

№3 (109)
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), Игнатъева Е.В.
(секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного редактора),
Кугач В.В. (***главный редактор***), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С.,
Куркин В.А. (Самара), Лапова Н.В., Моисеев Д.В. (Вышний Волочек),
Мушкина О.В. (Минск), Пивовар М.Л., Пиманов С.И., Покачайло Л.И.
(Минск), Ржеусский С.Э., Сливкин А.И. (Воронеж), 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

Н. Ю. Лескова

**ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОГО VEN-АНАЛИЗА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ
ОТДЕЛЕНИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА 5**

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

В. А. Терлецкая, Р. И. Лукашов

**РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ, ВЕРБАСКОЗИДА И КИСЛОТЫ ХЛОРОГЕНОВОЙ
ИЗ РАСТЕНИЙ РОДА LAMIMUM, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 10**

Г. Н. Бузук

**CSR-СТРАТЕГИИ СОСНОВЫХ ЛЕСОВ: КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ
И ИНДЕКС СПЕЦИАЛИЗАЦИИ 24**

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

С. С. Мальчёнкова, Н. С. Голяк, Н. Н. Бердник

**АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ МАЗЕЙ
В УСЛОВИЯХ АПТЕК 33**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. А. Климович, О. С. Игнатовец, Д. П. Сошко

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ЦВЕТКАХ ПУПАВКИ БЛАГОРОДНОЙ
(SNAJMAEMELUM NOBILE (L.) ALL.) 42**

Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок, Н. В. Богданова,

Е. Н. Маргун, Н. А. Жуковская, С. Г. Стёпин

**СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ И ЦИНКОВЫХ СОЛЕЙ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 51**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев, М. В. Сазонов

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
(ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ) ПРИ ПРИЕМЕ
МЕЛОКСИКАМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 58**

А. Ю. Фисюк, О. В. Мушкина, С. В. Шевчук, Е. В. Чегодаева
**ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ
ЛИСТЬЕВ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ 69**

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

Р. И. Гайфулина, А. В. Шульмин
**ВЛИЯНИЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ
И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НА СУБЪЕКТИВНОЕ САМОЧУВСТВИЕ
СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА 75**

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Е. С. Шабунин, В. В. Кугач
**ЗАРУБЕЖНАЯ ИСТОРИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ, СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ 80**

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 616.24:615.23

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.5>

Н. Ю. Лескова

ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОГО VEN-АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

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

В условиях стремительного роста объема медицинских знаний и увеличения числа доступных лекарственных препаратов, внедрение структурированных систем классификации становится ключевым инструментом для оптимизации принятия решений врачами-специалистами многопрофильных стационаров. Внедрение списков профильных лекарственных препаратов, созданных на основе усовершенствованного VEN-анализа в пульмонологическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ»), направлено на стандартизацию назначений, повышение скорости принятия решений и минимизацию субъективных ошибок при назначении профильных лекарственных препаратов в виде основных и альтернативных схем терапии пациентов. Целью нашего исследования явилась оценка эффективности методики усовершенствованного VEN-анализа в условиях реальной клинической практики на базе пульмонологического отделения УЗ «ВОКБ». Проведена статистическая оценка согласованности мнений экспертов, проанализировавших применение данной системы в условиях реальной клинической практики. Внедрение списков лекарственных препаратов, основанных на усовершенствованном VEN-анализе, показало себя как высокоэффективный инструмент в клинической практике пульмонологического отделения. Система получила высокую оценку со стороны экспертов, включая врачей и научных сотрудников, что подтверждает ее практическую значимость.

Ключевые слова: *лекарственные препараты, списки лекарственных препаратов, фармакоэкономический анализ, категории VEN, усовершенствованный VEN-анализ, пульмонологическое отделение, мнения экспертов.*

ВВЕДЕНИЕ

Анализ жизненной важности (VEN-анализ) лекарственных препаратов, применяемых в учреждениях здравоохранения, был предложен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1985 г. в рамках 12 положений об их рациональном использовании. Основа рационального применения лекарственных препаратов – клиничко-экономическая эффективность и безопасность терапии пациентов [1]. В связи с этим фармакоэкономический анализ жизненной важности лекарственных препаратов является мощным рычагом, определяющим оптимальное распределение имеющихся ресурсов здравоохранения для лечения различных заболеваний.

В Республике Беларусь VEN-анализ был утвержден к применению вместе с ABC-анализом лекарственных препаратов еще с 2011 года [2]. Фармакоэкономический VEN-анализ используется во всем мире как инструмент качественной оценки рациональности потребления лекарственных препаратов в учреждениях здравоохранения [1, 3]. Однако с его помощью можно не только оценивать потребление, но и рекомендовать дальнейшее оптимальное применение лекарственных препаратов, и это является резервом для его оптимизации. Методика VEN-анализа включает формальный и экспертный варианты. Экспертный анализ, согласно нормативным документам Республики Беларусь, должны проводить эксперты, входящие в состав

фармакотерапевтической комиссии учреждения здравоохранения (врач – клинический фармаколог, заместитель главного врача по медицинской части, заведующие профильными отделениями, сотрудники кафедр) [4]. Каждый из этих специалистов является профессионалом в персонифицированном назначении лекарственных препаратов, но даже среди них могут существовать различные мнения, касающиеся степени их жизненной важности [5, 6, 7]. Такие отличия во мнениях могут быть результатом серьезных погрешностей при проведении VEN-анализа и требуют дополнительных консультаций со специалистами, что является достаточно серьезной проблемой и требует стандартизации и уточнения категорий VEN для анализируемых лекарственных препаратов. Таким образом, возникает проблема унифицированного подхода к интерпретации жизненной важности лекарственных препаратов, подвергающихся VEN-анализу. Но и после отнесения лекарственных препаратов к категориям V, E или N, возникает вопрос практического применения этого фармакоэкономического анализа.

Для практической реализации рекомендаций ВОЗ нами предложена методика усовершенствованного экспертного VEN-анализа, основу которой составляют действующие регламентирующие документы [2, 4].

Целью настоящей исследовательской работы явилась оценка эффективности методики усовершенствованного VEN-анализа в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали критерии оценки лекарственных препаратов с помощью экспертного VEN-анализа. Все лекарственные препараты, используемые в учреждении здравоохранения, после выполнения ABC-анализа разделяли на категории V, E или N, в зависимости от присвоенных баллов (от 0 до 10) [1, 3, 4]. Далее формировали базу данных, включающую категории лекарственных препаратов в соответствии с результатами VEN-анализа для каждого структурного подразделения учреждения здравоохранения. С помощью базы данных планировали закупки, принимали решения о назначении основных и альтернативных

схем применения лекарственных препаратов в каждом структурном подразделении [1, 3].

Эксперты оценивали эффективность системы для принятия решений по применению лекарственных препаратов в пульмонологическом отделении УЗ «ВОКБ» в течение 1 года. Методику оценивали 15 экспертов, которыми явились врачи, в том числе заведующий пульмонологическим отделением, и сотрудники – консультанты этого отделения (пульмонологи, аллергологи, сотрудники профильных кафедр) с опытом работы от 6 до 38 лет. Высшую квалификационную категорию имели 10 экспертов, первую – 3, вторую – 2 человека, один эксперт не имел квалификационной категории, но работал врачом в этом структурном подразделении.

Для оценки мнений экспертов была составлена авторская «Карта экспертной оценки мнений практических врачей об актуальности списков лекарственных препаратов, составленных с учетом усовершенствованного VEN-анализа (пульмонологическое отделение)» (далее – Карта). Оценивались следующие пункты Карты и Утверждения:

1. Субъективное ускорение времени принятия решений (%) – оценка экспертами степени сокращения времени выбора лекарственных препаратов при использовании списка лекарственных препаратов, составленного на основании внедренного усовершенствованного VEN-анализа.

2. Полезность внедренного VEN-анализа – согласие с утверждениями:

Утверждение 1: «Список может быть использован врачом для обоснования назначений лекарственных препаратов в спорных ситуациях».

Утверждение 2: «Список упрощает переход на альтернативные лекарственные препараты».

Утверждение 3: «Список повышает объективность принятия решений по лекарственной терапии в структурном подразделении».

Методы статистической обработки, используемые для оценки Карт: описательная статистика (среднее, стандартное отклонение); коэффициент вариации (CV) для оценки согласованности; доверительные интервалы (далее – ДИ) (95%) для средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным экспертного опроса, список лекарственных препаратов для пульмонологического отделения, составленный с учетом усовершенствованного VEN-анализа, сократил время принятия решения о назначении лекарственных

препаратов в среднем на 84,0% (ДИ 70,1–97,9%). Показатель свидетельствует о том, что с вероятностью 95% минимальный уровень ускорения принятия решений при применении усовершенствованной методики VEN анализа составит 70,1%. Согласованность мнений экспертов в этом пункте относительная (CV = 27,6%) (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты опроса экспертов по вопросу 1 «Субъективное ускорение времени принятия решений»

Характеристика	Значение
Среднее значение	84,0%
Разброс оценок (min – max)	50–100%
Коэффициент вариации (CV)	27,6%
Доверительный интервал	70,1–97,9%

Поляризация оценок: 60% экспертов (9/15) указали 100% ускорение, а 26,7% (4/15) – 50–85%. Эксперты без высшей квалификационной категории (n = 5) отмечали 100% ускорение. Эксперты с высшей квалификационной категорией (n = 10) – среднее 75,5%.

Полезность усовершенствованного VEN-анализа оценивалась на основе степени согласия (абсолютно согласен, частично согласен, не согласен) с тремя утверждениями (таблица 2). Так, доля ответов «Абсолютно согласен» для утверждения 1 «Список может быть использован врачом при обосновании назначения лекарственных препаратов в спорных ситуациях» составила 100% (ДИ 95 83,1–100%). С утверждением 2 «Список упрощает процедуру перехода на другие лекарственные препараты» согласилось 93,3% экспертов (ДИ 95 83,1–100%). Доля ответов «Абсолютно согласен» для утверждения 3 «Список повышает объективность процедуры перехода на другие лекарственные препараты» составила 93,3% (ДИ 95 70,6–98,8%)

утверждения 1 «Список может быть использован врачом при обосновании назначения лекарственных препаратов в спорных ситуациях» составила 100% (ДИ 95 83,1–100%). С утверждением 2 «Список упрощает процедуру перехода на другие лекарственные препараты» согласилось 93,3% экспертов (ДИ 95 83,1–100%). Доля ответов «Абсолютно согласен» для утверждения 3 «Список повышает объективность процедуры перехода на другие лекарственные препараты» составила 93,3% (ДИ 95 70,6–98,8%)

Таблица 2. – Итоговые статистические данные «Оценка полезности VEN-классификации»

Утверждение	Доля согласия	95% Доверительный интервал
1. Список может быть использован для обоснования назначений лекарственных препаратов в спорных ситуациях.	100%	83,1%–100%
2. Список упрощает переход на альтернативные лекарственные препараты.	93,3%	70,6%–98,8%
3. Список повышает объективность процедуры перехода на другие лекарственные препараты.	93,3%	70,6%–98,8%

Как видно из результатов исследования, методика усовершенствованного экспертного VEN-анализа рациональности потребления лекарственных препаратов в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара получила высокую оценку со стороны экспертов, включая врачей и научных сотрудников, что подтверждает ее практическую значимость и ценность.

Следует подчеркнуть необходимость ежегодного пересмотра базы данных с

учетом появления новых лекарственных препаратов и обновления результатов с учетом завершившихся к этому моменту исследований их эффективности и безопасности [3].

В перспективе планируется расширение использования методики на другие профильные отделения стационара. Возможна интеграция методики с электронными системами управления лекарственным обеспечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение списков лекарственных препаратов, основанных на усовершенствованном VEN-анализе, продемонстрировало ряд преимуществ лекарственного обеспечения пациентов пульмонологического отделения многопрофильного стационара: повышение скорости и точности клинических решений, объективизация процесса назначения лекарственных препаратов, улучшение лекарственного обеспечения за счет четкой классификации и планирования закупок лекарственных препаратов, возможность использования в качестве инструмента обучения и контроля качества фармакотерапии.

Исследование показало, что усовершенствованный VEN-анализ является важным элементом современной клинической практики в условиях увеличения объема доступных лекарственных препаратов и требований к их рациональному использованию. Его внедрение способствует повышению качества медицинской помощи, снижению затрат и оптимизации лекарственного обеспечения в учреждениях здравоохранения.

SUMMARY

N. Y. Leskova
EVALUATION OF THE MEDICATIONS
ADVANCED VEN ANALYSIS
IMPLEMENTATION IN THE
PULMONOLOGY DEPARTMENT
OF A MULTI-SPECIALITY HOSPITAL

With the rapid growth of medical knowledge and increasing number of available medications, introduction of structured classification systems is becoming a key tool for optimizing decision-making by expert doctors in multi-speciality hospitals. Introduction of the specialized medications lists created on the basis of advanced VEN analysis in the pulmonology department of Healthcare Institution “Vitebsk Regional Clinical Hospital” (HI “VOKB”) is aimed at standardizing prescriptions, increasing the speed of decision-making and minimizing subjective mistakes when prescribing specialized drugs in the form of basic and alternative treatment regimens for patients. The purpose of our study was to test the effectiveness of the advanced VEN analysis technique in terms of real clinical practice on the basis of the Pulmonology Department

of the HI “VOKB”. Statistical assessment of the consistency of experts’ opinions who analyzed the application of this system in real clinical practice was carried out. Introduction of medications lists based on advanced VEN analysis has proven to be a highly effective tool in clinical practice of the Pulmonology Department. The system has been highly appreciated by experts including doctors and researchers which confirms its practical value.

Keywords: medications, lists of medications, pharmacoeconomic analysis, VEN categories, advanced VEN analysis, Pulmonology Department, expert opinions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы фармакоэкономики для практических врачей : метод. рекомендации для врачей // Н. Ю. Лескова, А. В. Шульмин, М. Р. Конорев, А. А. Солкин. – Витебск : Витебский гос. мед. ун-т, 2023. – 54 с.
2. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2010 № 256-1210 / Л. А. Жилевич, Т. Ф. Мигаль, Е. И. Адаменко [и др.]. – Минск, 2010. – 18 с.
3. Алгоритмы принятия управленческих решений на основе экспертного VEN-анализа / А. В. Шульмин, Н. Ю. Лескова, А. В. Акулёнок [и др.] // Вестник фармации. – 2021. – № 4. – С. 25–31. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.4.25.
4. Об организации работы врача – клинического фармаколога организации здравоохранения : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30 окт. 2017 г. № 1246 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь.
5. Анализ рациональности использования лекарственных средств в учреждениях здравоохранения с помощью матричных моделей / Н. Ю. Лескова, М. Р. Конорев, А. А. Солкин [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2019. – № 1. – С. 90–98.
6. Оценка фармакоэкономических подходов к управлению качеством лекарственного обеспечения в медицинских организациях / Л. Б. Васькова, Е. А. Максимкина, Н. В. Романцева, В. П. Духович // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 2. – С. 41–45. – DOI: 10.29296/25419218-2018-02-08.
7. Deressa, M. B. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia / M. B. Deressa, T. B. Beressa, A. Jemal // Integrated pharmacy research & practice. – 2022. – Vol. 11. – P. 47–59. – DOI: 10.2147/IPRP.S354810.

REFERENCES

1. Leskova NY, Shul'min AV, Konorev MR, Solkin AA. Fundamentals of pharmacoeconomics for practitioners: metod rekomendatsii dlia vrachei. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2023. 50 s. (In Russ.)

2. Zhilevich LA, Migal TF, Adamenko EI, Gavrilenko LN, Kozhanova IN, Romanova IS. The use of pharmacoeconomic and pharmaco-epidemiological methods in the development of the medicinal formula of the state healthcare organization: instruktsiia po primeneniiu: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus 29.12.2010 № 256-1210. Minsk, RB; 2010. 18 s. (In Russ.)

3. Shul'min AV, Leskova NIu, Akulenok AV, Solkin AA, Konorev MR, Shevtsova VV. Algorithms for making managerial decisions based on expert VEN analysis. Vestnik farmatsii. 2021;(4):25–31. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.25. (In Russ.)

4. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus. On the organization of work of a clinical pharmacologist in a healthcare organization: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus ot 30 oct 2017 g No 1246. (In Russ.)

5. Leskova NIu, Konorev MR, Solkin AA, Pavliukov RA, Akulenok AV. Analysis of the

rationality of the use of medicines in healthcare institutions using matrix models. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia. 2019;(1):90–8. (In Russ.)

6. Vas'kova LB, Maksimkina EA, Romantseva NV, Dukhovich VP. Assessment of pharmacoeconomic approaches to drug quality management in medical organizations. Farmatsiia. 2018;67(2):41–5. doi: 10.29296/25419218-2018-02-08. (In Russ.)

