in vitro* (IVT) для повышения функциональности мРНК. Эти модификации помогают мРНК IVT избежать обнаружения врожденной иммунной системой, тем самым снижая риск неблагоприятных иммунных реакций. Кроме того, они повышают эффективность трансляции мРНК,

обеспечивая более эффективное производство желаемого антигена [34].

Поли(А)-хвост

IVT мРНК имеет полиаденилированную часть на своем 3'-конце, которая известна как поли(А)-хвост. Этот полиаденилированный хвост необходим для определения продолжительности жизни мРНК. Поли(А)-хвосты молекул мРНК, встречающихся в природе в клетках млекопитающих, имеют большую длину, приблизительно 250 нуклеотидов (нт), которая постепенно укорачивается на протяжении всей продолжительности жизни мРНК в цитозоле [35]. Поскольку размер хвоста влияет на деградацию мРНК, включение поли(А)-хвостов желательно при производстве мРНК-вакцин с более длительным периодом полураспада. Добавление приблизительно 100 нт к поли(А)-хвосту может привести к производству мРНК с желаемым продлением деградации [36].

Для синтеза поли(А)-хвостов *in vitro* можно использовать две основные стратегии. Одна из них использует ферменты, такие как поли(А) полимеразы, для синтеза поли(А)-хвостов после завершения транскрипции мРНК, а другая использует ко-транскрипционный синтез, где последовательность поли(А), которая уже присутствует на плазмидной ДНК, напрямую транскрибируется [37].

Производство мРНК-вакцин

Производство мРНК-вакцины состоит из следующих этапов (рисунок 3) [38]:

1) Секвенирование генома патогена, разработка последовательности для целевого антигена и клонирование этой последовательности в плазмидную ДНК после промотора бактериофага.

2) Транскрибирование плазмидной ДНК в мРНК с помощью РНК-полимераз бактериофагов *in vitro*.

3) Очистка транскриптов мРНК с помощью различных видов хроматографии для удаления загрязнений и реагентов.

4) Смешивание очищенной мРНК с липидами в микрофлюидном смесителе для образования липидных наночастиц. Быстрое смешивание заставляет липиды мгновенно инкапсулировать мРНК и осаждаться в виде самоорганизующихся наночастиц.

5) Диализ или фильтрация дисперсии наночастиц для удаления неводных рас-



Рисунок 3. – Схема производства мРНК-вакцины

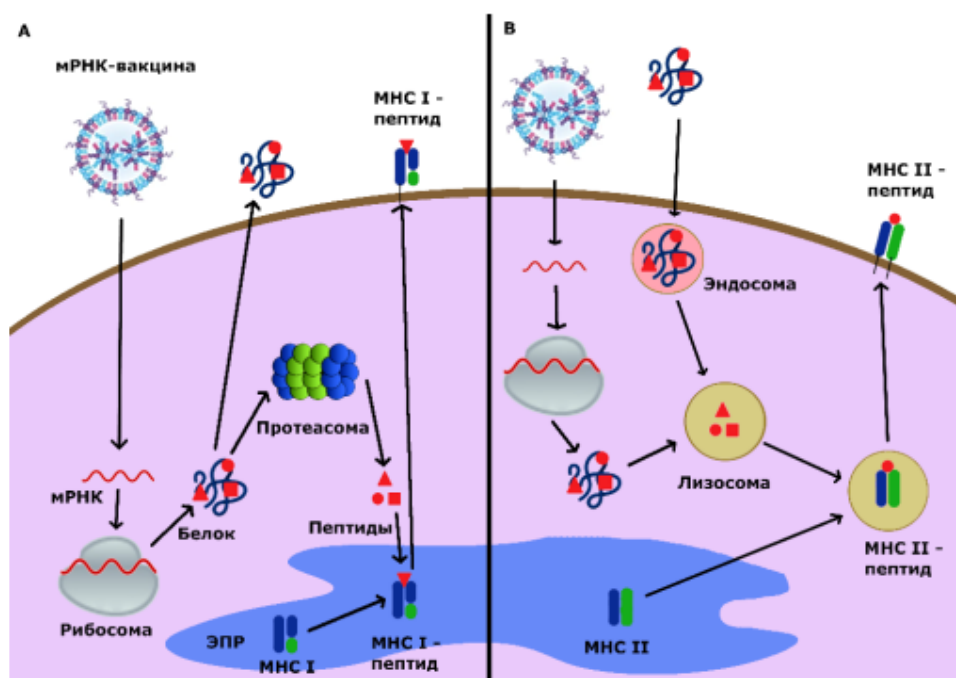
творителей и любой неинкапсулированной мРНК.

б) Хранение очищенных ЛНП во флаконах и использование для вакцинации.

Фармакологический механизм адаптивного иммунного ответа, индуцируемого мРНК-вакцинами

ЛНЧ с мРНК проникают в клетку, где происходит трансляция мРНК рибосомами клетки-хозяина в желаемый антиген-

ный белок (рисунок 4). Синтезированный антигенный белок может реализоваться несколькими путями. В первом случае он поступает в протеасому, где подвергается процессингу и расщепляется на пептиды – антигенные эпитопы. Эти эпитопы переносятся в просвет эндоплазматического ретикулума с помощью транспортных белков ТАР (transporter associated with antigen processing), где связываются с образующимися молекулами МНС I клас-



А – клетки мышц; Б – антигенпрезентирующие клетки
Рисунок 4. – мРНК-вакцинация и презентация антигена

са. Образовавшийся комплекс в составе везикулы направляется к плазматической мембране клетки и экспонируется на поверхности клетки, где распознается рецепторами CD8+Т-лимфоцитов, что приводит к стимуляции специфического цитотоксического клеточного ответа. Во втором случае синтезированный белок может попасть в лизосомы, где антиген расщепляется на пептидные фрагменты под действием кислых протеаз. Лизосома сливается с везикулой, которая несет молекулу МНС II класса. Внутри этой структуры образуется комплекс эпитопа с МНС II. Комплекс транспортируется к мембране клетки и выносится на поверхность, где распознается рецепторами CD4+Т-лимфоцитов. В третьем случае белок может секретироваться из клетки и, встречаясь с В-лимфоцитом, активировать гуморальный иммунный ответ, т. е. синтез антител [39].

Липидные наночастицы

Хотя голая мРНК, липосомы и полиплексы показали клиническую эффективность у людей, ЛНЧ для вакцин мРНК являются единственной системой доставки лекарственных средств, которая продемонстрировала клиническую эффективность и была одобрена для использования человеком. Клиническая эффективность ЛНЧ была впервые продемонстрирована, когда лекарственный препарат Onpattro® (патисиран) был одобрен FDA США для лечения наследственного транстретин-опосредованного амилоидоза в 2018 году [40]. Вакцины мРНК COVID-19 против SARS-CoV-2, разработанные Moderna и Pfizer/BioNTech, используют ЛНЧ для доставки мРНК в организм [40]. Формулы ЛНЧ являются наиболее успешным, эффективным и безопасным методом доставки вакцин мРНК для иммунизации людей. ЛНЧ предлагают многочисленные преимущества для доставки мРНК к месту действия, включая простоту получения и масштабирования, высокоэффективную способность трансфекции, низкий профиль токсичности, модульность, компактность с различными типами и размерами нуклеиновых кислот, защиту мРНК от внутренней деградации и увеличение периода полураспада мРНК-вакцин [41].

Роль ЛНЧ можно разбить на 3 этапа:

1) связывание, конденсация и инкапсуляция молекул мРНК;

2) защита мРНК от рибонуклеаз, присутствующих в организме и окружающей среде;

3) помощь в проникновении в антиген-презентирующие клетки (АПК), пересечении липидной мембраны и достижении цитоплазмы, где может происходить трансляция белка для содействия презентации антигена и формирование иммунного ответа. Обычно ЛНЧ, содержащие мРНК, попадают в АПК, такие как дендритные клетки, посредством эндоцитоза оказываются захваченными внутри эндосомальной везикулы. В отличие от экзогенных антигенов, ЛНЧ-мРНК необходимо покинуть эндосому, чтобы высвободить мРНК в цитоплазму и способствовать трансляции через рибосомы. Когда рН в эндосоме снижается ниже рКа ионизируемых липидов ЛНЧ, эти липиды приобретают положительный заряд и взаимодействуют с анионными липидами в эндосомальной мембране. Пара катионных и анионных липидов принимает форму, известную как пористая гексагональная фаза, которая разрушает эндосому и облегчает высвобождение мРНК в цитоплазму (рисунок 5).

В большинстве случаев молекулы мРНК захватываются в ЛНЧ путем смешивания водной фазы, содержащей мРНК, с этанольной фазой, содержащей липиды, с помощью микрофлюидного смешительного устройства. Органическая фаза обычно состоит из 4 различных типов липидов: ионизированного катионного липида, вспомогательного фосфолипида, холестерина и пегилированного липида в молярном соотношении 50 : 10 : 38,5 : 1,5. Ионизированный катионный липид положительно заряжен при низком рН, что позволяет образовывать комплексы с отрицательно заряженной мРНК, и нейтрален при физиологическом рН, снижая, таким образом, потенциальные цитотоксические эффекты. Выбор ионизируемого липида в составе ЛНЧ играет ключевую роль, так как именно ионизируемый липид влияет на эффективность доставки и экспрессии выбранного антигена, а также на эффективность и переносимость ЛНЧ. Было обнаружено, что ЛНЧ, связанные с ионизируемым катионным аминокислотным липидом, содержащим этаноламинный линкер и кислоточувствительный гидрофобный хвост, вызывают самую высокую экспрессию иммуногена и самые сильные гуморальные и клеточные ответы

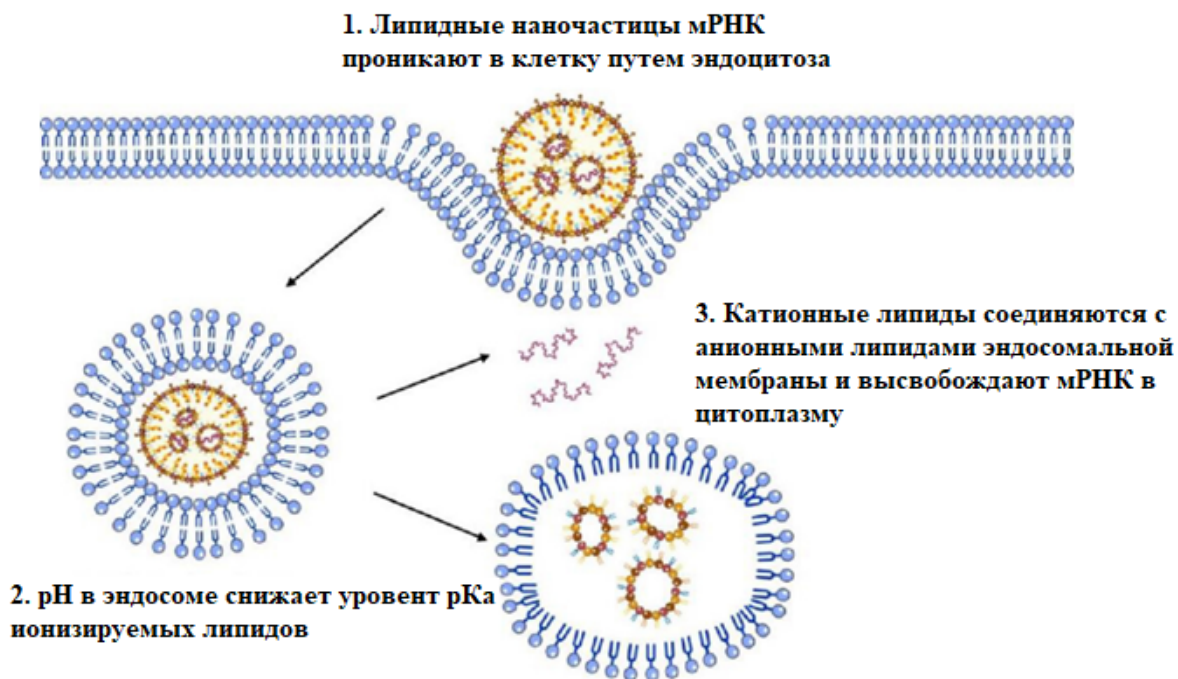
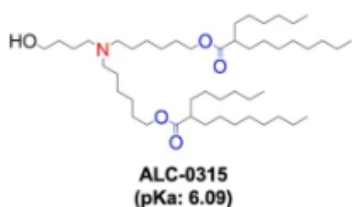


Рисунок 5. – Механизм проникновения липидных наночастиц мРНК в клетку и эндосомального выхода мРНК

[42]. Кроме того, ионизируемые липиды с биоразлагаемыми свойствами и pKa между 6,2 и 6,8 подходят для внутримышечного введения, обеспечения высокой экспрессии антигена, снижения иммуногенности, что в совокупности улучшает переносимость липидных наночастиц.

Множество соединений было протестировано в разных исследованиях, поэтому опишем лишь ионизированные липиды, которые были использованы для получения ЛНЧ в одобренных вакцинах для профилактики COVID-19 (рисунок 6) [43].

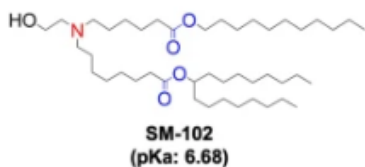


Ионизированный липид вакцины Pfizer

((4-гидроксибутил)азанидил)бис(гексан-6,1-диил)бис(2-гексилдеканоат)

C₄₈H₉₅NO₅

Молекулярная масса 766,290 г/моль



Ионизированный липид вакцины Moderna

(гептадекан-9-ил 8 — ((2-гидроксиэтил) (6-оксо-6- (ундецилокси) гексил) амино) октаноат)

C₄₄H₈₇NO₅

Молекулярная масса 710,182 г/моль

Содержание липидов в ЛНЧ (%)

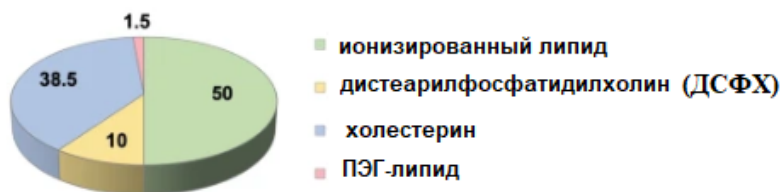


Рисунок 6. – Формулы ионизированных липидов в одобренных вакцинах и соотношение липидов в ЛНЧ

Как видно на рисунке 6, липидные наночастицы, состоят из 50% в молярном соотношении ионизированных липидов, 38,5% холестерина, 10% дистеарилфосфотидилхолина и 1,5% пегилированного липида. ДСФХ обеспечивает стабильную двухслойную структуру липидной наночастицы. Холестерин включен в состав для заполнения пробелов между липидами, поддержания двухслойной структуры и обеспечения подвижности липидных компонентов. Основная функция пегилированного липида заключается в формировании защитного гидрофильного слоя, который стабилизирует ЛНЧ, что обеспечивает

устойчивость во время хранения и снижает опсонизацию сывороточными белками и ретикулоэндотелиальной системой. Поскольку высокое содержание ПЭГлипида может снизить поглощение ЛНЧ клеткой и взаимодействие с эндосомальной мембраной, количественное содержание ПЭГлипида контролируется.

Из-за пандемии COVID-19 исследования в области разработки мРНК-вакцин продвигались очень быстро, и две вакцины были одобрены для использования. В таблице 3 описана краткая характеристика одобренных мРНК-вакцин для профилактики COVID-19 [44, 45].

Таблица 3. – Краткая характеристика мРНК-вакцин для профилактики COVID-19

Производитель	Pfizer/BioNTech	Moderna
Торговое наименование	Comirnaty®	Spikevax®
Лекарственная форма и путь введения	Суспензия (дисперсия) для внутримышечного введения	Суспензия (дисперсия) для внутримышечного введения
Название действующего вещества	Тозинамеран, BNT162b2	Эласомеран, mRNA-1273
Структура действующего вещества	Одноцепочечная мРНК длиной 4284 нуклеотида с 5'-колпачком, полученная путем транскрипции <i>in vitro</i> с матриц ДНК, кодирующих белок вирусного шипа S SARS-CoV-2 (рисунок 7)	Одноцепочечная мРНК длиной 4284 нуклеотида с 5'-колпачком, полученная путем транскрипции <i>in vitro</i> с матриц ДНК, кодирующих белок вирусного шипа S SARS-CoV-2
Состав ЛНЧ: 1. ионизируемый липид 2. вспомогательный фосфолипид 3. вспомогательный липид 4. ПЭГлипид	ALC-0315 дистеарилфосфотидилхолин (ДСФХ) холестерин ALC-0159	SM-102 дистеарилфосфотидилхолин (ДСФХ) холестерин 1,2-димиристоилглицеро-3-метоксиполиэтиленгликоль-2000 (PEG2000-DMG)
Другие вспомогательные вещества	Калия хлорид, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, динатрий фосфат дигидрат, сахароза, вода для инъекций	Трометамол, трометамола гидрохлорид, уксусная кислота, натрия ацетат тригидрат, сахароза, вода для инъекций
Температура хранения	-70 °С (хранить 9 месяцев в морозильной камере при температуре от -90 °С до -60 °С)	-20 °С (хранить 9 месяцев при температуре от -50 °С до -15 °С)
Внешний вид	Белая или беловатая дисперсия рН 6,9–7,9	Белая или беловатая дисперсия рН 7,0–8,0
Способ введения и частота	Вводится внутримышечно, 2 дозы с интервалом 3 недели	Вводится внутримышечно, 2 дозы с интервалом 1 месяц

На рисунке 7 представлена структура мРНК-вакцины Comirnaty®. Она включает оптимальный 5'-кэп, 5'-НТО (3–54

нуклеотиды), сигнальную область (5с) (55–102 нуклеотиды), область, кодирующую S-белок mut (103–3879 нуклеотиды),

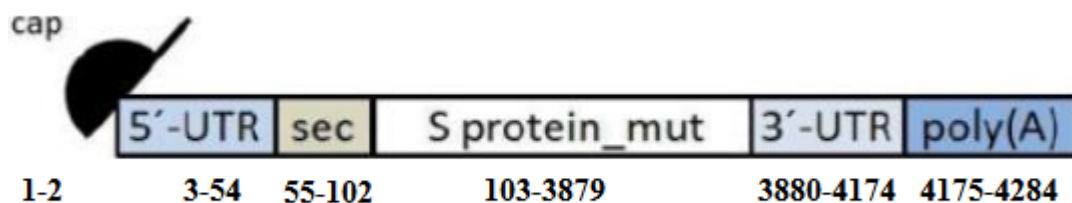


Рисунок 7. – Структура мРНК-вакцины Comirnaty®

3'-НТО (3880–4174 нуклеотиды) и поли(А)-хвост (последние 110 нуклеотидов). ОРС включает S-белок mut – последовательность S-белка, содержащая две мутации K986P и V987P (P2 S). Это означает, что в положении 986 и 987 S-белка образуется два пролина. Эти две мутации гарантируют, что S-белок остается в антигенно оптимальной конформации до слияния. Уридин заменен на метилпсевдоуридин [44].

В структуре мРНК-вакцины Spikevax® также используется оптимизация кодонов ОРС с мутацией K986P и V987P (P2 S) и замена уридина на метилпсевдоуридин [45].

На конец 2023 года было разрешено к применению еще две мРНК-вакцины для профилактики COVID-19. Это китайская

вакцина AWcorna от Walvax Biotechnology и индийская HGC019 от Gennova Biopharmaceuticals и HDT Bio Corp. В отличие от первых двух вакцин, вакцина AWcorna кодирует в себе последовательность RBD белка S коронавируса, а вакцина HGC019 представляет собой самореплицирующуюся мРНК [20, 21].

Безопасность мРНК-вакцин

Несмотря на большое количество научных публикаций, касающихся эффективности использования мРНК-вакцин, вопрос их безопасности остается открытым. На сегодняшний день выделяют несколько патогенетических механизмов возникновения всех нежелательных реакций, связанных с вакцинацией мРНК-вакцинами (таблица 4).