7. Deressa MB, Beressa TB, Jemal A. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. Integr Pharm Res Pract. 2022;11:47–59. doi: 10.2147/IPRP.S354810

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра общей и клинической фармакологии

с курсом ФПК и ПК,

тел.: +375 33 345 05 50,

e-mail: natascha.lesckova@yandex.ru,

Лескова Н. Ю.

Поступила 08.09.2025 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 66.061.3:615.322:582.943

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.10>

В. А. Терлецкая, Р. И. Лукашов

РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ВЕРБАСКОЗИДА И КИСЛОТЫ ХЛОРОГЕНОВОЙ ИЗ РАСТЕНИЙ РОДА *LAMIUM*, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Проведена разработка параметров экстракции биологически активных веществ из травы четырех видов рода *Lamium* (*L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon*), произрастающих на территории Республики Беларусь. Оптимизированы условия экстракции суммы фенольных соединений (ФС), вербаскозида и кислоты хлорогеновой путем варьирования продолжительности и кратности экстракции, температуры, соотношения массы сырья и объема экстрагента, степени измельчения сырья. Количественное определение суммы ФС осуществляли спектрофотометрически по реакции с реактивом Фолина-Чокальтеу, кислоты хлорогеновой и вербаскозида – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Статистическая обработка включала ANOVA-анализ и множественные сравнения по Тьюки. Рекомендованы следующие условия: для *L. album* и *L. purpureum* – двукратная экстракция в течение 45 минут при температуре 80 °С, соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 и степени измельчения сырья 1400 мкм; для *L. maculatum* – двукратная экстракция в течение 30 минут при температуре 80 °С, соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 и степени измельчения сырья 355 мкм; для *L. galeobdolon* – двукратная экстракция в течение 30 минут при температуре 60 °С, соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 и степени измельчения сырья 180 мкм. Диаграммы Парето указывают на приоритетное значение соотношения массы сырья, объема экстрагента и кратности экстракции для выхода целевых биологически активных веществ (БАВ). Разработанные регрессионные модели могут быть использованы для прогнозирования выхода ФС при вариации технологических условий.

Ключевые слова: *Lamium album*, *Lamium purpureum*, *Lamium maculatum*, *Lamium galeobdolon*, оптимизация экстракции.

ВВЕДЕНИЕ

Растения рода *Lamium*, или яснотка (*Lamium album* – яснотка белая, *Lamium purpureum* – яснотка пурпурная, *Lamium maculatum* – яснотка крапчатая, *Lamium galeobdolon* – яснотка зеленчуковая), – перспективный источник БАВ, направленных на лечение заболеваний женской репродуктивной системы. Известно, что водно-спиртовой экстракт *L. album* повышает экспрессию ароматазы в культуре клеток человека [1], бутанольные экстракты *L. album* и *L. purpureum* обладают гемостатическими свойствами *in vivo* [2]. Экстракт *L. maculatum* подавляет *in vitro* пролиферацию клеток рака шейки матки [3]. Хлорогеновая кислота при тамоксифен-индуцированной токсичности восстанавли-

ливает уровни репродуктивных гормонов крыс [4]. Вербаскозид проявляет противоопухолевый эффект в культуре клеток рака яичников [5]. Представляется актуальной разработка оптимальных параметров экстракции суммы ФС, обуславливающих основной спектр фармакологических эффектов [6], с учетом содержания преобладающих маркерных БАВ – вербаскозида и кислоты хлорогеновой [7]. Такой подход позволяет при сопоставимом выходе суммы фенольных соединений (ФС) оценивать эффективность экстракции не только по интегральному показателю, но и по уровню отдельных БАВ, контролируя сохранность их содержания при варьировании технологических параметров.

Ранее проведенные исследования экстракции БАВ из представителей рода

Lamium ограничены по охвату видов, методам анализа и числу исследуемых компонентов. Так, в работе [8] оптимизация условий экстракции *L. album* проводилась только по суммарному содержанию иридоидов с применением ультразвуковой экстракции, которая может вызывать разрушение термолабильных соединений и генерацию свободных радикалов. Дополнительное использование целлюлазы увеличивает себестоимость экстрагирования. В исследовании [9] изучено влияние технологических параметров на выход суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот из *L. album*, однако отсутствуют данные о содержании индивидуальных БАВ, а также использован метод ультразвуковой экстракции с его потенциальными ограничениями. В работе [10] оптимизация проводилась исключительно для *L. purpureum* и только за счет выбора экстрагента. Исследование [11] было ограничено изучением влияния концентрации этанола и времени ультразвуковой экстракции на выход ФС из корней *L. album*. В работе [12] аналогичный подход применялся к фенолкарбоновым кислотам. Также известны методики выделения стеринов из корней *L. album* и *L. purpureum*, а также полисахаридов из шрота данных видов [13]. Таким образом, ранее исследования либо фокусировались на одном виде растения, либо рассматривали ограниченное число компонентов и не включали количественную оценку индивидуальных БАВ современными аналитическими методами. Настоящая работа впервые направлена на оптимизацию условий экстракции суммы ФС, вербаскозида и хлорогеновой кислоты из травы *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и *L. galeobdolon*.

Цель – разработка параметров экстракции (продолжительность, кратность, температура экстракции, соотношение сырья и экстрагента, степень измельчения сырья) для максимизации выхода суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой из травы *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и *L. galeobdolon* с построением и верификацией регрессионных моделей, описывающих процесс экстракции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила трава *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и

L. galeobdolon, собранная в период массового цветения (апрель–май 2024 г.) в окрестностях г. Минска. Сушку выполняли воздушно-теневым способом. Экстракцию проводили на водяной бане с варьированием следующих параметров: температура – от 20 °С до 100 °С; соотношение сырья (г) и экстрагента (мл) – от 1 : 10 до 1 : 100; кратность экстракции – 1 и 2 раза; продолжительность – от 0,5 до 6 часов; степень измельчения сырья – частицы размером от 90 мкм до частиц, не проходящих через сито (1400).

Для спектрофотометрического определения ФС к 0,10 мл полученного извлечения прибавляли 0,15 мл реактива Фолина-Чокальтеу и 4,75 мл 10% раствора натрия карбоната, доводили до 10,0 мл водой очищенной. Оптическую плотность измеряли через 30 мин при длине волны 760 нм. Компенсационный раствор готовили по аналогичной схеме без добавления извлечения. Содержание ФС определяли в пересчете на хлорогеновую кислоту методом градуировочного графика.

Для хроматографического анализа в качестве подвижной фазы использовали двухкомпонентную систему: *фосфорную кислоту P – воду P* (1:999, об./об.) (фаза А) и *ацетонитрил P* (фаза В). Хроматографическую колонку длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненную силикагелем октадецилсилильным (C₁₈), термостатировали при температуре 35 °С. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл. Использовали диодно-матричное детектирование в диапазоне длин волн 190–800 нм [14]. Идентификацию вербаскозида и хлорогеновой кислоты выполняли путем сравнения времени удерживания и спектра поглощения в ультрафиолетовой области с соответствующими стандартными образцами (Sigma-Aldrich, США). Количественное определение осуществляли с помощью градуировочного графика.

В ходе исследования использовали весы аналитические Explorer EX 125D, баню водяную WB-12, центрифугу лабораторную CM-70M.07, спектрофотометр Solar PB 2201B, жидкостной хроматограф Thermo Scientific UltiMate 3000 Standard.

Все эксперименты выполняли в четырехкратной повторности (n = 4). Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Для сравнения

двух уровней факторов применяли двухвыборочный t-тест (с поправкой Уэлча при неравенстве дисперсий). При анализе трех и более уровней факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующей множественной сравнительной оценкой методом Тьюки (Tukey HSD). Уровень статистической значимости принимали равным $\alpha = 0,05$. Обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Minitab Statistical Software [15], MS Excel 365, Statistics Kingdom [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе подбирали оптимальную температуру экстракции. Однофакторный ANOVA показал значимое влияние температуры на содержание суммы ФС в извлечениях из травы *L. album* ($F=4,053$,

$p=0,020$), *L. purpureum* ($F=5,586$, $p=0,006$), *L. maculatum* ($F = 3,623$, $p = 0,022$), *L. galeobdolon* ($F = 6,817$, $p = 0,002$).

Для извлечений из травы *L. album* и *L. purpureum* максимальный выход БАВ достигался при температуре экстракции 80 °С ($p = 0,017$ и $p = 0,043$ по сравнению с экстракцией при температуре 20 °С и 40 °С соответственно) (рисунок 1).

Аналогично для извлечений из травы *L. purpureum* максимальный выход БАВ достигался при температуре экстракции 80 °С ($p = 0,017$ и $p = 0,019$ по сравнению с экстракцией при температуре 20 °С и 40 °С соответственно) (рисунок 2).

Максимальный выход суммы ФС из травы *L. maculatum* зафиксирован при температурах 60 °С и 80 °С ($p = 0,041$ и $p = 0,034$ соответственно по сравнению с экстракцией при температуре 20 °С). Не наблюдалось статистически значимых

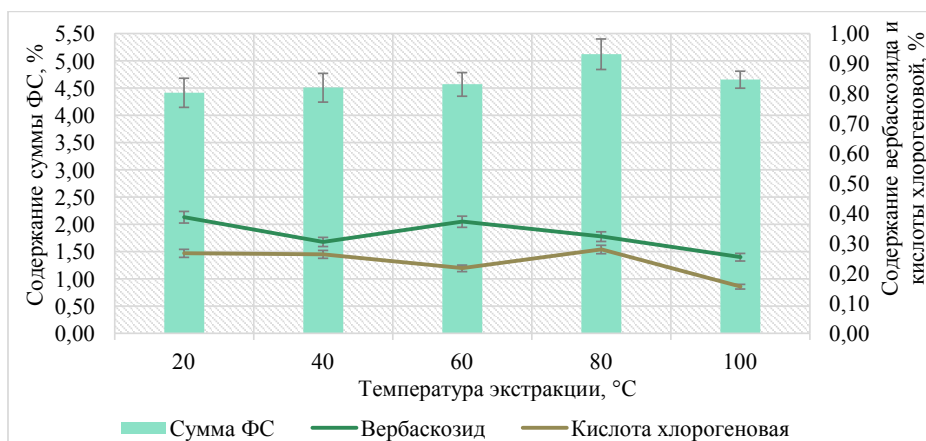


Рисунок 1. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. album* от температуры экстракции

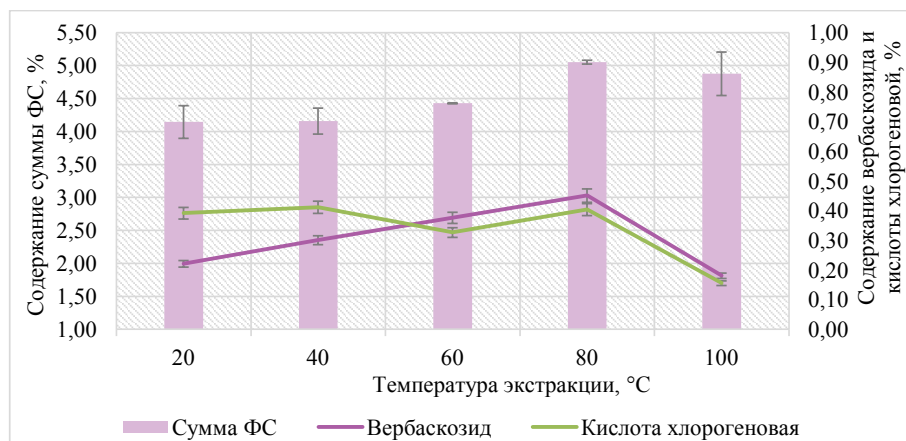


Рисунок 2. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. purpureum* от температуры экстракции

различий между содержанием суммы ФС при температурах 60 °С и 80 °С, однако содержание вербаскозида было максималь-

но при температуре 80 °С ($p = 0,041$) при сопоставимом содержании хлорогеновой кислоты (рисунок 3).

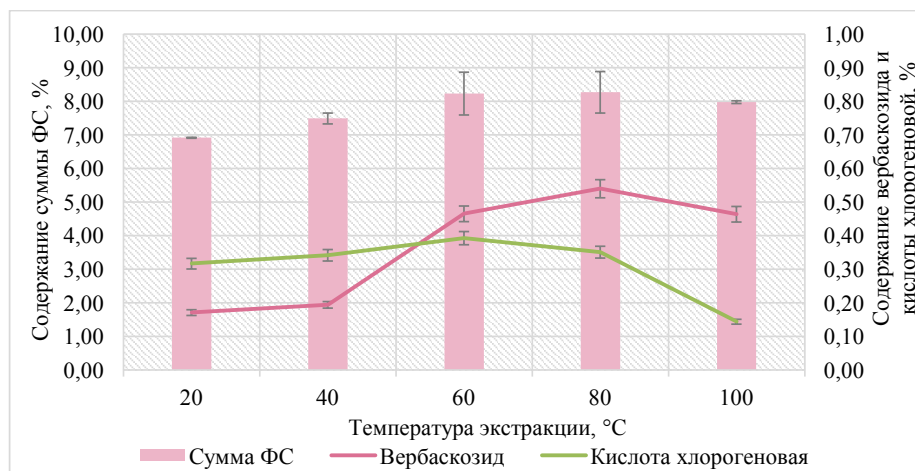


Рисунок 3. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. maculatum* от температуры экстракции

Для извлечений из травы *L. galeobdolon* наибольший выход суммы ФС отмечен при температурах 60 °С, 80 °С и 100 °С ($p = 0,041$, $p = 0,003$, $p = 0,006$ соответственно по сравнению с экстракцией при температуре 20 °С). Не наблюдалось статистиче-

ски значимых различий между содержанием суммы ФС при температурах 60 °С и 80 °С, однако содержание хлорогеновой кислоты было максимально при температуре 60 °С ($p = 0,036$) при сопоставимом содержании вербаскозида (рисунок 4).

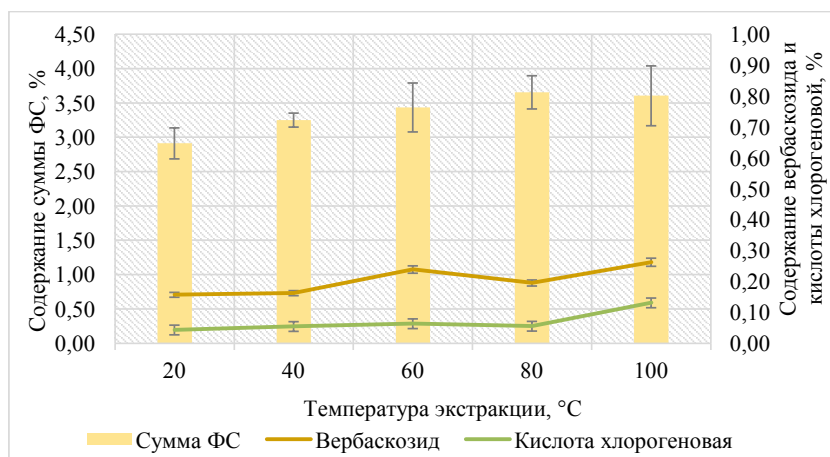


Рисунок 4. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. galeobdolon* от температуры экстракции

Повышение температуры выше 80 °С приводило к частичной деградации БАВ для всех изученных видов сырья, за исключением *L. galeobdolon*. Рекомендуется температурный режим 80 °С для получения извлечений с максимальным содержанием изучаемых БАВ из травы *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и

60 °С – для получения извлечений из травы *L. galeobdolon*.

На втором этапе изучали влияние продолжительности и кратности экстракции на выход целевых БАВ. Под двукратной экстракцией в течение времени n понимали процесс, при котором растворитель делили на две равные части и последовательно ис-

пользовали для экстракции, при этом суммарное время обеих стадий составляло 2п. Однофакторный ANOVA показал значимое влияние времени и кратности экстракции на содержание суммы ФС в извлечениях из травы *L. album* ($F = 3,200$, $p = 0,038$), *L. purpureum* ($F = 65,765$, $p < 0,001$), *L. maculatum* ($F = 3,914$, $p = 0,016$),

L. galeobdolon ($F = 45,423$, $p < 0,001$).

Наиболее высокое содержание суммы ФС отмечено в экстракте *L. album*, полученном при двукратной экстракции в течение 45 минут ($p = 0,031$, $p = 0,026$, $p = 0,045$, $p = 0,009$ по сравнению с однократной экстракцией при 30 мин, 60 мин, 3 ч, 6 ч соответственно) (рисунок 5).