Таблица 4. – Патогенетические механизмы возникновения нежелательных реакций при использовании мРНК-вакцин

Фактор	Механизм
«Спайкопатия»	Прямая токсичность S-белка, экспрессия которого индуцируется вакцинами.
Технология производства	Химическая токсичность липидных наночастиц, которые используются в технологии производства мРНК-вакцин и для их доставки.
Иммунный ответ	Разрушительные эффекты иммунного ответа на S-белок.

Одной из основных теорий возникновения нежелательных реакций на современные вакцины является «спайкопатия» [46]. Спайкопатия – это патогенетический эффект от действия S-белка (шипа) коронавируса, причем данный белок может быть патогенным как из вируса, так и из мРНК-вакцины [47]. Чаще всего спайкопатия проявляется в виде повреждения тканей, воспаления и тромбообразования, что оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются миокардиты, кардиомиопатии, перикардиты и гипертония, что связано со взаимодействием S-белка с рецептором АПФ2 при проникновении в клетку и брадикининовым штормом

[48]. По информации FDA, возможен риск развития миокардита и перикардита от мРНК-вакцин у молодых мужчин после введения повторной дозы, либо в течение 2 недель после вакцинации, при этом информация о возможных рисках внесена в информационные бюллетени зарегистрированных вакцин [49]. Также имеются данные о возникновении ВИИТ (вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении) при использовании векторных вакцин на основе аденовирусов [50].

На основании данных из различных баз по безопасности вакцин неврологические симптомы являются еще одной группой частых побочных эффектов при использовании мРНК-вакцин против COVID-19.

Данные симптомы связаны с ухудшением когнитивных функций и являются характерным поствакцинальным эффектом [51]. Возникновение неврологических нарушений связывают и с особенностями технологии мРНК-вакцин, и с иммунным ответом на них. Поскольку для доставки генных вакцин используют технологию липосом, то в дополнение к отрицательно заряженной мРНК они имеют четыре других компонента, таких как ионизируемые катионные фосфолипиды, нейтральные вспомогательные фосфолипиды, холестерин и модифицированные полиэтиленгликолем фосфолипиды [52]. Ввиду того, что липидные наночастицы проходят через гематоэнцефалический барьер, возможны проявления прямых нейротоксических эффектов, которые тесно связаны с сосудистой и аутоиммунной патологией в нервной системе [53]. В некоторых исследованиях также показано увеличение уровня провоспалительных цитокинов под влиянием модифицированных фосфолипидов [54].

Нельзя не отметить данные об иммунных нарушениях, связанных с использованием мРНК-вакцин. Из-за молекулярной гомологии, S-белок имеет сходное строение с различными белками человека, что может приводить к возникновению аутоиммунных заболеваний, например, таких как синдром Гийена-Барре, либо к их рецидиву [51, 54].

Глобальная сеть данных о вакцинах (GVVDN) оценила неврологические и сердечно-сосудистые заболевания, чтобы выяснить, повышается ли риск их возникновения после вакцинации от COVID-19. Это было одно из восьми исследований в рамках проекта Global COVID Vaccine Safety (GCoVS). Опубликованное по данным этого проекта исследование наблюдаемых и ожидаемых показателей включало 99 миллионов человек из 10 сотрудничающих сайтов в восьми странах. Исследование выявило повышенные риски развития миокардита и перикардита после мРНК-вакцинации, а также синдрома Гийена-Барре, тромбоза церебрального венозного синуса, поперечного миелита и рассеянного энцефаломиелита после применения вакцин на основе вирусного вектора [55, 56].

Кроме специфических нежелательных реакций, для мРНК-вакцин характерно проявление и общих с другими вакцина-

ми симптомов, таких как жар и лихорадка, головная боль, миалгия и артралгия, тошнота, отсутствие аппетита, анафилактический шок.

Несмотря на различный риск возникновения описанных нежелательных реакций, вакцины от COVID-19 прошли самый обширный анализ безопасности, в частности, в истории США. Сайт вакцин FDA, посвященный вакцинам от COVID-19, постоянно обновляется и содержит важные рекомендации по проведению постоянной оценки безопасности после того, как любая вакцина от COVID-19 становится доступной на основании разрешения на экстренное использование (EUA) или получает полное одобрение FDA [57].

Проблемы стабильности мРНК-вакцин

Одобренные мРНК-вакцины требуют хранения при низких (-20 °C) Spikevax® или сверхнизких температурах (-70 °C) Comirnaty®, что усложняет распространение мРНК-вакцин в условиях ограниченных ресурсов [58]. В результате строгие требования к логистике холодной цепи и хранению этих вакцин значительно ограничивают клиническое применение и распространение мРНК-вакцин из-за отсутствия транспортных связей, холодильных установок или стабильных источников питания [59]. Нестабильность мРНК-ЛНЧ во время хранения в основном вызвана химической деградацией посредством реакций гидролиза и окисления [59]. Когда мРНК хранятся в водной среде в течение длительного времени, остов мРНК будет расщеплен, нарушая ее вторичную структуру. Чтобы преодолеть эту проблему, используют лиофилизацию. Лيوфилизируемая вакцина мРНК цитомегаловируса (ЦМВ) (мРНК-1647) компании Moderna в настоящее время находится на 3-й фазе клинических испытаний и гарантирует срок годности до 18 месяцев при хранении при температуре 5 °C. Исследования A. Gerhardt и соавт. [60] показали, что мРНК-1647 остается стабильной в течение более 8 месяцев при комнатной температуре и более 21 месяца при хранении при температуре 4 °C. L. Ai и соавт. [61] продемонстрировали, что лиофилизованные и восстановленные вакцины мРНК-LNP обеспечивают сопоставимую защиту против варианта COVID-19 Оми-

крон у мышей по сравнению со свежеприготовленными мРНК-ЛНЧ, даже после 6 месяцев хранения при температуре 4 °С или 25 °С. Примечательно, что длительное хранение лиофилизированных мРНК-ЛНЧ не привело к каким-либо значительным изменениям ключевых параметров, включая размер наночастиц, индекс полидисперсности, эффективность инкапсуляции, целостность мРНК или стабильность липидов. Это открытие подчеркивает потенциал лиофилизации как преобразующего подхода для продления срока годности вакцины мРНК, минимизации зависимости от логистики холодовой цепи и облегчения глобального распространения вакцины, особенно в регионах с ограниченной холодильной инфраструктурой.

Лиофилизация включает в себя сублимационную сушку мРНК-ЛНЧ с криопротекторами для предотвращения структурных повреждений, вызванных образованием кристаллов льда. Наиболее распространенными криопротекторами являются сахара, поскольку они образуют защитные матрицы вокруг микрочастиц и поддерживают стабильность [62]. мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech и Moderna COVID-19 включают сахарозу, для поддержания целостности ЛНЧ во время замораживания [60]. М. Li и др. [63] показали, что смесь криопротекторов, содержащая 8,8% сахарозы, 2% трегалозы и 0,04% маннита, может улучшить структурную целостность мРНК-ЛНЧ, позволяя им лучше выдерживать колебания температуры, при этом значительно сокращая время лиофилизации. Эти результаты подчеркивают потенциал лиофилизации как критической стратегии для решения проблемы нестабильности мРНК-ЛНЧ, повышения долгосрочной стабильности и устранения зависимости от логистики холодовой цепи.

Другой подход, который может быть реализован для улучшения стабильности и эффективности мРНК, – это самоамплифицирующая мРНК (saRNAs) и кольцевые мРНК (circRNAs). Как saRNAs, так и circRNAs обладают значительным потенциалом для будущей технологии мРНК. SaRNAs получены из геномов альфа-вирусов и содержат репликационный аппарат для амплификации мРНК, что позволяет использовать более низкие дозы для достижения терапевтического эффекта, снижать производственные затраты

и улучшать масштабируемость [64]. Эта способность к амплификации делает их особенно выгодными для усилий по массовой иммунизации. CircRNAs, в отличие от линейных мРНК, не имеют 5'- и 3'-концов, что делает их высокоустойчивыми к деградации, опосредованной экзонуклеазой, и обеспечивает стабильность и длительную экспрессию белка [65]. Ковалентно замкнутая кольцевая структура дополнительно повышает стабильность, что делает их особенно перспективными для вакцин, которым необходимо выдерживать переменные условия хранения [65]. L. Qu и др. продемонстрировали, что инкапсулированные в LNP circRNAs, кодирующие рецептор-связывающий домен (RBD) варианта Omicron, вызывали более сильные иммунные ответы и поддерживали устойчивую экспрессию RBD после двух недель хранения при комнатной температуре (~ 25 °С) по сравнению с обычными линейными мРНК-вакцинами, инкапсулированными в ЛНЧ [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура синтетической мРНК, используемая в качестве вакцины, должна иметь те же составные части, что и зрелая эукариотическая мРНК: 5'-кэп, 5'-НТО, кодирующую область, 3'-НТО и поли(А)-хвост. Каждую составную часть синтетической мРНК необходимо модифицировать для снижения иммуногенности, повышения стабильности и эффективности трансляции. Производство мРНК-вакцин включает такие операции, как секвенирование генома патогена, разработку последовательности для целевого антигена и клонирование этой последовательности в плазмидную ДНК после промотора бактериофага, транскрипцию плазмидной ДНК *in vitro* в мРНК с помощью РНК полимераз бактериофагов, очистку полученных транскриптов и их смешивание с липидами в микрофлюидном смесителе для образования липидных наночастиц, диализ или фильтрацию полученной дисперсии для удаления неводных растворителей и неинкапсулированной мРНК. Липидные наночастицы защищают мРНК от ферментативного разрушения и обеспечивают проникновение в антигенпрезентирующие и

дендритные клетки. Для профилактики COVID-19 одобрены мРНК-вакцины: Spikevax® (производитель Moderna) и Comirnaty® (производитель Pfizer/BioNTech), AWcorna (производитель Walvax Biotechnology) и HGC019 (производитель Gennova Biopharmaceuticals и HDT Bio Corp). Все эти вакцины представлены линейными мРНК: три вакцины нереплицирующиеся и самореплицирующаяся AWcorna. Spikevax® и Comirnaty® показали эффективность в клинической практике, однако среди нежелательных реакций можно отметить спайкопатию, неврологические нарушения, возникновение аутоиммунных заболеваний. Также эти вакцины требуют низких температур хранения -20 °С и -70 °С. Для повышения стабильности перспективно использовать лиофилизацию и разрабатывать кольцевые мРНК-вакцины.

SUMMARY

N. S. Golyak, V. M. Tsarenkov,
O. A. Sushinskaya, O. G. Sechko,
S. S. Malchenkova

ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF mRNA-VACCINES

The article describes the structure of natural eukaryotic and synthetic mRNA, the effect of modification of the components of synthetic mRNA on immunogenicity, increasing stability and translation efficiency. Key discoveries and achievements that contribute to the emergence of mRNA vaccines as drugs are presented. The stages of mRNA vaccine production are described, as well as the structure of lipid nanoparticles as the only mRNA delivery system approved for clinical use. A brief description of the first two approved mRNA vaccines for the prevention of COVID-19: Comirnaty® and Spikevax® is presented. Both vaccines have been shown to have an optimized mRNA structure and encode the S protein mut containing two mutations, K986P and V987P (P2 S, which ensure that the S protein remains in an antigenically optimal conformation prior to fusion. Both vaccines are delivered to cells using lipid nanoparticles composed of 50% molar ionized lipids, 38.5% cholesterol, 10% distearylphosphatidylcholine and 1.5% pegylated lipid. The ionized and pegylated lipids used by the manufacturers differ. Both vaccines are a sterile white dispersion, but the excipient composi-

tion differs. The approved mRNA-vaccines require storage at low (-20 °C) Spikevax® or ultra-low temperatures (-70 °C) Comirnaty®. Sucrose is used as a cryoprotectant. The safety data for the use of registered vaccines for the prevention of COVID-19 are described. The main adverse reactions are adhesion disease, neurological disorders, and the occurrence of autoimmune diseases. The prospects for increasing the stability of mRNA vaccines through lyophilization and obtaining circular mRNA are shown.

Keywords: mRNA, vaccines, mRNA structure, lipid nanoparticles (LNPs), cation lipids, ionized lipids, pegylated lipids, lyophilized mRNA vaccines, self-amplifying mRNA-vaccines, safety, efficacy

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины и иммунизация / Всемирная организация здравоохранения. – URL: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (дата обращения: 12.03.2025).
2. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: current progress, challenges, and opportunities / M. Ghattas, G. Dwivedi, M. Lavertu, M. G. Alameh // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, N 12. – P. 1490. – DOI: 10.3390/vaccines9121490.
3. Pliaka, V. Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis / V. Pliaka, Z. Kyriakopoulou, P. Markoulatos // *Expert review of vaccines*. – 2012. – Vol. 11, N 5. – P. 609–628. – DOI: 10.1586/erv.12.28.
4. Humphreys, I. R. Novel viral vectors in infection diseases / I. R. Humphreys, S. Sebastian // *Immunology*. – 2018. – Vol. 153, N 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1111/imm.12829.
5. Malone, R. W. Cationic liposome-mediated RNA transfection / R. W. Malone, P. L. Felgner, I. M. Verma // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – Vol. 86, N 16. – P. 6077–6081. – DOI: 10.1073/pnas.86.16.6077.
6. Sahin, U. mRNA-based therapeutics developing a new class of drugs / U. Sahin, K. Karikó, O. Tureci // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2014. – Vol. 13, N 10. – P. 759–780. – DOI: 10.1038/nrd4278.
7. Глик, Б. Молекулярная биотехнология / Б. Глик, Дж. Пастернак. – Москва: Мир, 2006. – 588 с.
8. Krieg, P. Functional messenger RNAs are produced by SP6 in vitro transcription of cloned cDNAs / P. Krieg, D. A. Melton // *Nucleic acids research*. – 1984. – Vol. 12, N 18. – P. 7057–7070. – DOI: 10.1093/nar/12.18.7057.

9. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA / F. Martinon, S. Krishnan, G. Lenzen [et al.] // *European journal of immunology*. – 1993. – Vol. 23, N 7. – P. 1719–1722. – DOI: 10.1002/eji.1830230749.
10. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector / R. M. Conry, A. F. LoBuglio, M. Wright [et al.] // *Cancer research*. – 1995. – Vol. 55, N 7. – P. 1397–1400.
11. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors / A. Heiser, D. Coleman, J. Dannull [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2002. – Vol. 109, N 3. – P. 409–417. – DOI: 10.1172/JCI14364.
12. Suppression of RNA recognition by Toll-like Receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA / K. Karikó, M. Buckstein, H. Ni, D. Weissman // *Immunity*. – 2005. – Vol. 23, N 2. – P. 165–175. – DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
13. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability / K. Karikó, H. Muramatsu, F. A. Welsh [et al.] // *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. – 2008. – Vol. 16, N 11. – P. 1833–1840. – DOI: 10.1038/mt.2008.200.
14. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients / B. Weide, S. Pascolo, B. Scheel [et al.] // *Journal of immunotherapy*. – 2009. – Vol. 32, N 5. – P. 498–507. – DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181a00068.
15. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection / B. Petsch, M. Schnee, A. B. Vogel [et al.] // *Nature biotechnology*. – 2012. – Vol. 30, N 12. – P. 1210–1216. – DOI: 10.1038/nbt.2436.
16. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer / U. Sahin, E. Derhovanessian, M. Miller [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 547, N 7662. – P. 222–226. – DOI: 10.1038/nature23003.
17. Holmes, E. C. Novel 2019 coronavirus genome / E. C. Holmes. – 2020. – URL: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (date of access: 14.03.2025).
18. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates / E. E. Walsh, R. W. Jr Frenck, A. R. Falsey [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, N 25. – P. 2439–2450. – DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
19. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. – URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/> (date of access: 16.03.2025).
20. Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial / P. G. Kremsner, R. A. Ahuad Guerrero, E. Arana-Arri [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22, N 3. – P. 329–340. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00677-0.
21. Clinical trial A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04847102> (date of access: 12.03.2025).
22. Ramanathan, A. mRNA Capping: biological functions and applications / A. Ramanathan, G. B. Robb, S. H. Chan // *Nucleic acids research*. – 2016. – Vol. 44, N 16. – P. 7511–7526. – DOI: 10.1093/nar/gkw551.
23. 2'-O Methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members / S. Daffis, K. J. Szretter, J. Schriewer [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468, N 7322. – P. 452–456. – DOI: 10.1038/nature09489.
24. Cowling, V. H. Regulation of mRNA Cap Methylation / V. H. Cowling // *The Biochemical journal*. – 2009. – Vol. 425, N 2. – P. 295–302. – DOI: 10.1042/BJ20091352.
25. Cap 1 messenger RNA synthesis with co-transcriptional CleanCap® analog by in vitro transcription / J. M. Henderson, A. Ujita, E. Hill [et al.] // *Current protocols*. – 2021. – Vol. 1, N 2. – DOI: 10.1002/cpz1.39.
26. Chatterjee, S. Role of 5'- and 3'-Untranslated Regions of mRNAs in human diseases / S. Chatterjee, J. K. Pal // *Biology of the cell*. – 2009. – Vol. 101, N 5. – P. 251–262. – DOI: 10.1042/BC20080104.
27. Polarization of Immunity Induced by Direct Injection of Naked Sequence-Stabilized mRNA Vaccines / J. P. Carralot, J. Probst, I. Hoerr [et al.] // *Cellular and molecular life sciences*. – 2004. – Vol. 61, N 18. – P. 2418–2424. – DOI: 10.1007/s00018-004-4255-0.
28. Control of mammalian translation by mRNA structure near caps / J. R. Babendure, J. L. Babendure, J. H. Ding, R. Y. Tsien // *RNA*. – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 851–861. – DOI: 10.1261/ma.2309906.
29. Leveraging mRNA sequences and nanoparticles to deliver SARS-CoV-2 antigens *in vivo* / C. Zeng, X. Hou, J. Yan [et al.] // *Advanced materials*. – 2020. – Vol. 32, N 40. – P. e2004452. – DOI: 10.1002/adma.202004452.
30. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability / L. Schoenmaker, D. Witzigmann, J. A. Kulkarni [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 601. – P. 120586. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586.
31. Karikó, K. Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development / K. Karikó, D. Weissman //

Current opinion in drug discovery & development. – 2007. – Vol. 10, N 5. – P. 523–532.

32. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation / B. R. Anderson, H. Muramatsu, S. R. Nallagatla [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2010. – Vol. 38, N 17. – P. 5884–5892. – DOI: 10.1093/nar/gkq347.

33. N(1)-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice / O. Andries, S. Mc Cafferty, S. C. De Smedt [et al.] // *Journal of controlled release*. – 2015. – Vol. 217. – P. 337–344. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.051.

34. Synthesis of point-modified mRNA / J. Hertler, K. Slama, B. Schober [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2022. – Vol. 50, N 20. – P. e115. – DOI: 10.1093/nar/gkac719.

35. Linear Plasmid Vector for Cloning of Repetitive or Unstable Sequences in *Escherichia coli* / R. Godiska, D. Mead, V. Dhodda [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2010. – Vol. 38, N 6. – P. e88. – DOI: 10.1093/nar/gkp1181.

36. Eckmann, C. R. Control of Poly(A) Tail Length / C. R. Eckmann, C. Rammelt, E. Wahle // *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. – 2011. – Vol. 2, N 3. – P. 348–361. – DOI: 10.1002/wrna.56.

37. Measuring the tail: Methods for poly(A) tail profiling / A. Brouze, P. S. Krawczyk, A. Dziembowski, S. Mroczek // *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. – 2023. – Vol. 14, N 1. – P. e1737. – DOI: 10.1002/wrna.1737.

38. Chaudhary, N. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation / N. Chaudhary, D. Weissman, K. A. Whitehead // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2021. – Vol. 20, N 11. – P. 817–838. – DOI: 10.1038/s41573-021-00283-5.

39. mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development / A. A. Ilyichev, L. A. Orlova, S. V. Sharabrin, L. I. Karpenko // *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. – 2020. – Vol. 24, N 7. – P. 802–807. – DOI: 10.18699/VJ20.676.