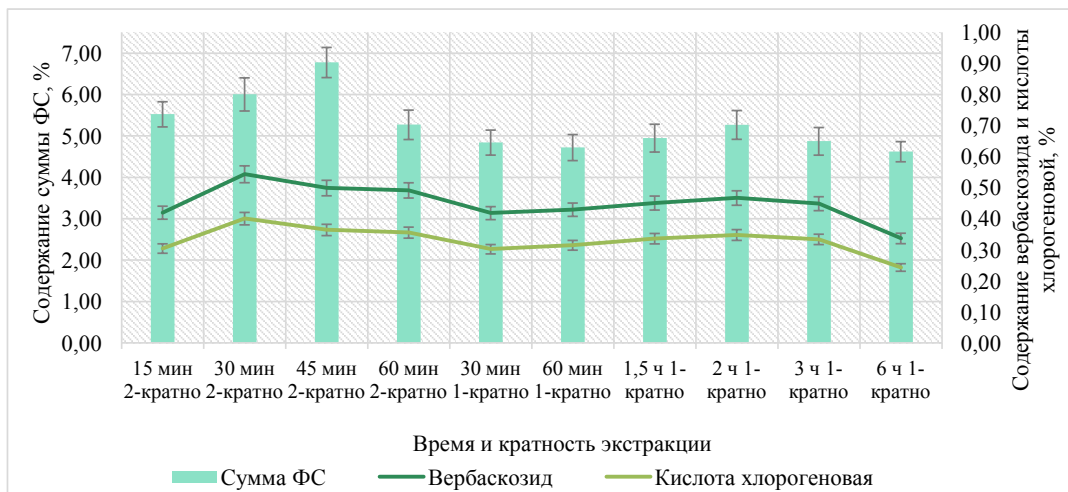


Рисунок 5. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. album* от продолжительности и кратности экстракции

Максимальное содержание суммы ФС отмечено в экстракте *L. purpureum*, полученном при двукратной экстракции в течение 45 минут и 60 минут ($p < 0,001$ по сравнению с двукратной экстракцией в течение 30 мин, 60 мин, однократной экстракцией в течение 30 мин – 6 ч) (рисунок 6).

течение 30 мин и 45 минут ($p = 0,043$ и $p = 0,025$ соответственно по сравнению с однократной экстракцией в течение 30 мин) (рисунок 7).

Наибольшее содержание суммы ФС обнаружено в экстракте *L. maculatum*, полученном при двукратной экстракции в

В экстракте *L. galeobdolon* наибольшее содержание суммы ФС получено при двукратной экстракции в течение 30 мин, 45 минут ($p < 0,001$ по сравнению с однократной экстракцией в течение 30 мин – 6 ч) (рисунок 8).

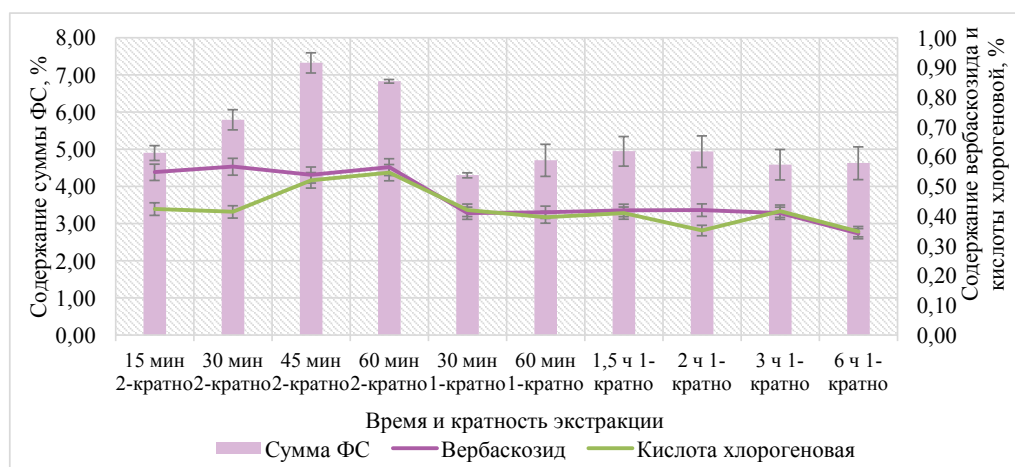


Рисунок 6. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. purpureum* от продолжительности и кратности экстракции

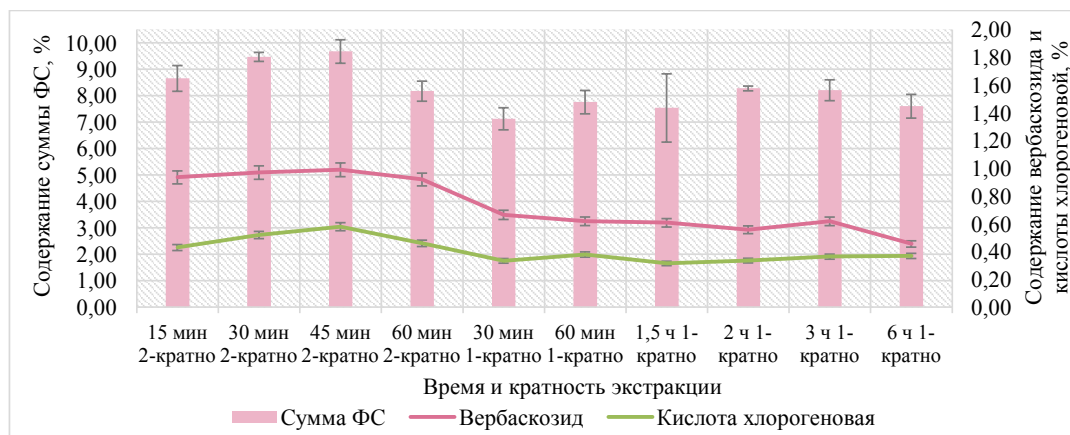


Рисунок 7. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. maculatum* от продолжительности и кратности экстракции

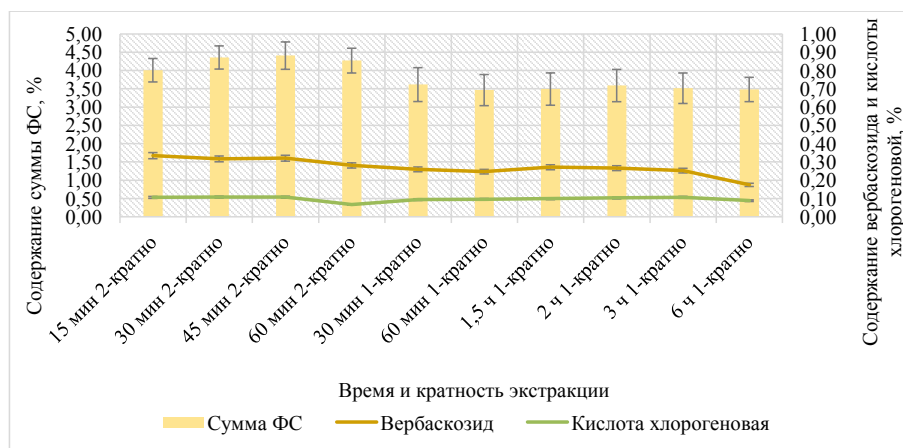


Рисунок 8. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. galeobdolon* от продолжительности и кратности экстракции

Двукратная экстракция продемонстрировала преимущество перед однократной во всех изученных случаях. Так, двукратная экстракция в течение 45 минут позволяла извлечь в 1,4 раза больше ФС *L. album*, в 1,5 раза больше ФС *L. purpureum*, в 1,3 раза больше ФС *L. maculatum* и *L. Galeobdolon*, чем однократная экстракция в течение 1,5 часа, что соответствует принципу повышения разности концентраций для оптимизации экстракции [17]. Увеличение длительности экстракции более 2 часов не давало статистически значимых преимуществ для повышения содержания ФС, а при экстракции более 3 часов снижалось содержание вербаскозида и кислоты хлорогеновой, предположительно, вследствие их гидролиза. Рекомендуется 2-кратная экстракция в течение 45 минут для извлечения ФС из травы *L. album*,

L. purpureum, 2-кратная экстракция в течение 30 минут для извлечения ФС из травы *L. maculatum* и *L. galeobdolon*.

На третьем этапе исследовали степень измельчения сырья, позволяющую извлечь максимальное количество БАВ. Однофакторный ANOVA показал значимое влияние степени измельчения сырья на содержание суммы ФС в извлечениях из травы *L. album* ($F = 15,319$, $p < 0,001$), *L. purpureum* ($F = 11,704$, $p = 0,028$), *L. maculatum* ($F = 33,873$, $p < 0,001$), *L. galeobdolon* ($F = 148,116$, $p < 0,001$).

Между фракциями *L. album* со степенью измельчения от 90 до 1400 мкм статистически значимых различий в содержании суммы ФС не выявлено, однако во всех этих группах значения были достоверно выше, чем в сырье с частицами, не проходящими через сито (1400) ($p < 0,001$) (рисунок 9).

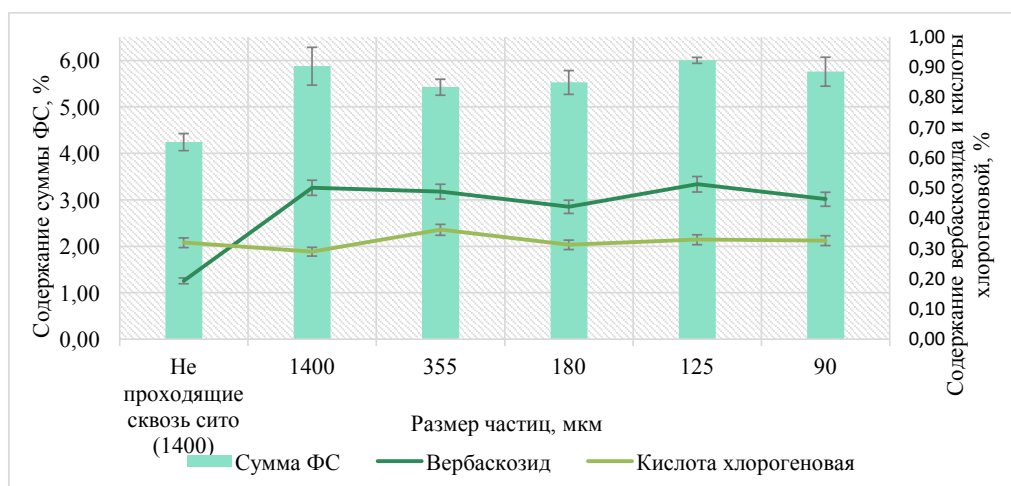


Рисунок 9. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. album* от размера частиц сырья

Содержание суммы ФС во фракциях *L. purpureum* с размерами частиц 90–1400 мкм не демонстрировало статистически значимых различий, однако перечислен-

ные фракции характеризовались более высоким уровнем ФС по сравнению с сырьем с частицами, не проходящими через сито (1400) ($p = 0,044$) (рисунок 10).

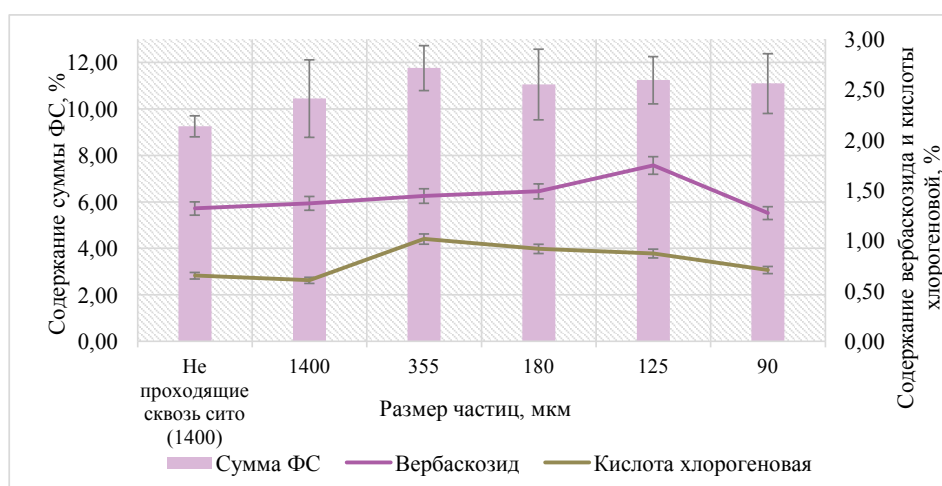


Рисунок 10. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. purpureum* от размера частиц сырья

Максимальный выход суммы ФС наблюдался из травы *L. maculatum* со степенью измельчения от 90 до 355 мкм ($p < 0,001$ в сравнении с сырьем с размером частиц, не проходящих через сито (1400), $p = 0,035$ в сравнении с сырьем со степенью измельчения 1400 мкм) (рисунок 11).

Для травы *L. galeobdolon* максимальный выход суммы ФС наблюдается при степенях измельчения от 90 до 180 мкм ($p < 0,001$ в сравнении с сырьем со степенью измельчения 1400 мкм) (рисунок 12).

Для экстрактов, полученных из фракции с размером частиц 90 мкм, наблюдается сниженное содержание кислоты хлорогеновой и вербаскозида, что может быть связано с затрудненной сольватацией устойчивой суспензией, образовавшейся из большого числа клеток с разрушенной оболочкой, однако оптическая плотность извлечений не снижается, на что может влиять соэкстракция балластных веществ. Также при одновременном нахождении в измельченном лекарственном раститель-

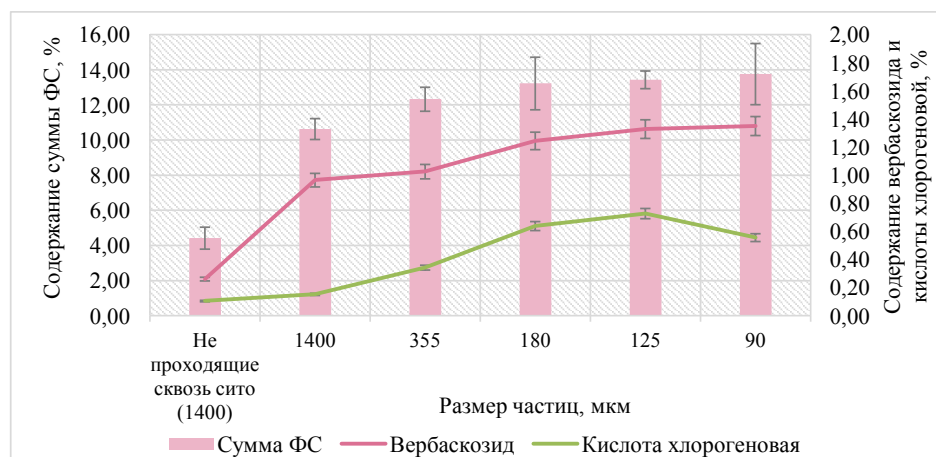


Рисунок 11. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. maculatum* от размера частиц сырья

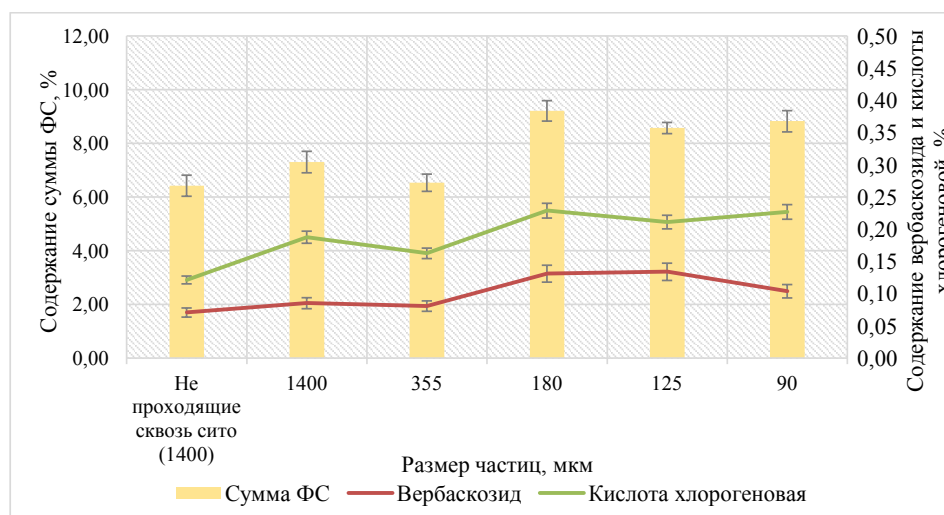


Рисунок 12. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. galeobdolon* от размера частиц сырья

ном сырье частиц значительно различающегося размера нарушается однородность дозирования, вследствие чего происходит неравномерное экстрагирование БАВ [18]. Рационально рекомендовать следующую степень измельчения сырья: 1400 мкм для травы *L. album*, 355 мкм для травы *L. purpureum* и *L. maculatum*, 180 мкм для травы *L. galeobdolon*, при этом нормировать содержание частиц (90) не более 3% [18].

На четвертом этапе выбрали оптимальное соотношение сырья и экстрагента для экстракции ФС. Однофакторный ANOVA показал значимое влияние степени измельчения сырья на содержание суммы ФС в извлечениях из травы *L. album* ($F = 1682,966$, $p < 0,001$), *L. purpureum* ($F = 102,332$, $p < 0,001$), *L. maculatum*

($F = 648,332$, $p < 0,001$), *L. galeobdolon* ($F = 632,667$, $p < 0,001$) (рисунки 13, 14, 15, 16).

Максимальный выход БАВ наблюдали в извлечениях из травы *L. album*, *L. maculatum*, *L. purpureum*, *L. galeobdolon* при соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 и 1 : 100 ($p < 0,001$ в сравнении с соотношением 1 : 10 и 1 : 25). Содержание кислоты хлорогеновой, вербаскозида и ФС на единицу массы сырья последовательно увеличивалось при изменении соотношения от 1 к 10 до 1 к 50. Увеличение соотношения свыше 1 к 50 не приводило к дальнейшему увеличению содержания БАВ. Рекомендуется экстракция БАВ из травы *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum* и *L. galeobdolon* при соотношении массы сырья и объема экстрагента 1 г к 50 мл.

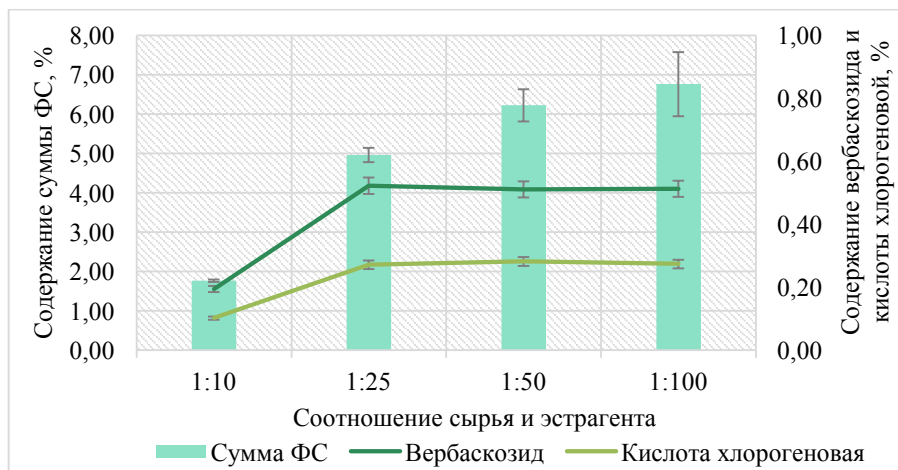


Рисунок 13. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. album* от соотношения сырья и экстрагента (г к мл)

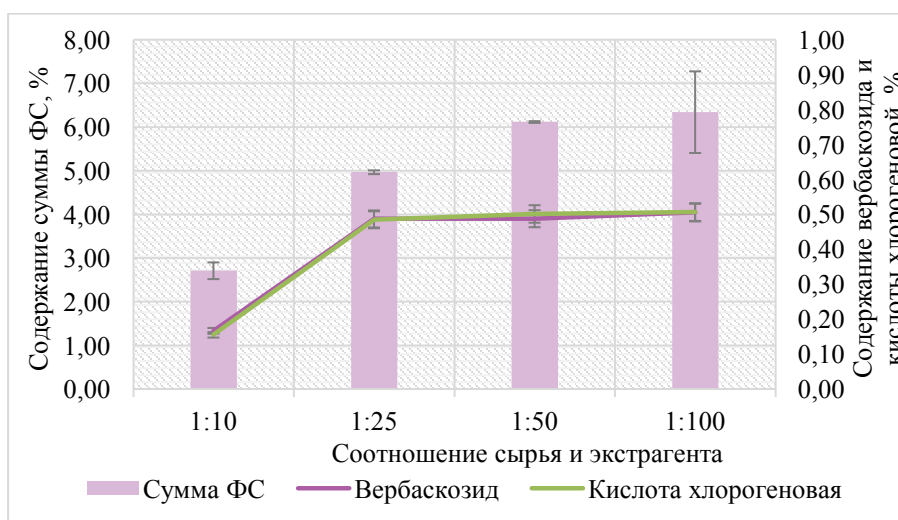


Рисунок 14. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. purpureum* от соотношения сырья и экстрагента (г к мл)

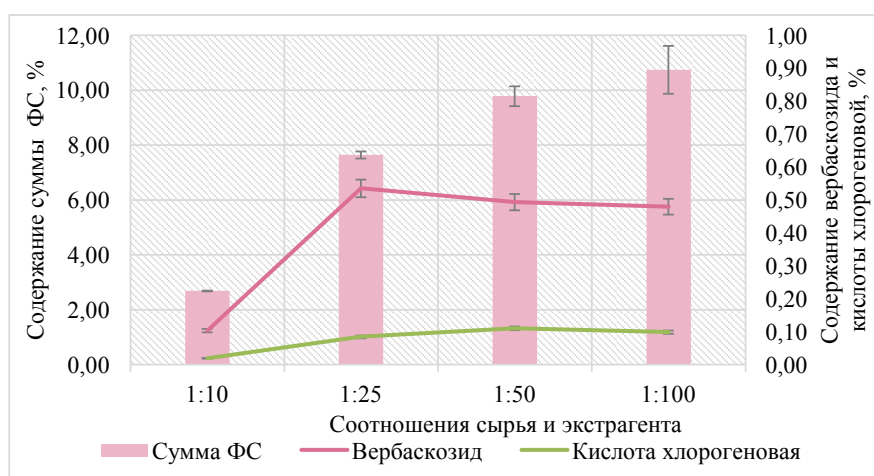


Рисунок 15. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. maculatum* от соотношения сырья и экстрагента (г к мл)

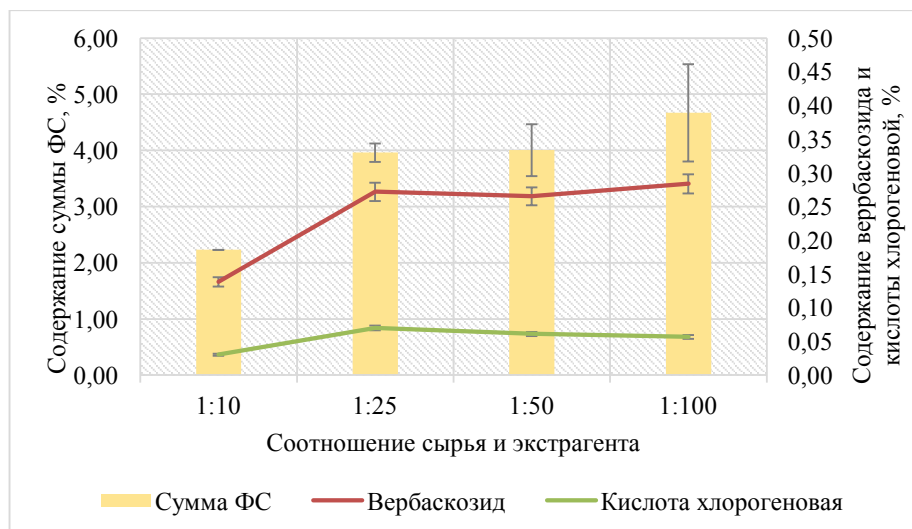


Рисунок 16. – Зависимость содержания суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой в извлечении из травы *L. galeobdolon* от соотношения сырья и экстрагента (г к мл)

На основании экспериментальных данных и принимая во внимание схожесть зависимости от исследуемых параметров выхода суммы ФС и индивидуальных БАВ, были построены регрессионные модели, описывающие закономерности

содержания суммы ФС в извлечениях из *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon* от продолжительности, кратности, температуры экстракции, измельчения, соотношения сырья и экстрагента (таблица 1).

Таблица 1. – Регрессионные модели, описывающие содержание ФС в извлечениях из *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon*

Растительное сырье	Регрессионное уравнение	Расчетное значение, %	Экспериментально полученное значение, %
<i>L. album</i>	$PhC = -1,125 - 0,1659 \cdot 1/Time - 10,94 \cdot 1/Temp - 0,4062 \cdot \text{Log}(\text{Size}) + 1,943 \cdot \text{Log}(\text{Ratio}) + 0,883 \cdot \text{Mult}$	6,19	6,76
<i>L. purpureum</i>	$PhC = -22,37 + 7,78 \cdot \text{Log}(\text{Size}) + 3,431 \cdot \text{Mult} + 0,794 \cdot 1/Time - 37,7 \cdot 1/Temp - 0,1459 \cdot \text{Ratio}$	8,71	8,34
<i>L. maculatum</i>	$PhC = 4,36 + 2,026 \cdot \text{Mult} - 2,756 \cdot \text{Log}(\text{Size}) + 4,032 \cdot \text{Log}(\text{Ratio}) + 0,412 \cdot 1/Time - 36,2 \cdot 1/Temp$	12,16	11,75
<i>L. galeobdolon</i>	$PhC = -1,45 + 1,672 \cdot \text{Mult} + 0,666 \cdot \text{Temp} - 38,8 \cdot 1/Temp - 0,732 \cdot \text{Log}(\text{Size}) + 1,771 \cdot \text{Log}(\text{Ratio})$	5,05	4,61

Примечание: PhC – сумма ФС, Mult – кратность экстракции, Size – степени измельчения сырья, Ratio – соотношение сырья и экстрагента, Temp – температура, Time – продолжительности экстракции.

Таким образом, экспериментально полученное значение отличалось не более, чем на 10% от математически рассчитанного. Для оценки эффективности предложенных регрессионных моделей был проведен дисперсионный анализ (ANOVA) (таблица 2).

Наиболее устойчивые и предсказуемые модели получены для *L. album* и *L. maculatum* с высокими значениями коэффициента детерминации: $R^2 = 76,85\%$

и $77,78\%$. Это свидетельствует о том, что модели объясняют более трех четвертей вариации выхода ФС и обладают высокой внутренней согласованностью и прогностической способностью. Такие показатели позволяют использовать данные модели для масштабирования и оптимизации экстракционных технологий. Модель для *L. purpureum* характеризуется удовлетворительными показателями: $R^2 = 60,45\%$, несмотря на более низкие значения, мо-

Таблица 2. – ANOVA-анализ предложенных регрессионных уравнений

	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)	F-Value	F _{крит}	P-Value
<i>L. album</i>	76,85%	75,41%	72,72%	38,12	2,6458	< 0,001
<i>L. purpureum</i>	60,45%	57,84%	57,01%	23,23		< 0,001
<i>L. maculatum</i>	77,78%	76,32%	74,53%	53,21		< 0,001
<i>L. galeobdolon</i>	45,91%	42,65%	36,65%	14,09		< 0,001

Примечание: R-sq – коэффициент детерминации, R-sq(adj) – скорректированный коэффициент детерминации, R-sq(pred) – предсказанный коэффициент детерминации, F-Value – фактическое значение критерия Фишера, F_{крит} – критическое значение критерия Фишера, P-Value – уровень значимости.

дель остается статистически значимой ($p < 0,05$) и пригодна для описания выхода ФС при ограниченной вариабельности условий. Наименее предсказуемой оказалась модель для *L. galeobdolon* ($R^2 = 45,91\%$). Хотя модель статистически значима ($p < 0,05$), большая часть вариации объясняется, вероятно, наличием в составе данного вида других соединений (иридоиды иных типов, азотсодержащие вещества), влияющих на кинетику экстракции и не учтенных текущими переменными. Для повышения точности необходимы расширение набора предикторов или применение иных моделей. Все модели демонстрируют высокие значения F-критерия, значительно превышающие табличное ($F_{кр} = 2,6458$), что подтверждает их прогностическую значимость. Таким образом, построенные регрессионные уравнения эффективно прогнозируют выход ФС при заданных условиях у *L. album*, *L. maculatum* и *L. purpureum*, в то время как для *L. galeobdolon* требуется дополнительное биохимическое и технологическое исследование.

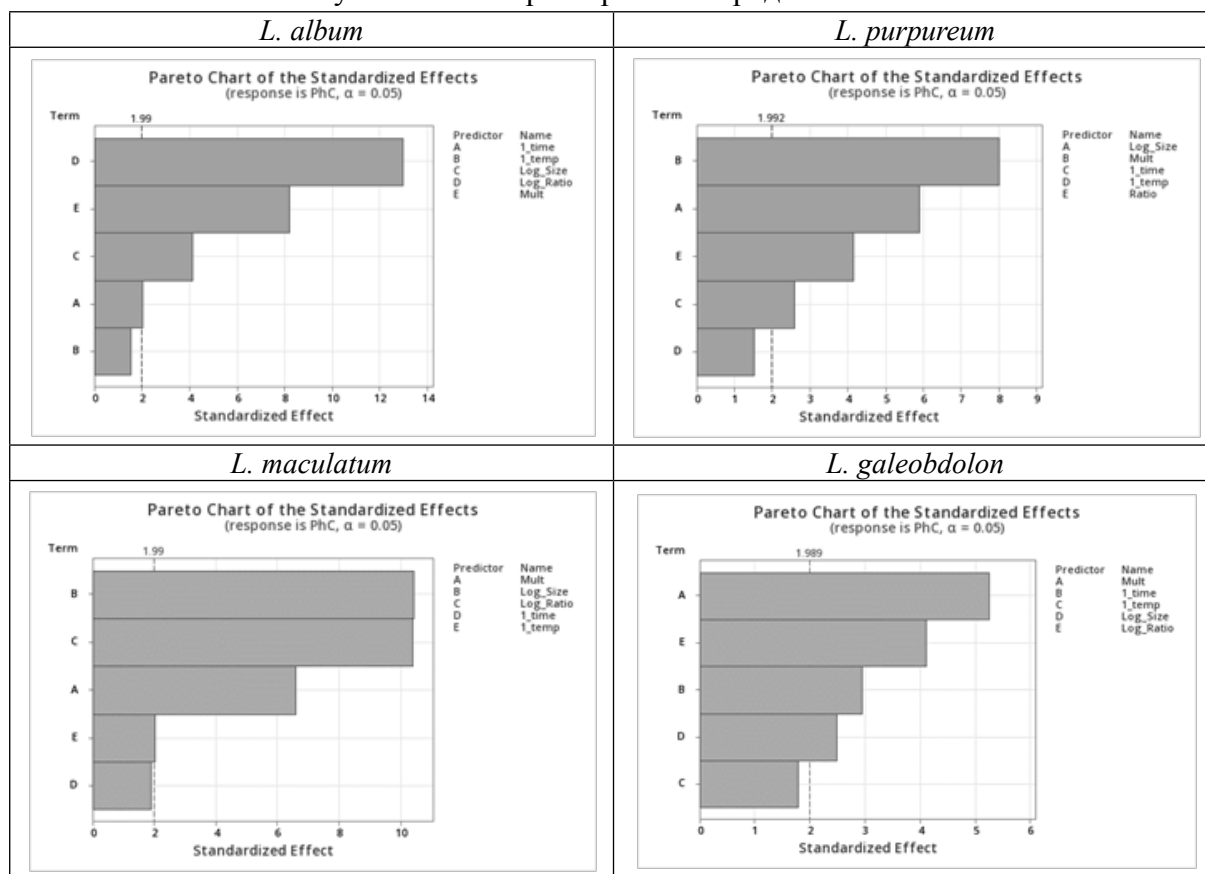
Для оценки относительного вклада факторов в варьирование отклика была построена диаграмма Парето на основании стандартных коэффициентов регрессионной модели. На графике представлены столбцы, соответствующие стандартизированным значениям эффектов факторов, упорядоченные по убыванию, а также критическая линия (таблица 3).

Наибольшее влияние на отклик оказывала кратность экстракции (*L. purpureum*, *L. galeobdolon*) и соотношение сырья и экстрагента (*L. album*, *L. maculatum*), что позволяет рассматривать их в качестве ключевых переменных при оптимизации процесса экстракции. Далее следуют продолжительность экстракции и размер частиц. Несмотря на то, что фактор температура в моделях для всех четы-

рех видов не пересекает критическую границу на диаграммах Парето, его влияние нельзя считать несущественным. Во всех случаях значения p находятся вблизи уровня значимости ($\alpha = 0,05$), особенно у *L. maculatum* ($p = 0,062$) и *L. galeobdolon* ($p = 0,077$), что позволяет рассматривать температуру как погранично значимый фактор, оказывающий влияние на выход ФС в комплексе с иными исследованными факторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование позволило оптимизировать параметры экстракции суммы ФС, вербаскозида и кислоты хлорогеновой из травы *L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon* путем варьирования длительности (0,5–6 ч), кратности (1–2 раза), температуры (20–100 °С) экстракции, соотношения массы сырья к объему экстрагента (1 : 10 – 1 : 100) и степени измельчения (90 мкм – 1400 мкм). Экспериментально установлено, что при соотношении сырья и экстрагента 1 : 50 и двукратной экстракции достигается максимум извлечения исследованных БАВ; оптимальная температура и продолжительность варьируют по видам: для *L. album*, *L. purpureum* – 80 °С и 45 мин, для *L. maculatum* – 80 °С и 30 мин, для *L. galeobdolon* – 60 °С и 30 мин. Значительный вклад в выход БАВ вносит степень измельчения: фракции с размером частиц 1400 мкм (*L. album*, *L. purpureum*), 355 мкм (*L. maculatum*), 180 мкм (*L. galeobdolon*) при нормировании содержания частиц сырья с размером 90 мкм обеспечивают наиболее высокую экстрагируемость. Парето-анализ подтверждает, что соотношение массы сырья к объему экстрагента, кратность и размер частиц являются приоритетными факторами оптимизации экстракции. По-

Таблица 3. – Диаграммы Парето нормализованных эффектов для предикторов выхода суммы ФС из травы растений рода *Lamium*

Примечание: Mult – кратность экстракции, Size – степени измельчения сырья, Ratio – соотношение сырья и экстрагента, Temp – температура, Time – продолжительность экстракции, Log – натуральный логарифм величины, 1_ – обратная величина, Standardized Effect – стандартизированный эффект.