40. Suzuki, Y. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs / Y. Suzuki, H. Ishihara // *Drug metabolism and pharmacokinetics*. – 2021. – Vol. 41. – DOI: 10.1016/j.dmpk.2021.100424.

41. Karam, M. mRNA vaccines: Past, present, future / M. Karam, G. Daoud // *Asian journal of pharmaceutical sciences*. – 2022. – Vol. 17, N 4. – P. 491–522. – DOI: 10.1016/j.ajps.2022.05.003.

42. Lipids and Lipid Derivatives for RNA Delivery / Y. Zhang, C. Sun, C. Wang [et al.] // *Chemical reviews*. – 2021. – Vol. 121, N 20. – P. 12181–12277. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00244.

43. Effect of mRNA-LNP components of two globally-marketed COVID-19 vaccines on efficacy and stability / L. Zhang, K. R. More, A. Ojha

[et al.] // *NPJ vaccines*. – 2023. – Vol. 8, N 1. – P. 156. – DOI: 10.1038/s41541-023-00751-6.

44. Public Assessment Report. Authorisation for Temporary Supply. COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA) concentrate for solution for injection. – URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63529601e90e07768265c115/COVID-19_mRNA_Vaccine_BNT162b2_UK-PFIZER_BIONTECH_ext_of_indication_11.6.2021.pdf (date of access: 12.03.2025).

45. Assessment report COVID-19 Vaccine Moderna. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-COVID-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf (date of access: 12.03.2025).

46. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis / I. P. Trougakos, E. Terpos, H. Alexopoulos [et al.] // *Trends in molecular medicine*. – 2022. – Vol. 28, N 7. – P. 542–554. – DOI: 10.1016/j.molmed.2022.04.007.

47. «Spikeopathy»: COVID-19 spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA / P. I. Parry, A. Lefringhausen, C. Turni [et al.] // *Biomedicine*. – 2023. – Vol. 11, N 8. – P. 2287. – DOI: 10.3390/biomedicine11082287.

48. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management / M. Liu, T. Wang, Y. Zhou [et al.] // *Journal of translational internal medicine*. – 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 9–19. – DOI: 10.2478/jtim-2020-0003.

49. Coronavirus (COVID-19) | CBER-Regulated Biologics. – URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/coronavirus-COVID-19-cber-regulated-biologics> (date of access: 12.03.2025).

50. Сугралиев, А. Б. COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромбоцитопения / А. Б. Сугралиев, П. Чирилло // *Атеротромбоз*. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 114–126. – DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126.

51. Колеватых, М. А. МРНК-вакцины: обобщенная озабоченность последствиями на примере вакцин против COVID-19 / М. А. Колеватых // *Медицина*. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 69–84. – DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-69-84.

52. The nano delivery systems and applications of mRNA / L. Mingyuan, Y. Li, S. Li [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2022. – Vol. 227. – P. 1–14. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113910.

53. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory / S. Ndeupen, Z. Qin, S. Jacobsen [et al.] // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, N 12. – P. 1–15. – DOI: 10.1016/j.isci.2021.103479.

54. Autoimmune and autoinflammatory con-

ditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review / Y. Rodríguez, M. Rojas, S. Beltrán [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2022. – Vol. 132. – P. 1–21. – DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102898.

55. Глобальная безопасность вакцин COVID (GCoV-S). – URL: https://www.globalvaccinedatanetwork.org/news/99_million_people_included_in_largest_global_vaccine_safety_study (дата обращения: 12.03.2025).

56. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals / K. Faksova, D. Walsh, Y. Jiang [et al.] // *Vaccine*. – 2024. – Vol. 42, N 9. – P. 2200–2211. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100.

57. Системы отчетности о безопасности вакцин против COVID-19. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/monitoring/COVID-19.html> (дата обращения: 12.03.2025).

58. Young, R. E. Overcoming the challenge of long-term storage of mRNA-lipid nanoparticle vaccines / R. E. Young, S. I. Hofbauer, R. S. Riley // *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. – 2022. – Vol. 30, N 5. – P. 1792–1793. – DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.04.004.

59. Current landscape of mRNA technologies and delivery systems for new modality therapeutics / R. M. Lu, H. E. Hsu, S. J. L. Perez [et al.] // *Journal of biomedical science*. – 2024. – Vol. 31, N 1. – P. 89. – DOI: 10.1186/s12929-024-01080-z.

60. A flexible, thermostable nanostructured lipid carrier platform for RNA vaccine delivery / A. Gerhardt, E. Voigt, M. Archer M [et al.] // *Molecular therapy. Methods & clinical development*. – 2022. – Vol. 25, N 9. – P. 205–214. – DOI: 10.1016/j.omtm.2022.03.009.

61. Lyophilization mRNA-lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and high antigenicity against SARS-CoV-2 / L. Ai, Y. Li, L. Zhou [et al.] // *Cell discovery*. – 2023. – Vol. 9, N 1. – P. 9. – DOI: 10.1038/s41421-022-00517-9.

62. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability / L. Schoenmaker, D. Witzgmann, J. A. Kulkarni [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 601. – P. 120586. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586.

63. Lyophilization process optimization and molecular dynamics simulation of mRNA-LNPs for SARSCoV-2 vaccine / M. Li, L. Jia, Y. Xie [et al.] // *NPJ vaccines*. – 2023. – Vol. 8, N 1. – P. 153. – DOI: 10.1038/s41541-023-00732-9.

64. A self-amplifying mRNA SARS-CoV-2 vaccine candidate induces safe and robust protective immunity in preclinical models / G. Maruggi, C. P. Mallett, J. W. Westerbeck [et al.] // *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. – 2022. – Vol. 30, N 5. – P. 1897–1912. – DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.01.001.

65. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs / L. S. Kristensen, M. S. Andersen, L. V. Stagsted [et al.] // *Nature reviews. Genetics*. – 2019. – Vol. 20, N 11. – P. 675–691. – DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7.

66. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants / L. Qu, Z. Yi, Y. Shen [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, N 10. – P. 1728–1744. – DOI: 10.1016/j.cell.2022.03.044.

REFERENCES

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Vaccines and immunization. URL: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1. (data obrashcheniia: 12.03.2025). (In Russ.)

2. Ghattas M, Dwivedi G, Lavertu M, Alameh MG. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: current progress, challenges, and opportunities. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1490. doi: 10.3390/vaccines9121490

3. Pliaka V, Kyriakopoulou Z, Markoulatos P. Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(5):609–28. doi: 10.1586/erv.12.28

4. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infection diseases. *Immunology*. 2018;153(1):1–9. doi: 10.1111/imm.12829

5. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(16):6077–81. doi: 10.1073/pnas.86.16.6077

6. Sahin U, Karikó K, Tureci O. mRNA-based therapeutics developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(10):759–80. doi: 10.1038/nrd4278

7. Glik B, Pasternak Dzh. *Molecular biotechnology*. Moskva, RF: Mir; 2006. 588 s. (In Russ.)

8. Krieg P, Melton DA. Functional messenger RNAs are produced by SP6 in vitro transcription of cloned cDNAs. *Nucleic Acids Res*. 1984;12(18):7057–70. doi: 10.1093/nar/12.18.7057

9. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol*. 1993;23(7):1719–22. doi: 10.1002/eji.1830230749

10. Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, Sumerel L, Pike MJ, Johanning, F, et al. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res*. 1995;55(7):1397–400

11. Heiser A, Coleman D, Dannull J, Yancey D, Maurice MA, Lallas CD, et al. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors. *J Clin Invest*. 2002;109(3):409–17. doi: 10.1172/JCI14364

12. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman

- D. Suppression of RNA recognition by Toll-like Receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005;23(2):165–75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008
13. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, S. Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*. 2008;16(11):1833–40. doi: 10.1038/mt.2008.200
14. Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovnessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother*. 2009;32(5):498–507. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181a00068
15. Petsch B, Schnee M, Vogel AB, Lange E, Hoffmann B, Voss D, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(12):1210–6. doi: 10.1038/nbt.2436
16. Sahin U, Derhovnessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222–6. doi: 10.1038/nature23003
17. Holmes EC. Novel 2019 coronavirus genome. 2020. URL: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (date of access: 14.03.2025)
18. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906
19. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/> (date of access: 16.03.2025)
20. Kremsner PG, Ahuad Guerrero RA, Arana-Arri E, Aroca Martinez GJ, Bonten M, Chandler R, et al. Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):329–40. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00677-0
21. Clinical trial A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04847102> (date of access: 12.03.2025)
22. Ramanathan A, Robb GB, Chan SH. mRNA Capping: biological functions and applications. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(16):7511–26. doi: 10.1093/nar/gkw551
23. Daffis S, Sztretter KJ, Schriewer J, Li J, Youn S, Errett J, et al. 2'-O Methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members. *Nature*. 2010;468(7322):452–6. doi: 10.1038/nature09489
24. Cowling VH. Regulation of mRNA Cap Methylation. *Biochem J*. 2009;425(2):295–302. doi: 10.1042/BJ20091352
25. Henderson JM, Ujita A, Hill E, Yousif-Rosales S, Smith C, Ko N, et al. Cap 1 messenger RNA synthesis with co-transcriptional Clean-Cap® analog by in vitro transcription. *Curr Protoc*. 2021;1(2). doi: 10.1002/cpz1.39
26. Chatterjee S, Pal JK. Role of 5'- and 3'-Untranslated Regions of mRNAs in human diseases. *Biol Cell*. 2009;101(5):251–62. doi: 10.1042/BC20080104
27. Carralot JP, Probst J, Hoerr I, Scheel B, Teufel R, Jung G, et al. Polarization of Immunity Induced by Direct Injection of Naked Sequence-Stabilized mRNA Vaccines. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(18):2418–24. doi: 10.1007/s00018-004-4255-0
28. Babendure JR, Babendure JL, Ding JH, Tsien RY. Control of mammalian translation by mRNA structure near caps. *RNA*. 2006;12(5):851–61. doi: 10.1261/rna.2309906
29. Zeng C, Hou X, Yan J, Zhang C, Li W, Zhao W, et al. Leveraging mRNA sequences and nanoparticles to deliver SARS-CoV-2 antigens in vivo. *Adv Mater*. 2020;32(40):e2004452. doi: 10.1002/adma.202004452
30. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm*. 2021;601:120586. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586
31. Karikó K, Weissman D. Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development. *Curr Opin Drug Discov Dev*. 2007;10(5):523–32
32. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(17):5884–92. doi: 10.1093/nar/gkq347
33. Andries O, Mc Cafferty S, De Smedt SC, Weiss R, Sanders NN, Kitada T. N(1)-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J Control Release*. 2015;217:337–344. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.051
34. Hertler J, Slama K, Schober B, Özren-deci Z, Marchand V, Motorin Y, et al. Synthesis of point-modified mRNA. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(20):e115. doi: 10.1093/nar/gkac719
35. Godiska R, Mead D, Dhodda V, Wu C, Hochstein R, Karsi A, et al. Linear plasmid vector for cloning of repetitive or unstable se-