строенные регрессионные модели описывают кинетику извлечения адекватно для *L. album* и *L. maculatum*, удовлетворительно для *L. purpureum* и позволяют прогнозировать результаты экстракции при изменении условий.

SUMMARY

V. A. Tsiarletskaia, R. I. Lukashou
DEVELOPMENT OF EXTRACTION
PARAMETERS FOR TOTAL PHENOLIC
COMPOUNDS, VERBASCOSIDE AND
CHLOROGENIC ACID FROM *LAMIUM*
SPECIES GROWING IN THE REPUBLIC
OF BELARUS

Development of the extraction parameters of biologically active compounds from the plant of four *Lamium* species (*L. album*, *L. purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon*) growing in the Republic of Belarus was carried out. The conditions for obtaining total phenolic compounds (PC), verbascoside, and

chlorogenic acid were optimized by varying extraction duration and multiplicity, temperature, solvent-to-raw material ratio and crushing of the plant material. Assay of the total PC was performed spectrophotometrically using the Folin–Ciocalteu reagent, whereas chlorogenic acid and verbascoside were analyzed by high-performance liquid chromatography. Statistical processing included ANOVA-analysis and Tukey's multiple comparisons. The recommended conditions were as follows: for *L. album* and *L. purpureum* – double extraction for 45 min at 80 °C, raw material-to-extraction solvent ratio 1 : 50 and crushing 1400 μm; for *L. maculatum* – double extraction for 30 min at 80 °C, raw material-to-extraction solvent ratio 1 : 50, crushing 355 μm; for *L. galeobdolon* – double extraction for 30 min at 60 °C, raw material-to-extraction solvent ratio 1 : 50, crushing 180 μm. Pareto diagrams point to the predominant influence of raw material weight, extraction solvent volume and extraction multiplicity ratio for the yield of

targeted biologically active compounds. The developed regression models may be used to predict phenolic yields under varying technological conditions.

Keywords: *Lamium album*, *Lamium purpureum*, *Lamium maculatum*, *Lamium galeobdolon*, extraction optimization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patent EP 1 604 676 A2. Aromatase transcription activators extracts : filing date 06.06.2005 : publ. date 14.12.2005 / Kakuo S., Moriwaki S., Ohuchi A., Kusuoku H. ; applicant Kao Corporation. – 15 p.

2. Bubueanu, C. Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts / C. Bubueanu, R. Iuksel, M. Panteli // Acta pharmaceutica. – 2019. – Vol. 69, N 3. – С. 443–449. – DOI: 10.2478/acph-2019-0026.

3. Патент ВУ 24640. Способ получения фитоэкстракта с цитостатической активностью : заявлено 07.05.2024 : опубл. 20.07.2025 / Р. И. Лукашов, В. А. Терлецкая ; заявитель Белорусский государственный медицинский университет. – 6 с.

4. Chlorogenic acid co-administration abates tamoxifen-mediated reproductive toxicities in male rats: An experimental approach / S. E. Owumi, R. A. Anaikor1, U. O. Arunsi [et al.] // Journal of food biochemistry. – 2021. – Vol. 45, N 2. – P. e13615. – DOI: 10.1111/jfbc.13615.

5. The Anti-Tumor Efficacy of Verbascoside on Ovarian Cancer via Facilitating CCN1-AKT/NF-κB Pathway-Mediated M1 Macrophage Polarization / Y. Ren, J. He, W. Zhao, Y. Ma // Frontiers oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 901922. – DOI: 10.3389/fonc.2022.901922.

6. Yalçın, F. N. Ethnobotany, Pharmacology and Phytochemistry of the Genus *Lamium* (Lamiaceae) / F. N. Yalçın, D. Kaya // FABAD journal of pharmaceutical sciences. – 2006. – Vol. 31. – С. 43–52.

7. Терлецкая, В. А. Сравнительный анализ компонентного состава растений рода *Lamium* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / В. А. Терлецкая, Р. И. Лукашов // Вестник фармации. – 2024. – № 4. – С. 55–65. – DOI: 10.52540/2074-9457.2024.4.55.

8. Hejazi Kojoori, S. M. Simultaneous Optimization of Ultrasound Pretreatment Extraction of Polyphenols Using Response Surface Methodology from *Lamium album* L. / S. M. Hejazi Kojoori, R. S. Moazeni-Pourasil, M. K. Rofouei // Journal of natural compounds chemistry. – 2022. – Vol. 1, N 1. – P. 16–26. – DOI: 10.22092/JNCC.2023.129073.

9. Use of Secondary Metabolites Profiling and Antioxidant Activity to Unravel the Differences between Two Species of Nettle / J. Baumli, N. Antal, D. Casoni, C. Cimpoiu // Plants. – 2023. – Vol. 12, N 18. – P. 3233. – DOI: 10.3390/

plants12183233.

10. Effects of solvent extraction system on antioxidant activity of *Lamium purpureum* L. / S. M. Grujić, A. M. Džamić, V. D. Mitić [et al.] // Hemijska industrija. – 2017. – Vol. 71, N 5. – P. 361–370. – DOI: 10.2298/HEMIND160518047G.

11. Ramanauskaitė, E. Baltosio lamijos (*Lamium album* L.) šaknų fenolinių junginių ir antioksidacinio aktyvumo tyrimas : disertacija... farmacijos mokslų magistro laipsniui gauti / Egle Ramanauskaitė ; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. – Kaunas, 2021. – 48 l.

12. Kedite, S. Fenolio rūgštys ir flavonoidai baltojoje negyvojoje dilgėleje (*Lamium album* L.) : disertacija... farmacijos mokslų magistro laipsniui gauti / S. Kedite ; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. – Kaunas, 2017. – 49 l.

13. Петухова, Н. М. Комплексная технология препаратов на основе травы яснотки белой и яснотки пурпурной : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Петухова Надежда Михайловна ; С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад. – Санкт-Петербург, 2009. – 29 с.

14. 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.

15. Minitab Statistical Software // Minitab : [website]. – URL: <https://www.minitab.com/> (date of access: 19.08.2025).

16. Statistics Kingdom : [website]. – URL: <https://www.statskingdom.com/> (date of access: 19.08.2025).

17. Дубашинская, Н. В. Некоторые особенности экстрагирования лекарственного растительного сырья (часть I) / Н. В. Дубашинская, О. М. Хишова, О. М. Шимко // Вестник фармации. – 2006. – № 3. – С. 62–72.

18. Современные требования к контролю качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов по показателю «Измельченность» / Е. Л. Ковалева, В. В. Шелестова, Л. Н. Фролова [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 218–227. – DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-4-218-227.

REFERENCES

1. Kakuo S, Moriwaki S, Ohuchi A, Kusuoku H, inventors; Kao Corporation, assignee. Aromatase transcription activators extracts. Patent EP 1 604 676 A2. 2005 Dec 14. 15 p

2. Bubueanu C, Iuksel R, Panteli M. Haemostatic activity of butanolic extracts of *Lamium album* and *Lamium purpureum* aerial parts. *Acta Pharm.* 2019;69(3):443–9. doi: 10.2478/acph-2019-0026
3. Lukashov RI, Terletskaia VA, izobretateli; Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, pravopreemnik. Method for obtaining a phytoextract with cytostatic activity. Patent BY 24640. 2025 Iiul' 20. 6 s. (In Russ.)
4. Owumi SE, Anaikorl RA, Arunsi UO, Adaramoye OA, Oyelere AK. Chlorogenic acid co-administration abates tamoxifen-mediated reproductive toxicities in male rats: An experimental approach. *J Food Biochem.* 2021;45(2):e13615. doi: 10.1111/jfbc.13615
5. Ren Y, He J, Zhao W, Ma Y. The Anti-Tumor Efficacy of Verbascoside on Ovarian Cancer via Facilitating CCN1-AKT/NF-κB Pathway-Mediated M1 Macrophage Polarization. *Front Oncol.* 2022;12:901922. doi: 10.3389/fonc.2022.901922
6. Yalçın FN, Kaya D. Ethnobotany, Pharmacology and Phytochemistry of the Genus *Lamium* (Lamiaceae). *FABAD J Pharm Sci.* 2006;31:43–52
7. Terletskaia VA, Lukashov RI. Comparative analysis of the component composition of plants of the genus *Lamium* by high-performance liquid chromatography. *Vestnik farmatsii.* 2024;(4):55–65. doi: 10.52540/2074-9457.2024.4.55 (In Russ.)
8. Hejazi Kojoori SM, Moazeni-Pourasil RS, Rofouei MK. Simultaneous Optimization of Ultrasound Pretreatment Extraction of Polyphenols Using Response Surface Methodology from *Lamium album* L. *Journal of Natural Compounds Chemistry.* 2022;1(1):16–26. doi: 10.22092/JNCC.2023.129073
9. Baumli J, Antal N, Casoni D, Cimpoi C. Use of Secondary Metabolites Profiling and Antioxidant Activity to Unravel the Differences between Two Species of Nettle. *Plants (Basel).* 2023;12(18):3233. doi: 10.3390/plants12183233
10. Grujić SM, Džamić AM, Mitić VD, Stankor-Jovanovic V, Marin PD, Stojanovic GS. Effects of solvent extraction system on antioxidant activity of *Lamium purpureum* L. *Hem Ind.* 2017;71(5):361–70. doi: 10.2298/HEMIND160518047G
11. Ramanauskaitė E. Baltosio lamijos (*Lamium album* L.) šaknų fenolinių junginių ir antioksidacinio aktyvumo tyrimas [Study of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in the Roots of White Dead-nettle (*Lamium album* L.)] [master's thesis]. Kaunas, Lietuva: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2021. 48 p. (Lithuanian)
12. Kedite S. Fenolio rūgštys ir flavonoidai baltojoje negyvojoje dilgėlėje (*Lamium album* L.) [Phenolic Acids and Flavonoids in White Dead-nettle (*Lamium album* L.)] [master's thesis]. Kaunas, Lietuva: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2017. 49 p. (Lithuanian)
13. Petukhova NM. Complex technology of preparations based on the *L. album* herb and *L. purpureum* herb: avtoref dissertatsii ... kand farmatsevt nauk: 15.00.01. Sankt-Peterburg, RF; 2009. 29 s. (In Russ.)
14. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus; Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)
15. Minitab Statistical Software. Minitab: [website]. URL: <https://www.minitab.com/> (date of access: 19.08.2025)
16. Statistics Kingdom: [website]. URL: <https://www.statskingdom.com/> (date of access: 19.08.2025)
17. Dubashinskaia NV, Khishova OM, Shimko OM. Some features of extraction of medicinal plant raw materials (part I). *Vestnik farmatsii.* 2006;(3):62–72. (In Russ.)
18. Kovaleva EL, Shelestova VV, Frolova LN, Bondarenko OV, Nikolaeva OB, Kuteinikov VYu. Modern requirements for quality control of medicinal plant raw materials and medicinal herbal preparations based on the "Greater fineness" indicator. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia. Regulatornye issledovaniia i ekspertiza lekarstvennykh sredstv.* 2020;10(4):218–27. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-4-218-227. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,
лабораторный корпус, 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
тел. 8(017)2794217,
e-mail: pharmtic@bsmu.by,
Терлецкая В. А.

Поступила 09.09.2025 г.

Г. Н. Бузук

**CSR-СТРАТЕГИИ СОСНОВЫХ ЛЕСОВ:
КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ И ИНДЕКС СПЕЦИАЛИЗАЦИИ**

г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлены результаты комплексного анализа CSR-стратегий (конкуренентность, стрессоустойчивость, рудеральность) для различных типов сосновых лесов Белорусского Поозерья. На основе средневзвешенных значений стратегий построены регрессионные модели, рассчитан индекс специализации. Установлено, что сосновые леса формируют выраженный экологический градиент: от экстремально стрессоустойчивых болотных типов к более рудеральным и конкурентным лесным сообществам. Индекс специализации доказал свою эффективность как количественный инструмент для оценки степени выраженности адаптивных стратегий. Полученные результаты обладают прикладным значением для эколого-лесоводческой классификации и прогнозирования динамики лесных экосистем, а также могут быть использованы при рациональной заготовке лекарственного растительного сырья, учитывая роль стрессовых факторов как индукторов синтеза вторичных метаболитов, определяющих фармакологическую активность растений.

Ключевые слова: CSR-стратегии, сосновые леса, конкурентность, стрессоустойчивость, рудеральность, индекс специализации, экологический градиент, вторичные метаболиты, лесная экология, фармакогнозия.

ВВЕДЕНИЕ

Теория CSR-стратегий, предложенная Л. Г. Раменским (1935) и Дж. Ф. Граймом (Grime, 1977), является одним из ключевых подходов к классификации жизненных стратегий растений. Согласно этой концепции, все виды и сообщества можно описать через три основные стратегии: **C** (конкуренентность), **S** (стрессоустойчивость) и **R** (рудеральность), различающиеся по эффективности использования ресурсов среды и устойчивости к нарушениям среды и стрессу [1–4].

Растения конкурентной стратегии (**C**) произрастают и доминируют на богатых почвах с невысоким уровнем нарушений. Нарушения же «связаны с частичным или полным разрушением биомассы растений и возникают в результате деятельности фитофагов, патогенов, человека или в результате действия условий среды» [4]. Для них характерны быстрый рост и высокая биомасса, широкие листья, высокая скорость фотосинтеза, эффективное использование ресурсов (свет, вода, питательные вещества), способность вытеснять другие виды за счет интенсивного роста. К этой группе относятся такие лекарственные растения, как лопух боль-

шой (*Arctium lappa*), шалфей лекарственный (*Salvia officinalis*), мята перечная (*Mentha piperita*), душица обыкновенная (*Origanum vulgare*), эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) и др.

Местообитания стресс-толерантов (**S**) характеризуются различными неблагоприятными факторами, такими как недостаток света, воды и элементов минерального питания или субоптимальные температуры. Признаками стресс-толерантов являются медленный рост, долгоживущие органы, толстые листья, высокая концентрация защитных веществ, экономное использование ресурсов, низкая скорость обмена веществ, часто вечнозеленые или с ксероморфными адаптациями. К лекарственным растениям с S-стратегией (стресс-толерантной) относятся виды, приспособленные к суровым условиям среды. Среди них – брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea*), полынь горькая (*Artemisia absinthium*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*), синюха голубая (*Polemonium caeruleum*) и ряд других. Часто содержат высокие концентрации вторичных метаболитов (эфирные масла, алкалоиды, флавоноиды).

Виды рудеральной стратегии (**R**) при-

урочены к местообитаниям со значительным уровнем нарушений, которые, в отличие от стресса, вызывают гибель растений или их частей, то есть повреждают уже сформировавшуюся биомассу. Они характеризуются быстрым ростом и коротким жизненным циклом, высокой семенной продуктивностью, эффективным расселением (захватом освобожденного пространства), низкой конкурентоспособностью в стабильных условиях. Первыми заселяют нарушенные участки, способствуют восстановлению растительного покрова. К ним относятся подорожник большой (*Plantago major*), крапива двудомная (*Urtica dioica*), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*), ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla*), фиалка трехцветная (*Viola tricolor*) и полевая (*Viola arvensis*) и др. В медицине они ценны именно за скорость роста и обилие биомассы, хотя концентрация действующих веществ часто ниже, чем у S-стратегов.

В дальнейшем теория была развита и уточнена [5], а ее применение распространено на анализ растительных сообществ в различных экосистемах.

Для лесных экосистем, особенно сосновых, важно понимать, какие стратегии доминируют в разных типах сообществ, так как это отражает их адаптацию к условиям среды (почвенное плодородие, влажность, кислотность) и способность к восстановлению после нарушений. Последнее актуально в связи с изъятием из растительных сообществ части фитомассы, что имеет место при заготовке лекарственного растительного сырья.

Цель данной работы – провести количественный анализ CSR-стратегий для основных типов сосновых лесов Белорусского Поозерья, используя регрессионные модели и индекс специализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о составе основных видов напочвенного покрова по типам сосняков и средних баллах обилия (в пределах 1–5) адаптированы из [6].

Для каждого типа соснового леса (лишайниковый, вересковый, брусничный, мшистый, орляковый, кисличный, зеленомошный, черничный, долгомошный, осоковый, багульниковый, сфагновый) были

рассчитаны средневзвешенные значения стратегий C, S и R.

Расчет средневзвешенных CSR-стратегий производили на основании значений вклада стратегий и баллов обилия видов по типам леса по формуле (1) [7]:

$$X_w = \frac{\sum_{i=1}^n X_i B_i}{\sum_{i=1}^n B_i}, \quad (1)$$

где X_w – средневзвешенное значение признака (стратегии) X,

X_i – значение признака для i-того вида, n – общее число видов,

B_i – баллы обилия i-того вида для конкретного типа леса.

CSR-стратегии для конкретных видов сосновых лесов взяты из глобальной базы, содержащей данные о CSR-стратегиях более 3000 видов растений [8].

Построены линейные модели: S ~ C, R ~ C и R ~ S. Для каждой модели рассчитаны коэффициенты уравнения и коэффициент детерминации (R^2).

Введен новый показатель Индекс специализации. Он рассчитывается как разница между максимальным значением одной из компонент (C, S или R) и средним арифметическим трех стратегий по формуле (2):

$$I_{spec} = \max(C, S, R) - \frac{C + S + R}{3}. \quad (2)$$

Индекс специализации отражает степень выраженности доминирующей стратегии. Высокие значения соответствуют «чистым» стратегиям, низкие – смешанным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диаграмма распределения средневзвешенной средней CSR-стратегии сообществ сосняков представлена на рисунке 1. Наблюдается почти линейная зависимость: при увеличении C (конкурентности) значения S (стрессоустойчивости) уменьшаются, а R (рудеральность) растет так, что все точки ложатся примерно вдоль одной линии в CSR-треугольнике.

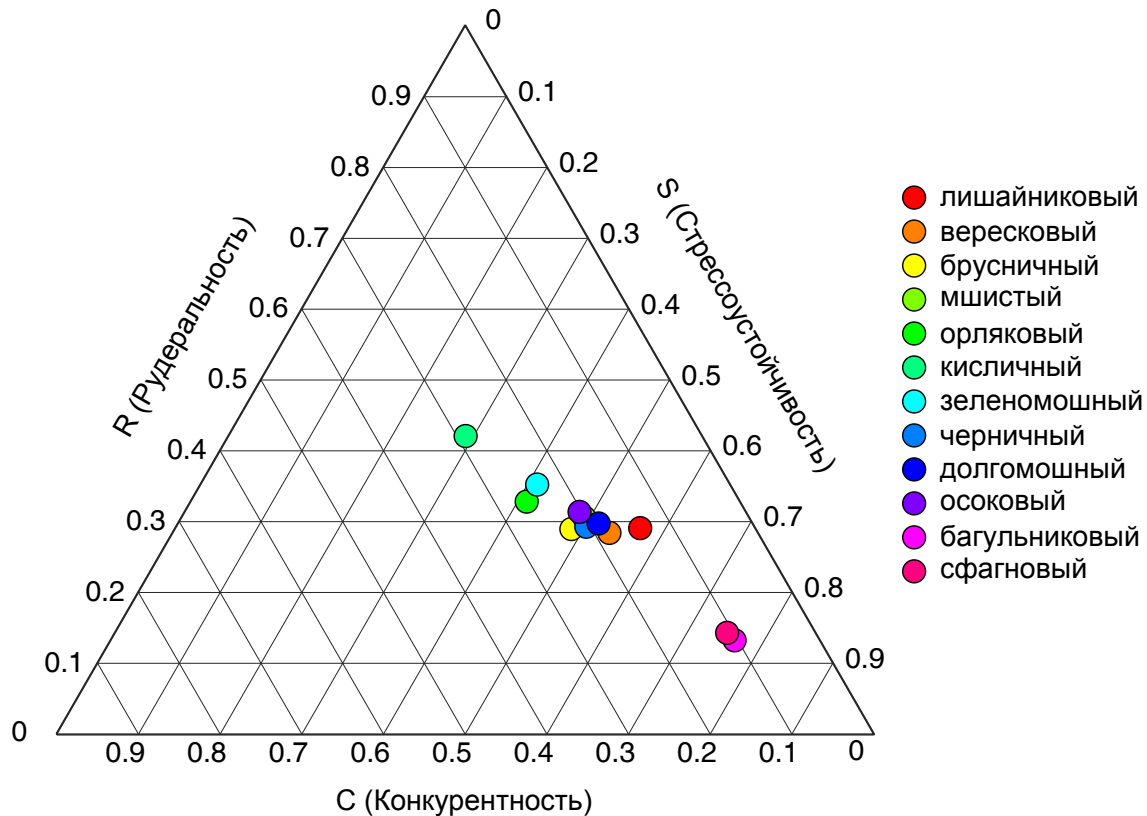


Рисунок 1. – CSR-профили типов сосновых лесов Белорусского Поозерья (тернарная диаграмма распределения стратегий C–S–R).

Это может означать антагонизм C и S: виды с высоким S (сфагновый, багульниковый, лишайниковый) имеют низкий C, а также компенсацию через R: когда C растет, часть «освободившейся» доли уходит в R, а S снижается.

Линейная тенденция указывает на то, что сообщества сосновых лесов распределены не по всему треугольнику, как это имеет место для видов конкретного типа леса (рисунок 2), а группируются вдоль узкой «оси компромисса» между стрессоустойчивостью и конкурентностью, с рудеральностью как балансирующим фактором.

Виды распределяются вдоль градиента условий среды (например, влажность/кислотность/доступность ресурсов), где конкуренция и стрессоустойчивость находятся в противофазе, а рудеральность играет роль «буфера».

Получена сильная отрицательная зависимость между C и S ($R^2 = 0,94$), что подтверждает антагонизм конкурентности и стрессоустойчивости (рисунок 3).

Зависимости R от C и R от S оказались слабее, что отражает роль рудеральности

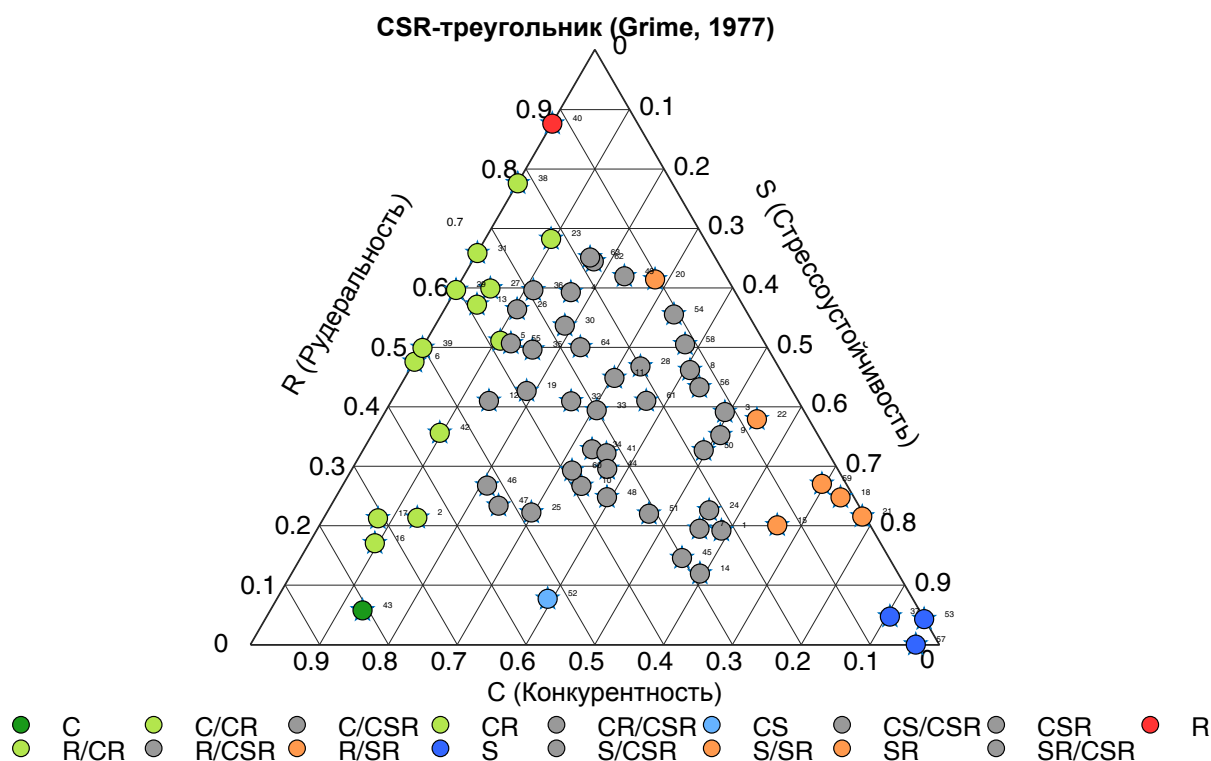
как промежуточной стратегии (рисунки 4–5).

Линейная тенденция: графики показали почти прямую зависимость между конкурентностью (C) и стрессоустойчивостью (S). Это значит, что сосновые леса в выборке распределяются вдоль одного главного экологического градиента, а не занимают весь спектр CSR-стратегий (рисунок 2).

С одной стороны, имеет место антагонизм C и S: чем выше конкурентность (например, кисличный, зеленомошный типы), тем ниже стрессоустойчивость. И наоборот – сфагновые и багульниковые леса демонстрируют экстремально высокую стрессоустойчивость при минимальной конкурентности.

С другой стороны, рудеральность (R) играет роль «буфера». При росте конкурентности часть баланса уходит в рудеральность, что видно по кисличному и зеленомошному типам ($R > 35-40\%$). В стрессоустойчивых болотных лесах (сфагновый, багульниковый) R минимальна.

Экологическая интерпретация может быть следующей: сосновые леса (сфагно-



1 – *Achillea millefolium*; 2 – *Aegopodium podagraria*; 3 – *Agrostis tenuis*; 4 – *Ajuga reptans*; 5 – *Anemone nemorosa*; 6 – *Asarum europaeum*; 7 – *Calamagrostis arundinacea*; 8 – *Carex digitata*; 9 – *Carex ovalis*; 10 – *Carex pilosa*; 11 – *Clinopodium vulgare*; 12 – ***Convallaria majalis***; 13 – *Coronilla varia*; 14 – *Corylus avellana*; 15 – *Deschampsia cespitosa*; 16 – *Dryopteris carthusiana*; 17 – *Dryopteris filix-mas*; 18 – *Festuca ovina*; 19 – ***Fragaria vesca***; 20 – *Galium mollugo*; 21 – *Galium mollugo*; 22 – *Genista tinctoria*; 23 – *Geranium robertianum*; 24 – *Geranium sanguineum*; 25 – *Geum urbanum*; 26 – *Gymnocarpium dryopteris*; 27 – *Hieracium umbellatum*; 28 – *Lamium maculatum*; 29 – *Lathyrus vernus*; 30 – *Luzula pilosa*; 31 – *Lycopus europaeus*; 32 – *Lysimachia vulgaris*; 33 – *Maianthemum bifolium*; 34 – *Melampyrum pratense*; 35 – *Milium effusum*; 36 – *Mycelis muralis*; 37 – *Nardus stricta*; 38 – *Oxalis acetosella*; 39 – *Platanthera bifolia*; 40 – *Poa pratensis*; 41 – *Poa trivialis*; 42 – *Polygonatum odoratum*; 43 – *Pteridium aquilinum*; 44 – *Pyrola rotundifolia*; 45 – *Ribes nigrum*; 46 – ***Rubus caesius***; 47 – ***Rubus idaeus***; 48 – *Rubus saxatilis*; 49 – *Scutellaria galericulata*; 50 – *Selinum carvifolia*; 51 – *Solidago virgaurea*; 52 – ***Sorbus aucuparia***; 53 – ***Thymus serpyllum***; 54 – *Trientalis europaea*; 55 – *Trifolium incarnatum*; 56 – *Vaccinium myrtillus*; 57 – *Vaccinium vitis-idaea*; 58 – *Veronica chamaedrys*; 59 – *Veronica officinalis*; 60 – *Viburnum opulus*; 61 – *Vicia cracca*; 62 – *Viola canina*; 63 – *Viola reichenbachiana*; 64 – *Viola riviniana*.

Примечание: полужирным шрифтом выделены лекарственные растения.

Рисунок 2. – CSR-диаграмма стратегий видов сосняка кисличного Белорусского Поозерья (виды стратегий по [8]).

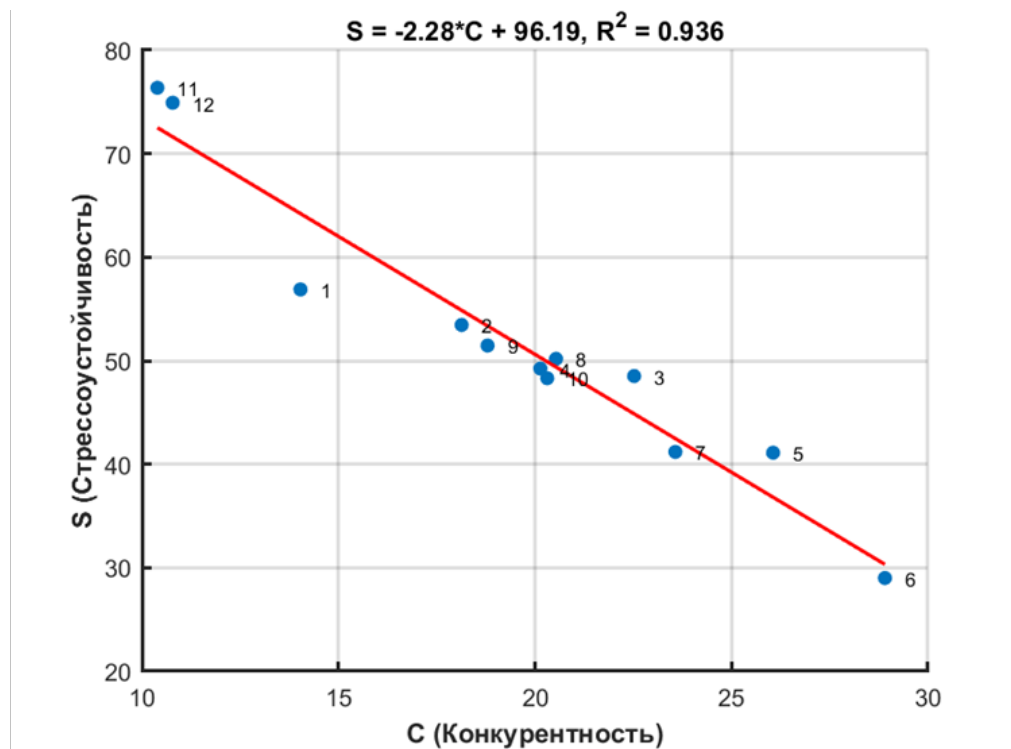
вый, багульниковый, лишайниковый) отличаются высокой стрессоустойчивостью, адаптированы к кислым, бедным, сухим или переувлажненным почвам. Эти сообщества устойчивы, но малоконкурентны и характеризуются низкой способностью к быстрому восстановлению.

Для среднеувлажненных сосновых лесов (вересковый, брусничный, черничный, долгомошный, осоковый) имеет место баланс между S и R. Они занимают промежуточное положение, отражая умеренные условия среды и способность поддерживать стабильные сообщества при умеренной

конкуренции.

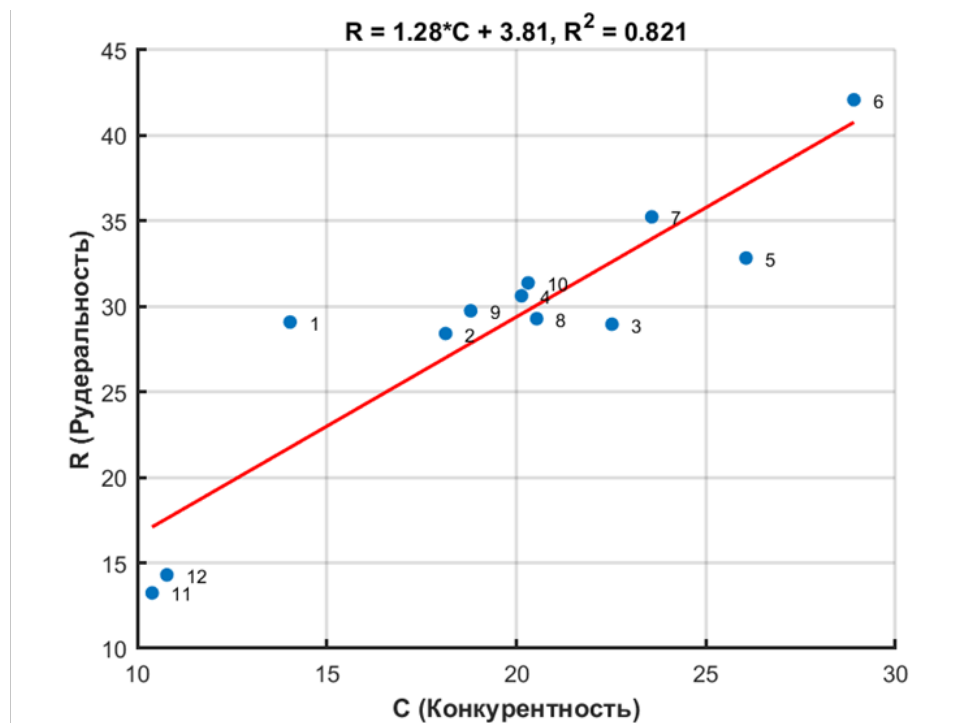
Кисличный и зеленомошный типы являются более конкурентными и рудеральными. Это указывает на способность быстро занимать свободные участки и использовать ресурсы, что характерно для более продуктивных и динамичных лесных условий.