- quences in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(6):e88. doi: 10.1093/nar/gkp1181
36. Eckmann CR, Rammelt C, Wahle E. Control of Poly(A) Tail Length. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2011;2(3):348–61. doi: 10.1002/wrna.56
37. Brouze A, Krawczyk PS, Dziembowski A, Mroczek S. Measuring the tail: Methods for poly(A) tail profiling. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2023;14(1):e1737. doi: 10.1002/wrna.1737
38. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(11):817–38. doi: 10.1038/s41573-021-00283-5
39. Ilyichev AA, Orlova LA, Sharabrin SV, Karpenko LI. mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selekt-sii.* 2020;24(7):802–7. doi: 10.18699/VJ20.676
40. Suzuki Y, Ishihara H. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;41. doi: 10.1016/j.dmpk.2021.100424
41. Karam M, Daoud G. mRNA vaccines: Past, present, future. *Asian J Pharm Sci.* 2022;17(4):491–522. doi: 10.1016/j.ajps.2022.05.003
42. Zhang Y, Sun C, Wang C, Jankovic KE, Dong Y. Lipids and Lipid Derivatives for RNA Delivery. *ChemRev.* 2021;121(20):12181–277. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00244
43. Zhang L, More KR, Ojha A, Jackson CB, Quinlan BD, Li H, et al. Effect of mRNA-LNP components of two globally-marketed COVID-19 vaccines on efficacy and stability. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):156. doi: 10.1038/s41541-023-00751-6
44. Public Assessment Report. Authorisation for Temporary Supply. COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA) concentrate for solution for injection. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63529601e90e07768265c115/COVID-19_mRNA_Vaccine_BNT162b2_UKPAR_PFIZER_BIONTECH_ext_of_indication_11.6.2021.pdf (date of access: 12.03.2025)
45. Assessment report COVID-19 Vaccine Moderna. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-COVID-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf (date of access: 12.03.2025)
46. Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends Mol Med.* 2022;28(7):542–54. doi: 10.1016/j.molmed.2022.04.007
47. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. «Spikeopathy»: COVID-19 spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA. *Biomedicines.* 2023;11(8):2287. doi: 10.3390/biomedicines11082287
48. Liu M, Wang T, Zhou Y, Zhao Y, Zhang Y, Li J. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management. *J Transl Intl Med.* 2020;8(1):9–19. doi: 10.2478/jtim-2020-0003
49. Coronavirus (COVID-19) | CBER-Regulated Biologics. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/coronavirus-COVID-19-cber-regulated-biologics> (date of access: 12.03.2025)
50. Sugraliev AB, Chirillo P. COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Aterotromboz.* 2022;12(1):114–26. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126. (In Russ.)
51. Kolevatykh MA. mRNA Vaccines: Valid Concerns About the Impact of COVID-19 Vaccines. *Meditsina.* 2024;12(4):69–84. doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-69-84. (In Russ.)
52. Mingyuan L, Li Y, Li S, Jia L, Wang H, Li M, et al. The nano delivery systems and applications of mRNA. *Eur J Med Chem.* 2022;227:1–14. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113910
53. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estantouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience.* 2021;24(12):1–15. doi: 10.1016/j.isci.2021.103479
54. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, Polo F, Camacho-Domínguez L, Morales SD, et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun.* 2022;132:1–21. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102898
55. Global COVID Vaccine Safety (GCovS). URL: https://www.globalvaccinedatanetwork.org/news/99_million_people_included_in_largest_global_vaccine_safety_study (data obrashcheniia: 12.03.2025). (In Russ.)
56. Faksova K, Walsh D, Y. Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine.* 2024;42(9):2200–11. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100
57. COVID-19 Vaccine Safety Reporting Systems. URL: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/monitoring/COVID-19.html> (data obrashcheniia: 12.03.2025). (In Russ.)
58. Young RE, Hofbauer SI, Riley RS. Overcoming the challenge of long-term storage of mRNA-lipid nanoparticle vaccines. *Mol Ther.* 2022;30(5):1792–3. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.04.004
59. Lu RM, Hsu HE, Perez SJL, Kumari M, Chen GH, Hong, et al. Current landscape of mRNA technologies and delivery systems for new modality therapeutics. *J Biomed Sci.* 2024;31(1):89. doi: 10.1186/s12929-024-01080-z
60. Gerhardt A, Voigt E, Archer M, Reed S, Larson E, Hoeven NV, et al. A flexible, thermostable nanostructured lipid carrier plat-

form for RNA vaccine delivery. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022;25(9):205–14. doi: 10.1016/j.omtm.2022.03.009

61. Ai L, Li Y, Zhou L, Yao W, Zhang H, Hu Z, et al. Lyophilized mRNA-lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and high antigenicity against SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2023;9(1):9. doi: 10.1038/s41421-022-00517-9

62. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm.* 2021;601:120586. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586

63. Li M, Jia L, Xie Y, Ma W, Yan Z, Liu F, et al. Lyophilization process optimization and molecular dynamics simulation of mRNA-LNPs for SARSCoV-2 vaccine. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):153. doi: 10.1038/s41541-023-00732-9

64. Maruggi G, Mallett CP, Westerbeck JW, Chen T, Lofano G, Friedrich K, et al. A self-amplifying mRNA SARS-CoV-2 vaccine candidate induces safe and robust protective immunity in preclinical models. *Mol Ther.* 2022;30(5):1897–

912. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.001

65. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LV, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):675–91. doi: 10.1038/s41576-019-0158-7

66. Qu L, Yi Z, Shen Y, Lin L, Chen F, Xu Y, et al. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell.* 2022;185(10):1728–44. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.044

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
тел. раб.: +375 17 279-42-54,
e-mail: goliakns@mail.ru,
Голяк Н. С.

Поступила 10.06.2025 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 159.9:615.1-057.875

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.98>

А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скорикова, С. А. Петрович,
О. А. Касьян, И. И. Возмитель, М. А. Дерябина, В. А. Мужиченко

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ВЫБОРЫ ПОВЕДЕНИЯ В КОНФЛИКТЕ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ

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

Цель исследования – выявить особенности стратегий поведения в конфликтной ситуации студентов фармацевтического факультета ВГМУ.

Изучение стратегических выборов в ситуации конфликта позволило установить более частое использование студентами второго курса фармацевтического факультета (2ФФ) стратегии компромисса и сотрудничества, а студентами пятого курса (5ФФ) – компромисса. Кроме этого, установлен возможный «переход» эффективных стратегий поведения в конфликте (студенты 2ФФ) в сторону неэффективных (студенты 5ФФ).

При сравнительном гендерном анализе групп студентов 2ФФ и 5ФФ в отдельности установлено, что девушки используют более эффективные стратегии поведения в конфликте. Наряду с этим выявлен противоречивый характер как показателей выбора стратегий поведения в конфликте, так и их предполагаемой динамики при сравнительном гендерном анализе. Результаты изучения стратегий поведения в конфликте могут использоваться в работе социально-педагогической и психологической службы, работе тьюторов и кураторов студенческих групп.

Ключевые слова: стратегии поведения в конфликтной ситуации, поведенческий компонент коммуникативной деятельности, студенты фармацевтического факультета, ВГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Данное исследование проводилось в рамках НИР кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК «Исследование коммуникативной деятельности студентов учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Среди структурных компонентов коммуникативной деятельности (КД) необходимо выделить поведенческий компонент. По нашему мнению, к поведенческому компоненту можно отнести стиль саморегуляции поведения и стратегию поведения в конфликтной ситуации [1].

Актуальность исследования стратегий поведения в конфликтной ситуации обеспечивается требованием, предъявляемым к выпускникам медицинских университетов: обладать высоким уровнем коммуникативной компетентности как важной составляющей профессиональной компетентности будущих врачей и провизоров.

Дело в том, что в профессиональной деятельности врача и провизора особое место занимает умение выбирать наиболее эффективные стратегии поведения при возникновении конфликтных ситуаций в таких диадах, как «врач – пациент» и «провизор – посетитель аптеки».

Для изучения стратегий поведения в конфликте мы использовали модель, разработанную Кеннетом Томасом и Ральфом Килманном [2–5]. Эта модель описывает пять стратегий (стилей) поведения в конфликте, эффективность которых оценивается по двум критериям: удовлетворенность и продуктивность.

При соперничестве человек стремится к удовлетворению, прежде всего, собственных интересов. При этом он может нанести ущерб другому человеку. Стратегия «Избегание» реализуется тогда, когда человек не отстаивает свои права, не хочет вступать в сотрудничество для выработки решения проблемы или просто уходит от разрешения конфликта». При стратегии «Приспосо-

бление» человек стремится к совместным действиям, но при этом не отстаивает свои интересы. Человек, использующий «Сотрудничество», отстаивает свое видение конфликта, но и учитывает интересы другой стороны. При стратегии «Компромисс» обе стороны через взаимные уступки достигают промежуточного решения, которое устраивает обе стороны [3].

Цель исследования – выявить особенности стратегий поведения в конфликтной ситуации студентов фармацевтического факультета ВГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В изучении стратегий поведения в конфликте приняли участие 259 студентов (сплошная выборка). Среди них 113 студентов второго курса фармацевтического факультета (14 юношей; 99 девушек) и 146 студентов пятого курса фармацевтического факультета (13 юношей и 133 девушки).

Для изучения стратегий поведения в конфликте использовалась методика «Тест Томаса-Килманна» (адаптация Н. В. Гришиной) [6].

Методика содержит 30 пар утверждений. Каждый студент выбирает утверждение, которое наиболее верно отражает его отношение к конфликтной ситуации и отмечает его в бланке ответов. Результатом тестирования является количество выборов из двенадцати возможных по каждой

из пяти стратегий.

В исследовании приняли участие студенты 2ФФ. Выбор этого курса обусловлен тем фактом, что они в течение обучения на первом курсе адаптировались к информационно-образовательному пространству ВГМУ. Привлечение к исследованию студентов 5ФФ может выявить возможную динамику показателей стратегий поведения в конфликте.

Полученные результаты исследования обработаны при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft 2013), Statistica (версия 12). Описательные статистики представлены средними значениями положительных ответов студентов и стандартными отклонениями от среднего их значений. Значимость различий между сравниваемыми группами определялась по критерию *t* (Стьюдента-Фишера) для долей не связанных групп при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашему мнению, при изучении у студентов стратегических выборов поведения в конфликте целесообразно проводить анализ полученных результатов с учетом общих, гендерных и возможных динамических изменений показателей.

Результаты исследования типов студентов 2ФФ и 5ФФ курсов отражены в таблице.

Таблица. – Стратегии поведения в конфликтной ситуации студентов 2 и 5 курсов фармацевтического факультета (среднее арифметическое значение)

Стратегии поведения	Курсы					
	2ФФ			5ФФ		
	О	Ю	Д	О	Ю	Д
1. Соперничество	3,4 ± 2,01	4,4 ± 1,84	2,4 ± 1,23	4,1 ± 1,64	3,8 ± 1,14	4,5 ± 2,11
2. Приспособление	5,6 ± 1,67	5,2 ± 1,16	6,0 ± 1,98	5,7 ± 1,49	5,8 ± 1,53	5,6 ± 1,79
3. Компромисс	7,7 ± 2,12	8,2 ± 2,43	7,2 ± 2,34	7,5 ± 2,32	7,5 ± 2,17	7,5 ± 2,67
4. Избегание	5,9 ± 1,58	5,4 ± 1,23	6,5 ± 2,12	6,3 ± 2,45	6,9 ± 2,65	5,8 ± 1,56
5. Сотрудничество	6,9 ± 2,01	6,8 ± 2,34	7,1 ± 2,23	6,1 ± 2,39	5,8 ± 1,51	6,5 ± 1,99

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у студентов наблюдаются все 5 стратегических реагирований в конфликте.

Анализ ответов студентов 2ФФ указывает на преобладание стратегий «Компромисс» и «Сотрудничество»: соответственно 7,7 ± 2,12 и 6,9 ± 2,01 ответов. Среднее положение занимают стратегии «Приспо-

собление» и «Избегание»: 5,6 ± 1,67 и 5,9 ± 1,58 ответов соответственно. Наименьшая представленность в структуре стратегий принадлежит стратегии «Соперничество» (3,4 ± 2,01 ответа; $p < 0,05$).

Выявленные в общей группе студентов закономерности могут свидетельствовать о том, что в конфликтных ситуациях у них имеется предрасположенность к урегули-

рованию разногласий на основе взаимных уступок. Кроме этого, студенты воплощают в жизнь свои интересы, предполагая совместный поиск такого решения, которое устроило бы все конфликтующие стороны [8].

Подобная закономерность соотношения отдельных стратегий отмечается и у девушек. У них наиболее часто используются стратегии «Компромисс» ($7,2 \pm 2,34$ ответа) и «Сотрудничество» ($7,1 \pm 2,23$ ответа). Наименьшее количество выборов приходится на стратегию «Соперничество» ($2,4 \pm 1,23$ ответа; $p < 0,05$). Что касается юношей, то они реже всего используют «нейтральную» стратегию «Избегание» ($4,4 \pm 1,84$ ответа), при которой «не удовлетворяются интересы обеих сторон» [8].

Сравнительный гендерный анализ среди юношей и девушек 2ФФ указывает на более высокие показатели у юношей стратегий соперничества ($4,4 \pm 1,84$ ответа против $2,4 \pm 1,23$; $p < 0,05$) и компромисса ($8,2 \pm 2,43$ ответа против $7,2$; $p < 0,05$). У девушек отмечается большее количество ответов стратегий приспособления ($6,0 \pm 1,98$ ответа против $5,2 \pm 1,16$), избегания ($6,5 \pm 2,12$ ответа против $5,4 \pm 1,23$) и сотрудничества ($7,1 \pm 2,23$ ответа против $6,8 \pm 2,34$).

При традиционном рассмотрении стратегий поведения в конфликте с точки зрения последствий наиболее эффективными считаются «Сотрудничество» и «Компромисс», а неэффективными – «Соперничество» и «Приспособление» [8].

С нашей точки зрения, полученные при сравнительном анализе противоречивые результаты можно объяснить особенностями личностных характеристик опрошенных групп студентов. Кроме этого, на результаты могли повлиять причины возникновения и разрешения конфликта [9].

Анализ стратегий поведения в конфликтной ситуации студентов 5ФФ свидетельствует, прежде всего, о более высоких цифрах стратегии «Компромисс» ($7,5 \pm 2,32$ ответа). Среднее положение занимают стратегии «Избегание» ($6,3 \pm 2,45$ ответа), «Сотрудничество» ($6,1 \pm 2,39$ ответа) и «Приспособление» ($5,7 \pm 1,49$ ответа). Наименьшая представленность в структуре стратегий принадлежит стратегии «Соперничество» ($4,1 \pm 1,64$ ответа; $p < 0,05$).

Подобная закономерность соотноше-

ния отдельных стратегий отмечается как у юношей, так и у девушек. У юношей доминирует стратегия компромисса ($7,5 \pm 2,17$ ответа). Наименьшие показатели приходятся на стратегию соперничества ($3,8 \pm 1,14$ ответа). Промежуточное положение занимают стратегии избегания ($6,9 \pm 2,65$ ответа), приспособления ($5,8 \pm 1,53$ ответа) и сотрудничества ($5,8 \pm 1,51$ ответа).

У девушек также преобладает стратегия компромисса ($7,5 \pm 2,67$ ответа). Промежуточные показатели отражают стратегии сотрудничества ($6,5 \pm 1,99$ ответа), избегания ($5,8 \pm 1,56$ ответа) и приспособления ($5,6 \pm 1,79$ ответа). Наименьшие значения характерны для стратегии соперничества ($4,5 \pm 2,11$ ответа; $p < 0,05$). Данный анализ свидетельствует о том, что студенты 5ФФ в конфликтной ситуации используют более эффективные стратегии поведения.

Сравнительный гендерный анализ юношей и девушек 5ФФ указывает на более высокие показатели у юношей стратегий приспособления ($5,8 \pm 1,53$ ответа против $5,6 \pm 1,79$) и избегания ($6,9 \pm 2,65$ ответа против $5,8 \pm 1,56$). У девушек отмечается большее количество выборов стратегий соперничества ($4,5 \pm 2,11$ ответа против $3,8 \pm 1,14$; $p < 0,05$) и сотрудничества ($6,5 \pm 1,99$ ответа против $5,8 \pm 1,51$; $p < 0,05$).

Сравнительный гендерный анализ свидетельствует об использовании девушками более эффективных стратегий поведения в конфликте. Подобная закономерность подтверждается рядом исследований: девушкам в конфликтной ситуации свойственен более оптимальный выбор, обусловленный их лучшей адаптацией к социальным условиям жизни [8, 10].

Сравнительный анализ стратегий поведения в конфликте студентов 2ФФ и 5ФФ указывает на доминирование у студентов 2ФФ стратегий компромисса ($7,7 \pm 2,12$ ответа против $7,5 \pm 2,32$) и сотрудничества ($6,9 \pm 2,01$ ответа против $6,1 \pm 2,39$; $p < 0,05$). У студентов 5ФФ преобладают стратегии избегания ($6,3 \pm 2,45$ ответа против $5,9 \pm 1,58$), приспособления ($5,7 \pm 1,49$ ответа против $5,6 \pm 1,67$) и соперничества ($4,1 \pm 1,64$ ответа против $3,4 \pm 2,01$; $p < 0,05$). Это свидетельствует о снижении эффективности поведения студентов 5ФФ в условиях конфликтной ситуации.

Учитывая тот факт, что в исследовании принимали участие разные группы студен-

тов, мы можем предположить, что одной из возможных причин перехода эффективных стратегий поведения в конфликте (студенты 2ФФ) в сторону неэффективных (студенты 5ФФ) может являться сложный характер обучения в медицинском университете: интенсивность, междисциплинарность, учебный стресс. Все это в итоге приводит к снижению энергетического потенциала студентов, и в ситуации конфликта, требующей большей концентрации и энергии, они используют неэффективные стратегии поведения.

Можно также предположить, что одной из возможных причин подобной «отрицательной» динамики стратегического реагирования в ситуации конфликта является влияние на личность студента многочисленных интернет-рисков. Так, по мнению ряда авторов, длительное и частое пребывание в интернет-пространстве может привести к информационной перегрузке и обусловить неспособность «адекватно понять проблему или принять эффективные решения» [11]. Развитие информационных технологий приводит к таким психологическим последствиям, как «формирование психологической зависимости, расширение и «размывание» психологических границ, изменение структуры потребностей и деятельности» [12]. По нашему мнению, это также может влиять на выбор стратегии поведения в конфликте.

При сравнительном гендерном анализе показателей стратегий поведения в конфликте студентов 2ФФ и 5ФФ у юношей 2ФФ отмечается доминирование стратегии соперничества ($4,4 \pm 1,84$ ответа против $3,8 \pm 1,14$), сотрудничества ($6,8 \pm 2,34$ ответа против $5,8 \pm 1,51$; $p < 0,05$) и компромисса ($8,2 \pm 2,43$ ответа против $7,5 \pm 2,17$). Юноши 5ФФ чаще используют стратегии приспособления ($5,8 \pm 1,53$ ответа против $5,2 \pm 1,16$) и избегания ($6,9 \pm 2,65$ против $5,4 \pm 1,23$).