Таким образом, сосновые леса формируют стратегический градиент от экстремально стрессоустойчивых болотных сообществ к более конкурентным и рудеральным лесным типам. Линейная зависимость между C и S подчеркивает, что



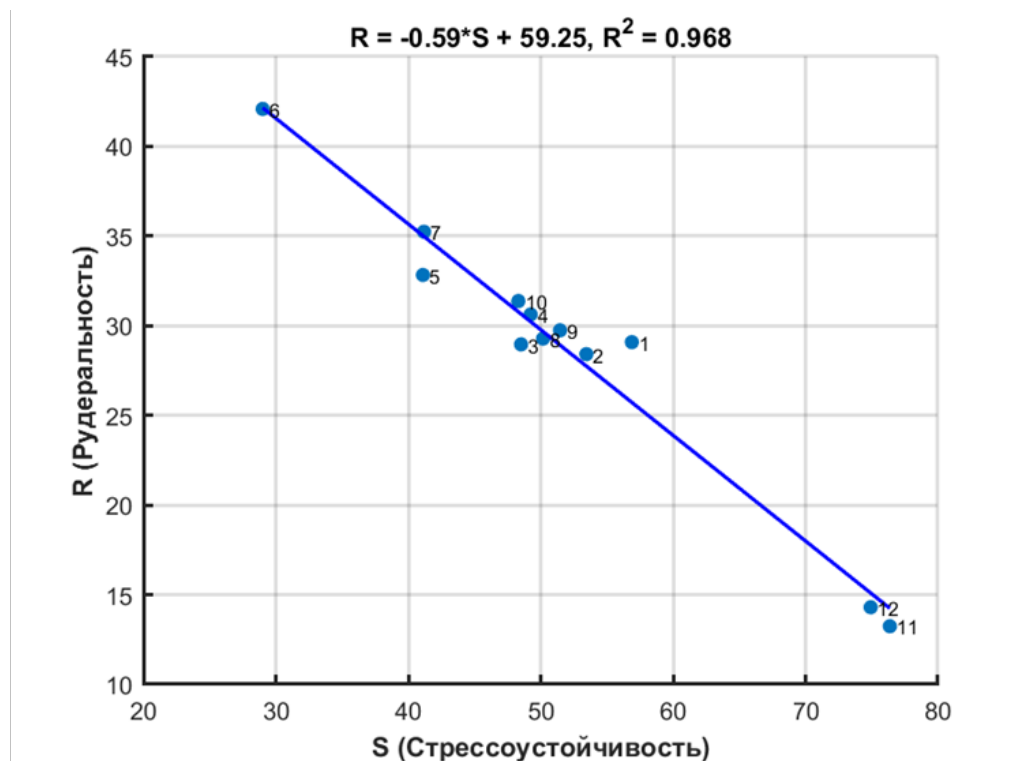
1 – лишайниковый; 2 – вересковый; 3 – брусничный; 4 – мшистый; 5 – орляковый;
 6 – кисличный; 7 – зеленомошный; 8 – черничный; 9 – долгомошный; 10 – осоковый;
 11 – багульниковый; 12 – сфагновый.

Рисунок 3. – Зависимость стрессоустойчивости (S) от конкурентности (C) в сосновых лесах Белорусского Поозерья



1 – лишайниковый; 2 – вересковый; 3 – брусничный; 4 – мшистый; 5 – орляковый;
 6 – кисличный; 7 – зеленомошный; 8 – черничный; 9 – долгомошный; 10 – осоковый;
 11 – багульниковый; 12 – сфагновый

Рисунок 4. – Зависимость рудеральности (R) от конкурентности (C) в сосновых лесах Белорусского Поозерья



1 – лишайниковый; 2 – вересковый; 3 – брусничный; 4 – мшистый; 5 – орляковый;
6 – кисличный; 7 – зеленомошный; 8 – черничный; 9 – долгомошный; 10 – осоковый;
11 – багульниковый; 12 – сфагновый

Рисунок 5. – Зависимость рудеральности (R) от стрессоустойчивости (S) в сосновых лесах Белорусского Поозерья

именно этот компромисс является главным фактором структурирования сообществ в данной экосистеме, а рудеральность выступает как компенсирующая стратегия.

Индекс специализации CSR-стратегий – это количественный показатель, отражающий степень выраженности доминирующей стратегии в сообществе.

Высокие значения индекса специализации указывают на «чистую» специализацию сообщества по одной из стратегий (например, стрессоустойчивость у болотных лесов), тогда как низкие значения характеризуют смешанные или сбалансированные стратегии. Индекс удобен для сравнительного анализа типов лесных сообществ и позволяет количественно оценить степень их стратегической дифференциации. Полученные значения индекса специализации для изученных типов сосновых лесов представлены в таблице 1.

Наибольшие значения (36–38) характерны для багульникового и сфагнового типов – «чистые» стрессоустойчивые сообщества болот. Средние значения (10–15) наблюдаются у лишайникового, верескового, черничного и долгомошного типов.

Низкие (< 10) – у орлякового и осокового типов, что указывает на смешанные стратегии.

Таким образом, сосновые леса формируют стратегический градиент от экстремально стрессоустойчивых сообществ к более динамичным и продуктивным лесам.

Данный факт представляет значительный интерес в плане прогнозирования содержания вторичных соединений (терпеноидов, фенольных соединений и алкалоидов) в продуцирующих их дикорастущих растениях. В целом ряде работ показано, что биотический и абиотический стресс выступает ключевым индуктором синтеза вторичных метаболитов, определяющих фармакологическую активность растений [9–11].

Более того, в настоящее время показано, что С-стратегия положительно связана с производными фенилпропаноидов, пирролизидиновыми алкалоидами и галлоил-производными и отрицательно – с линейными монотерпенами и соединениями, не содержащими азот. Цианогенные глюкозиды положительно коррелируют с

Таблица 1. – Индексы специализации основных типов сосновых лесов Белорусского Поозерья

Тип леса	C (%)	S (%)	R (%)	Доминирующая стратегия	Индекс специализации	Примечание
лишайниковый	14,0	56,9	29,1	S	+ 19,6	Чисто стрессоустойчивый, экстремальные условия
вересковый	18,1	53,5	28,4	S	+ 14,7	Стрессоустойчивый, но ближе к балансу
брусничный	22,5	48,5	29,0	S	+ 11,2	Умеренно стрессоустойчивый
мшистый	20,1	49,2	30,6	S	+ 11,0	Баланс S и R
орляковый	26,1	41,1	32,8	C/R	+ 5,9	Смешанная стратегия
кисличный	28,9	29,0	42,1	R	+ 12,4	Ярко выраженная рудеральность
зеленомошный	23,6	41,2	35,2	R	+ 6,6	Промежуточный, ближе к рудеральным
черничный	20,5	50,2	29,3	S	+ 12,0	Умеренно стрессоустойчивый
долгомошный	18,8	51,5	29,7	S	+ 13,0	Стрессоустойчивый
осоковый	20,3	48,3	31,4	S/R	+ 9,0	Баланс между S и R
багульниковый	10,4	76,4	13,2	S	+ 38,0	Экстремально стрессоустойчивый
сфагновый	10,8	74,9	14,3	S	+ 36,0	Экстремально стрессоустойчивый

R-стратегией. Терпеноиды положительно связаны со S-стратегией и отрицательно – с R-стратегией. Всего выявлено более 20 корреляций между фитохимическими соединениями и CSR-стратегиями [12].

Проведенный CSR-анализ позволил выявить ключевые экологические градиенты, определяющие структурно-функциональную организацию сосновых лесов. Использование индекса специализации показало его эффективность как количественного инструмента для оценки степени выраженности адаптивных стратегий и «чистоты» (т. е. C, S или R) их проявления в растительных сообществах.

Полученные результаты обладают прикладным значением: они могут служить основой для эколого-лесоводческой классификации и прогнозирования динамики лесных экосистем в условиях изменяющихся факторов среды. Кроме того, выявленные закономерности имеют практическую ценность для рационального использования растительных ресурсов, в частности, при заготовке лекарственного сырья. Установлено, что биотический и абиотический стресс выступает ключевым индуктором синтеза вторичных метаболитов, определяющих фармакологическую активность растений. Таким образом, интеграция CSR-подхода в лесную экологию и фармакогнозию открывает перспективы для более точного прогнозирования про-

дуктивности и биохимического потенциала растительных сообществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании представлены результаты комплексного анализа CSR-стратегий (конкурентоспособности, стрессоустойчивости и рудеральности) в различных типах сосновых лесов. Были построены регрессионные модели на основе взвешенных средних значений стратегий, а также рассчитан индекс специализации. Полученные данные выявили выраженный экологический градиент – от крайне стрессоустойчивых болотных сосновых лесов до более рудеральных и конкурентных лесных сообществ. Индекс специализации оказался эффективным количественным инструментом для оценки степени выраженности и «чистоты» адаптивных стратегий. Результаты имеют прикладное значение для экологической и лесохозяйственной классификации, а также для прогнозирования динамики лесных экосистем. Кроме того, они представляют практическую ценность для устойчивой заготовки лекарственного растительного сырья, поскольку биотический и абиотический стресс выступает ключевым индуктором синтеза вторичных метаболитов, определяющих фармакологическую активность растений.

SUMMARY

G. N. Busuk

CSR STRATEGIES OF PINE FORESTS: QUANTITATIVE ANALYSIS AND SPECIALIZATION INDEX

This study presents the results of a comprehensive analysis of CSR strategies (competitiveness, stress tolerance, and ruderalism) in different types of pine forests in Belarusian Lakeland. Regression models were constructed based on weighed mean values of strategies, a specialization index was calculated. It was stated that pine forests form a pronounced ecological gradient: from extremely stress-tolerant bog types to more ruderal and competitive forest communities. The specialization index proved to be an effective quantitative tool for assessing the degree of adaptive strategies expression. The results obtained have an applied significance for the ecological and forestry classification and for predicting forest ecosystem dynamics, and also can be used to provide reasonable storing of medicinal plant raw materials, taking into account stress factors as inducers of secondary metabolite synthesis determining plants pharmacological activity.

Keywords: CSR strategies, pine forests, competitiveness, stress tolerance, ruderalism, specialization index, ecological gradient, secondary metabolites, forest ecology, pharmacognosy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменский, Л. Г. О принципиальных установках, основных понятиях и терминах производственной типологии земель, геоботаники и экологии / Л. Г. Раменский // Советская ботаника. – 1935. – № 4. – С. 25–42.
2. Grime, J. P. Plant strategies and vegetation processes / J. P. Grime. – Chichester : Wiley and Sons, 1979. – 222 p.
3. Grime, J. P. Evidence for the existence of three primary strategies in plants and its relevance to ecological and evolutionary theory / J. P. Grime // American Naturalist. – 1977. – Vol. 111, N 982. – P. 1169–1194.
4. Grime, J. P. Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties / J. P. Grime. – 2nd ed. – Chichester : John Wiley and Sons. – 2001. – 417 p.
5. Grime, J. P. The Evolutionary Strategies that Shape Ecosystems / J. P. Grime, S. Pierce. – Chichester : John Wiley and Sons. – 2012. – 240 p.
6. Ловчий, Н. Ф. Кадастр типов сосновых

лесов Белорусского Поозерья / Н. Ф. Ловчий, А. В. Пучило, В. Д. Гуцевич. – Минск : Беларус. навука, 2009. – 194 с.

7. Какие стратегии растений способствуют их доминированию в альпийских сообществах? / В. Г. Онипченко, К. В. Дудова, А. А. Ахметжанова [и др.] // Журнал общей биологии. – 2020. – Т. 81, № 1. – С. 37–46. – DOI: 10.31857/S0044459620010054.

8. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes worldwide / S. Pierce, A. Luzzaro, D. Negreiros [et al.] // Functional ecology. – 2017. – Vol. 31, N 2. – С. 444–457. – DOI: 10.1111/1365-2435.12722.

9. Winkel-Shirley, B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress / B. Winkel-Shirley // Current opinion in plant biology. – 2002. – Vol. 5, N 3. – P. 218–223. – DOI: 10.1016/s1369-5266(02)00256-x.

10. Bhattacharyya, P. Medicinal Plants Metabolomics in Response to Abiotic Stresses / P. Bhattacharyya, A. Ghosh // Medicinal Plants: Their Response to Abiotic Stress / ed.: A. Husen, M. Iqbal. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2023. – P. 109–125.

11. Gershenzon, J. Changes in the levels of plant secondary metabolites under water and nutrient stress / J. Gershenzon // Phytochemical adaptations to stress / ed.: B. N. Timmermann, C. Steelink, F. A. Loewus. – Boston : Springer, 1984. – P. 273–320.

12. Plant secondary metabolite diversity reflects both phylogeny and ecological adaptation / S. Pierce, W. Y. Guo, B. E. L. Cerabolini [et al.] // bioRxiv : the preprint server for biology. – 2021. – DOI: 10.1101/2021.10.26.465835.

REFERENCES

1. Ramenskii LG. On the fundamental principles, basic concepts and terms of industrial land typology, geobotany and ecology. *Sovetskaiia botanika*. 1935;(4):25–42. (In Russ.)
2. Grime JP. Plant strategies and vegetation processes. Chichester, USA: Wiley and Sons; 1979. 222 p
3. Grime JP. Evidence for the existence of three primary strategies in plants and its relevance to ecological and evolutionary theory. *American Naturalist*. 1977;111(982):1169–94
4. Grime JP. Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties. 2nd ed. Chichester, USA : John Wiley and Sons; 2001. 417 p
5. Grime JP, Pierce S. The Evolutionary Strategies that Shape Ecosystems. Chichester, USA : John Wiley and Sons; 2012. 240 p
6. Lovchii NF, Puchilo AV, Gutsevich VD. Cadastre of pine forest types in the Belarusian Lake District. Minsk, RB: Belarus navuka; 2009. 194 s. (In Russ.)
7. Onipchenko VG, Dudova KV, Akhmetzhanova AA, Khomutovskii MI, Dzhatdoeva TM,

Tekeev DK, i dr. What plant strategies contribute to their dominance in alpine communities? Zhurnal obshchei biologii. 2020;81(1):37–46. doi: 10.31857/S0044459620010054. (In Russ.)

8. Pierce S, Luzzaro A, Negreiros D, Barbosa NPU, Fernandes GW, Cerabolini BEL, et al. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes world-wide. Functional ecology. 2017;31(2):444–57. doi: 10.1111/1365-2435.12722

9. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. Curr Opin Plant Biol. 2002;5(3):218–23. doi: 10.1016/s1369-5266(02)00256-x

10. Bhattacharyya P, Ghosh A. Medicinal Plants Metabolomics in Response to Abiotic Stresses. In: Husen A, Iqbal M, editors. Medicinal Plants: Their Response to Abiotic Stress. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 109–25

11. Gershenzon J. Changes in the levels of plant secondary metabolites under water and nutrient stress. In: Timmermann BN, Steelink C, Loewus FA, editors. Phytochemical adaptations to stress. Boston, USA: Springer; 1984. p. 273–320

12. Pierce S, Guo WY, Cerabolini BEL, Negreiros D, Faoro F, Magoga G, [et al.] Plant secondary metabolite diversity reflects both phylogeny and ecological adaptation. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021. doi: 10.1101/2021.10.26.465835

Адрес для корреспонденции:

г. Витебск, Республика Беларусь,

тел. +375-29-715-08-38,

e-mail: buzukg@mail.ru,

профессор, доктор фармацевтических наук,

Бузук Г. Н.