В группе девушек 2ФФ отмечаются более высокие показатели стратегий приспособления ($6,0 \pm 1,98$ против $5,6 \pm 1,79$), избегания ($6,5 \pm 2,12$ против $5,8 \pm 1,56$; $p < 0,05$) и сотрудничества ($7,1 \pm 2,23$ ответа против $6,5 \pm 1,99$). Что касается девушек 5ФФ, то у них преобладают стратегии соперничества ($4,5 \pm 2,11$ ответа против $2,4 \pm 1,23$; $p < 0,05$), компромисса ($7,5 \pm 2,67$ ответа против $7,2 \pm 2,34$).

Таким образом, сравнительный ген-

дерный анализ указывает на противоречивый характер динамики показателей, отражающих поведение юношей и девушек 2ФФ и 5ФФ в ситуации конфликта. С нашей точки зрения, данные показатели динамики результатов также можно объяснить влиянием на выбор стратегий поведения личностными особенностями студентов в исследуемых группах, а также возможными причинами возникновения и разрешения конфликта.

Учитывая тот факт, что мы исследовали стратегии поведения в конфликтной ситуации студентов 2ФФ и 5ФФ в один и тот же период времени, можно только предположить о возможных динамических изменениях показателей выбора стратегий поведения в конфликте. Утверждать о наличии этих изменений можно лишь при проведении мониторинга студентов 2ФФ в процессе обучения в ВГМУ.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные в общей группе студентов 2ФФ закономерности стратегических выборов в конфликте могут свидетельствовать о том, что в конфликтных ситуациях студенты стремятся к урегулированию разногласий на основе взаимных уступок и совместному поиску решений, устраивающих все конфликтующие стороны.

2. Анализ стратегий поведения в конфликтной ситуации общей группы студентов 5ФФ указывает на использование ими более эффективных стратегий поведения (компромисс, избегание, сотрудничество).

3. Возможными причинами снижения эффективности поведения в условиях конфликтной ситуации студентов 5ФФ по сравнению со студентами 2ФФ может являться сложный характер обучения в медицинском университете, а также влияние на поведение интернет-рисков.

4. Сравнительный гендерный анализ групп студентов 2ФФ и 5ФФ в отдельности свидетельствует об использовании девушками более эффективных стратегий поведения в конфликте. Это может быть обусловлено их лучшей адаптацией в социальной среде.

5. Противоречивый характер показателей выбора стратегий поведения в конфликте, а также их предполагаемой динамики при сравнительном гендерном анализе может быть связан с особенностями

личностных характеристик используемых групп студентов, а также причинами возникновения и способами разрешения конфликта.

6. Результаты изучения стратегий поведения в конфликте могут использоваться в работе социально-педагогической и психологической службы, работе тьюторов и кураторов студенческих групп.

SUMMARY

A. L. Tserkovskiy, O. I. Gapova,
E. A. Skorikova, S. A. Petrovich,
O. A. Kasyan, I. I. Vozmitel,
M. A. Deryabina, V. A. Muzhichenko
STRATEGIC CHOICES OF BEHAVIOR
IN THE CONFLICT OF STUDENTS
OF THE PHARMACEUTICAL FACULTY
AT VSMU

The purpose of the study is to identify the features of behavior strategies in a conflict situation of students of the Pharmaceutical faculty of VSMU.

The study of strategic choices in a conflict situation allowed us to establish more frequent use of the compromise and cooperation strategy by the second-year students of the Pharmaceutical faculty (2ndPhF), and compromise by the fifth-year students (5thPhF). In addition, a possible "transition" of effective conflict behavior strategies (2ndPhF students) to ineffective ones (5thPhF students) was established.

A comparative gender analysis of the 2ndPhF and 5thPhF student groups separately revealed that girls use more effective conflict behavior strategies. In addition, a contradictory nature of both the indicators of conflict behavior strategy selection and their expected dynamics in a comparative gender analysis was revealed. The results of the study of conflict behavior strategies can be used in the work of social-pedagogical and psychological services, the work of tutors and curators of student groups.

Keywords: conflict behavior strategies, behavioral component of communicative activity, students of the Pharmaceutical Faculty, VSMU.

ЛИТЕРАТУРА

1. О подготовке к коммуникативной деятельности студентов ВГМУ / А. Л. Церковский, Е. А. Скоринова, О. И. Гапова [и др.] // Вестник фармации. – 2020. – № 4. – С. 100–104.
2. Вышквыркина, М. А. Стратегии поведения

в конфликте студентов с разным уровнем эмоционального интеллекта / М. А. Вышквыркина // Мир науки. Педагогика и психология. – 2019. – Т. 7, № 6. – С. 41. – URL: <https://mirnauki.com/PDF/47PSMN619.pdf> (дата обращения: 11.05.2025).

3. Гришина, Н. В. Психология конфликта / Н. В. Гришина. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 464 с.

4. Третьяков, К. Н. Особенности реагирования студентов вузов в конфликтных ситуациях / К. Н. Третьяков, У. М. Шереметьева, Н. В. Куликова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Социология. – 2013. – № 2. – С. 78–88.

5. Анцупов, А. Я. Конфликтология : учеб. для вузов / А. Я. Анцупов. – Санкт-Петербург : Питер, 2013. – 512 с.

6. Емельянов, С. М. Конфликтология : учебник и практикум для вузов / С. М. Емельянов. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва : Юрайт, 2024. – 317 с.

7. Церковский, А. Л. Социально-психологическая адаптация студента-медика и копинг-стратегии / А. Л. Церковский // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 60-ой науч. сес. сотрудников ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Косинец [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2005. – С. 697–699.

8. Будукоол, Л. К. Гендерные различия в выборе стратегии поведения в конфликтных ситуациях у студентов ТувГУ / Л. К. Будукоол, Ш. В. Куулар // Вестник Туvinского государственного университета. Естественные и сельскохозяйственные науки. – 2017. – № 2. – С. 12–17. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gendernye-razlichiya-v-vybore-strategii-povedeniya-v-konfliktnyh-situatsiyah-u-studentov-tuvgu> (дата обращения: 12.06.2025).

9. Степанова, Н. В. Влияние гендерных установок в ситуации конфликта на поведение в межличностных конфликтах юношей и девушек / Н. В. Степанова, В. Н. Петрова // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Педагогика, психология. – 2012. – № 3. – С. 207–209.

10. Геодакян, В. А. Эволюционная теория пола / В. А. Геодакян // Природа. – 1991. – № 8. – С. 60–69.

11. Уварова, Л. Н. Исследование влияния Интернета на людей / Л. Н. Уварова, Н. Р. Арсланова // Мир педагогики и психологии. – 2021. – № 1. – С. 51–58. – URL: <https://scipress.ru/pedagogy/articles/issledovanie-vliyanie-interneta-na-lyudej.html> (дата обращения: 06.06.2025).

12. Емелин, В. А. Психологические последствия развития информационных технологий / В. А. Емелин, Е. И. Рассказова, А. Ш. Тхостов // Национальный психологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 81–87.

REFERENCES

1. Tserkovskii AL, Skorikova EA, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel' II, Kas'ian OA. On preparation for communicative activities of VSMU students. Vestnik farmatsii. 2020;(4):100–4. (In Russ.)
2. Vyshkvyrkina MA. Conflict management strategies for students with different levels of emotional intelligence. Mir nauki. Pedagogika i psikhologiya. 2019;7(6):41. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/47PSMN619.pdf> (data obrashcheniia: 11.05.2025). (In Russ.)
3. Grishina NV. Psychology of conflict. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2002. 464 s. (In Russ.)
4. Tret'iakov KN, Sheremet'eva UM, Kulikova NV. Peculiarities of university students' responses in conflict situations. Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Sotsiologiya. 2013;(2):78–88. (In Russ.)
5. Antsupov AIa. Conflictology: ucheb dlia vuzov. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2013. 512 s. (In Russ.)
6. Emel'ianov SM. Conflictology: uchebnik i praktikum dlia vuzov. 6-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Iurait; 2024. 317 s. (In Russ.)
7. Tserkovskii AL. Social and psychological adaptation of medical students and coping strategies. V: Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Kosinets AN, Solodkov AP, Deikalo VP, Zan'ko SN, Kugach VV, Novikova VI, i dr, redaktory. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii. Materialy 60-oi nauch ses sotrudnikov un-ta, posviashch 60-letiiu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine. Vitebsk, RB: VGMU; 2005. 697–9. (In Russ.)
8. Budukool LK, Kuular ShV. Gender differences in the choice of behavior strategies in conflict situations among students of TuvSU. Vestnik Tuvinskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye i sel'skokhoziaistvennye nauki. 2017;(2):12–7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gendernye-razlichiya-v-vybore-strategii-povedeniya-v-konfliktnyh-situatsiyah-u-studentov-tuvgu> (data obrashcheniia: 12.06.2025). (In Russ.)
9. Stepanova NV, Petrova VN. The influence of gender attitudes in a conflict situation on the behavior of young men and women in interpersonal conflicts. Vektor nauki Tol'iatinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika, psikhologiya. 2012;(3):207–9. (In Russ.)
10. Geodakian VA. Evolutionary theory of sex. Priroda. 1991;(8):60–9. (In Russ.)
11. Uvarova LN, Arslanova NR. A study on the impact of the Internet on people. Mir pedagogiki i psikhologii. 2021;(1):51–8. URL: <https://scipress.ru/pedagogy/articles/issledovanie-vliyanie-interneta-na-lyudej.html> (data obrashcheniia: 06.06.2025). (In Russ.)
12. Emelin VA, Rasskazova EI, Tkhostov ASh. Psychological consequences of the development of information technology. Natsional'nyi psikhologicheskii zhurnal. 2012;(1):81–7. (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 09.06.2025 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:

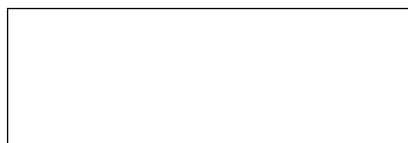


Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

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 (108), 2025

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vsmu.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова
Корректоры И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)
Подписано в печать: 30.06.2025 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 13,25
Уч.-изд. л. 12,32. Тираж 100. Заказ № 876.
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