Поступила 17.09.2025 г.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 661.12:617.7:615

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.33>

С. С. Мальчёнкова, Н. С. Голяк, Н. Н. Бердник

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ МАЗЕЙ В УСЛОВИЯХ АПТЕК

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В современных условиях значительную часть экстермпоральной рецептуры производственных аптек Республики Беларусь составляют нестерильные лекарственные формы. Несмотря на это, ряд стерильных офтальмологических лекарственных средств в виде глазных капель и глазных мазей по-прежнему изготавливаются аптеками. В статье описан альтернативный подход к получению стерильной глазной мази эмульсионного типа. Это метод «трех шприцев», который по данным зарубежных литературных источников позволяет получить стерильный продукт даже при отсутствии асептического помещения изготовления. Особенностью метода «трех шприцев» является создание с помощью медицинских шприцев замкнутой системы, в которой происходит растворение действующих веществ, их последующее смешивание с основой и получение эмульсии. Для изготовления стерильной глазной мази эмульсионного типа использовали дифильную абсорбционную основу вазелин сорта «Для глазных мазей» с ланолином в соотношении 9:1. В качестве действующего вещества использовали фармацевтическую субстанцию тиамина. Конечной упаковкой для потребителя являлся шприц, закрытый специальным стоппером. Изготовление глазной мази проводилось в условиях, аналогичных помещению аптечного изготовления лекарственных средств аптеки. Все 6 изготовленных образцов мази выдержали испытание на стерильность, проведенное согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь, ст. 2.6.1. Стерильность. Стоимость экстермпорального лекарственного препарата «Мазь тиаминовая 0,5% глазная», изготовленного методом «трех шприцев», в 1,8 раза выше, чем изготовленного обычным способом.

Ключевые слова: *глазная мазь, тиамин, аптечное изготовление, фармацевтическая упаковка, шприц, экстермпоральное изготовление, эмульсионная мазь, стерильность.*

ВВЕДЕНИЕ

К глазным лекарственным формам предъявляется фармакопейное требование стерильности. Поэтому экстермпоральные офтальмологические лекарственные препараты (ЛП) должны изготавливаться в асептических условиях (асептический блок со шлюзом или в шкафу с ламинарным потоком стерильного воздуха). Согласно актуальной редакции Надлежащей аптечной практики «при осуществлении аптечного изготовления по рецептам врача и требованиям организаций здравоохранения стерильных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов, изготавливаемых в асептических условиях, в аптеке первой категории (больничной ап-

теке первой категории) допускается совмещение помещения аптечного изготовления лекарственных средств и асептического блока со шлюзом» [1]. На практике такое совмещение приводит к разделению во времени изготовления стерильных (асептических) и нестерильных лекарственных форм. При этом риск микробной контаминации готового стерильного офтальмологического лекарственного средства (ЛС) возрастает. Микрофлора может стать причиной инфицирования конъюнктивы глаза и слезных протоков, что в свою очередь может привести к более тяжелым осложнениям инфекции. Поэтому актуальными становятся подходы к технологии офтальмологических ЛП, сводящие к минимуму риск микробного загрязнения ЛС при его

изготовлении вне асептического блока.

К глазным лекарственным формам, которые изготавливают производственные аптеки Республики Беларусь, относят, прежде всего, глазные капли и глазные мази. Глазные мази изготавливают асептически из фармацевтических субстанций, используя стерильную абсорбционную основу сплав вазелина сорта «Для глазных мазей» с ланолином безводным в соотношении 9:1. Стерилизация основы осуществляется термическим методом в сухожаровом шкафу согласно ст. #6.1.4. «Режимы стерилизации экстермпоральных лекарственных средств» Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ). Среди глазных мазей по-прежнему изготавливаются мази ксероформная 3%, цинк-ихтиоловая, мазь инсулиновая 40ЕД. Так, в структуре амбулаторной рецептуры аптек ТП РУП «Белфармация» (г. Минск) офтальмологические ЛС составляют 4% [2].

Рецептура глазных мазей *ex tempore* включает в себя такие составы, которые не выпускает фармацевтическая промышленность, и они не могут быть заменены готовыми формами. Например, тиаминовая мазь 0,5% применяется при дистрофии роговой оболочки, при поражении ветвей тройничного нерва *herpes zoster*. Инфицирование вирусом герпеса может повлечь за собой поражения кожи верхнего и нижнего век, кератит, ирит. Цинковая мазь 1% используется для лечения заболеваний краев век – блефаритов. Инсулиновая мазь 40ЕД на 10,0 мазевой основы назначается для терапии нейротрофических кератопатий, которые могут приводить к изъязвлению роговицы, снижению остроты зрения или его полной утрате [3].

Традиционно изготовление глазных мазей *ex tempore* осуществляется в ступке. Физико-химические свойства ЛС в составе мази определяют тип дисперсной системы. Вещества, растворимые в основе, образуют гомогенные системы, нерастворимые в ней – гетерогенные (суспензии или эмульсии). Готовый состав из ступки перемещают в контейнер для реализации – широкогорлый стеклянный флакон. Аптечная посуда, вспомогательные материалы, контейнеры для отпуска предварительно подвергаются обработке согласно Санитарным нормам и правилам [4]. Однако подходы к технологии мягких лекарственных форм могут быть разными. Смешивание компонентов основы и действующих веществ можно осуществлять не только в ступке, но и на поверхности стеклянной пластины. В зарубежной литературе описан метод «трех шприцев», применяемый для изготовления глазных мазей по типу эмульсии. Технологическая схема метода «трех шприцев» включает в себя три основных этапа: растворение действующих веществ в воде, стерилизующая фильтрация полученного раствора, смешивание раствора с мазевой основой. Каждый этап ограничен объемом медицинского шприца. Конечной упаковкой также является шприц, который закрывается специальной заглушкой (стоппером), а его поршень служит для дозирования при закладывании мази за веко. Этот метод рекомендуется прежде всего для аптек, в которых отсутствует помещение асептического изготовления, но установлен ламинарный шкаф [5, 6].

Применение медицинских шприцев для создания замкнутой системы наглядно представлено на рисунке 1.



Рисунок 1. – Создание замкнутой системы с помощью медицинских шприцев

Цель исследования – изготовить глазную мазь эмульсионного типа «методом трех шприцев» на примере экстемпорального лекарственного препарата «Мазь тиаминовая 0,5% глазная» и оценить ее стерильность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение основы для глазных мазей.

Вазелин сорта «Для глазных мазей», не содержащий восстанавливающих веществ, получали согласно ст. #6.1.3 «Мягкие лекарственные средства» ГФ РБ. К расплавленному вазелину прибавляли 2% порошка угля активированного и нагревали до 150 °С в сухожаровом шкафу в течение 120 минут, периодически перемешивая смесь. Горячий вазелин фильтровали дважды через складчатый бумажный фильтр при температуре сухожарового шкафа 100 °С. Отсутствие восстанавливающих веществ подтверждали по методике, описанной в статье Вазелин ГФ РБ, а именно: к 1,0 вазелина прибавляли 5 мл воды очищенной, 2 мл кислоты серной разведенной и 0,1 мл 0,02М раствора калия перманганата и нагревали на водяной бане в течение пяти минут. Розовая окраска калия перманганата сохранялась.

Основу для глазной мази получали сплавлением вазелина сорта «Для глазных мазей» и ланолина безводного в соотношении 9:1. Расплавленную основу процеживали через несколько слоев марли в сухие стерильные стеклянные флаконы вместимостью 20 мл. Стерилизовали в сухожаровом шкафу (стерилизатор воздушный «Витязь» ГП-40-3) при температуре 180 ± 2 °С 30 минут.

Изготовление глазной мази методом «трех шприцев».

Мазь тиаминовую 0,5% глазную изготавливали в условиях, аналогичных помещению аптечного изготовления ЛС аптеки. Особенностью изготовления глазных мазей-эмульсий методом «трех шприцев» является то, что не только вода для растворения действующих веществ, но и основа дозируется по объему. Расчет плотности смеси вазелина с ланолином в соотношении 9:1 (ρ) проводили по формуле 1:

$$\rho = \left(\frac{9}{10}\rho_1V + \frac{1}{10}\rho_2V\right)V, \quad (1)$$

где ρ_1 – плотность вазелина 0,8175 г/см³,
 ρ_2 – плотность ланолина 0,9450 г/см³,
 V – объем смеси, см³.

Расчетная плотность основы составила 0,8302 г/см³. Для изготовления 5,0 мл (объем используемого медицинского шприца) мази тиамин 0,5% необходимо взять тиамин 0,025, воды стерильной для инъекций 1,0 мл, сплава вазелина с ланолином (9:1) 3,32 г, что соответствует объему сплава 4 мл.

Технологическая схема изготовления мази:

1. 0,025 тиамин растворяли в 1,0 мл воды стерильной для инъекций, и готовый раствор забирали в первый шприц (Troje Medical, Германия).

2. На первом шприце фиксировали шприцевой фильтр (Chromafil, 0,45µm, Германия).

3. Первый шприц соединяли со вторым с помощью стерильного шприцевого адаптера (Diamond nano needle для шприцев с креплением Luer Slip, Германия), и раствор тиамин фильтровали во второй шприц.

4. Стерильную основу, остывшую до температуры ≈50 °С, забирали в третий шприц.

5. Третий шприц соединяли посредством адаптера со вторым шприцем и возвратными движениями поршней шприцев осуществляли смешивание основы и раствора тиамин.

Таким образом, изготовление мази происходило в изолированной системе шприцев, и готовый продукт не имел контакта с внешней средой. Конечной упаковкой мази служил третий шприц, который закрывали заглушкой (Diamond для шприцев с креплением Luer Slip, Германия). На рисунке 2 представлен поэтапный процесс изготовления мази.

Оценка стерильности глазной мази.

Для определения стерильности изготовили 6 шприцев мази тиамин 0,5% глазной. Стерильность устанавливали для шести образцов сразу после вскрытия упаковок и для трех образцов после вскрытия упаковки и хранения в течение 5 суток. Шприцы хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте.



а) приготовление водного раствора тиаминa; б) стерилизующая фильтрация раствора; в) смешивание мазевой основы с раствором тиаминa; д) закрытие шприцев стоппером
Рисунок 2. – Этапы изготовления мази тиаминa 0,5% глазной методом «трех шприцев»

Стерильность определяли в Лаборатории внутрибольничных инфекций, аккредитованной на проведение испытаний микробиологической чистоты и стерильности ЛС, научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет». Стерильность устанавливали, как указано в ст. 2.6.1. ГФ РБ. Для этого использовали питательные среды: жидкую тиогликолевую, плотные триптон-соевый агар и агар Сабуро. Питательные среды готовили и стерилизовали согласно инструкциям производителей. Тиогликолевая среда предназначена для культивирования анаэробных бактерий, но также пригодна для обнаружения аэробов. Плотные питательные среды ТСА и агар Сабуро предназначены для культивирования аэробных бактерий и грибов [7].

Согласно ГФ РБ, испытание на стерильность может быть выполнено путем прямой инокуляции питательной среды испытуемым образцом, при этом объем образца не должен превышать 10% от объема питательной среды. Мазью в объеме поло-

вины контейнера (шприца) инокулировали тиогликолевую среду и инкубировали в течение 14 суток при температуре термостата 30–35 °С. Тест на стерильность проводили в двух повторностях с отрицательным контролем. Во время инкубирования тиогликолевой среды ежедневно оценивали наличие макроскопических признаков микробного роста – помутнение питательной среды. Если признаков микробного роста не обнаружено, то образец признается стерильным.

Для дополнительного подтверждения отсутствия микробного роста во флаконах с тиогликолевой питательной средой на поверхность агаризованных питательных сред ТСА и агара Сабуро высевали по 100 мкл содержимого из флаконов и инкубировали в термостате в течение 24–48 часов при температуре 30–35 °С для бактерий и в течение 5–7 суток при температуре 20–25 °С для грибов. Посевы производили в двух повторностях с параллельным проведением отрицательного контроля. Все работы проводили в асептических условиях, в боксе для выполнения стерильных работ.

Определение времени, необходимого для изготовления мази-эмульсии.

Для определения времени, необходимого для изготовления мази-эмульсии, один человек выполнял изготовление глазной мази классическим и альтернативным методами. Второй – фиксировал время с помощью секундомера, затрачиваемое на отдельные технологические стадии. Эксперимент проводили трижды для каждого метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

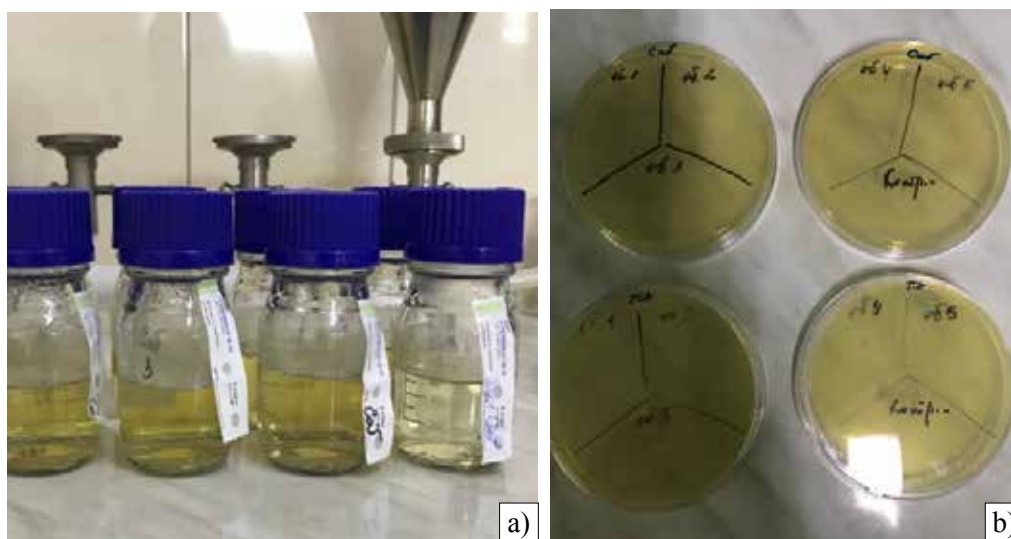
В течение периода инкубирования тигликолевой среды, инокулированной образцом глазной мази, признаков микробного роста не было обнаружено ни в одном образце. Роста колоний микроорганизмов на плотных питательных средах ТСА и агаре Сабуро также не выявлено, что подтверждает стерильность испытуемых образцов в течение периода наблюдения. На рисунке 3 представлены результаты испытаний мази тиамин 0,5% глазной по показателю «Стерильность».

Преимущество метода «трех шприцев» заключается в том, что использование стерильных шприцев и шприцевого фильтра обеспечивает стерильность приготовленного водного раствора и исключает контакт мази с внешней средой, что значительно снижает риск микробной кон-

таминации. Контейнером для реализации глазной мази являлся шприц. Он сохраняет ЛП стерильным на протяжении всего срока применения, так как мазь дозируется с помощью шприцевого поршня. Конечная упаковка эстетична, удобна в использовании и сохраняет стерильность ЛС на протяжении времени его использования.

Шприцы используются в качестве современной фармацевтической упаковки для экстемпоральных ЛС во многих странах мира. Это либо обычные медицинские шприцы, либо специальные шприцы без игл из полимерных материалов фармацевтического качества, которые могут быть контейнерами для реализации небольших объемов как стерильных, так и нестерильных водных и неводных растворов, суспензий, мазей, кремов и других лекарственных форм. Градуировка на цилиндре шприца позволяет потребителю контролировать дозирование ЛС в соответствии с назначением врача [8]. Шприцы представляют собой эстетичный и удобный вид фармацевтической упаковки и являются перспективным видом упаковки, в том числе для стерильных офтальмологических мягких лекарственных форм.

В таблице 1 приведено сравнение общих технологических схем изготовления мази глазной эмульсионного типа классическим способом в ступке и альтернативным методом «трех шприцев».



а) жидкие питательные среды, инокулированные образцами мази;
б) агаризованные питательные среды с посевами образцов

Рисунок 3. – Результаты испытания мази тиамин 0,5% глазной по показателю «Стерильность»

Таблица 1. – Сравнение технологических схем аптечного изготовления глазных мазей-эмульсий

№ п/п	Изготовление мази-эмульсии глазной в ступке	Изготовление мази-эмульсии глазной методом «трех шприцев»
1.	Вспомогательные работы	
1.1.	Подготовка помещения	Подготовка помещения
1.2.	Подготовка персонала	Подготовка персонала
1.3.	Подбор мазевой основы, действующих и вспомогательных веществ	Подбор мазевой основы, действующих и вспомогательных веществ
1.4.	Подготовка аптечной посуды и вспомогательного материала	Подбор шприцев
1.5.	Стерилизация ступки, пестика, стеклянных флаконов и резиновых пробок	–
2.	Изготовление лекарственного препарата	
2.1.	Фармацевтическая экспертиза рецепта и расчеты	Фармацевтическая экспертиза рецепта и расчеты
2.2.	Получение основы для глазных мазей	Получение основы для глазных мазей
2.3.	Отвешивание мазевой основы и ее плавление на водяной бане	Забор мазевой основы в шприц
2.4.	Приготовление раствора тиамин	Приготовление раствора тиамин и его фильтрование через шприцевой фильтр
2.5.	Эмульгирование раствора тиамин мазевой основой	Перемешивание мазевой основы и раствора в закрытой системе шприцев
2.6.	Перенос готовой мази в контейнер для отпуска	–
2.7.	Обработка (мойка, стерилизация) использованной аптечной посуды	–
3.	Оценка качества лекарственного препарата	
3.1.	Полный химический контроль	Полный химический контроль
3.2.	Заполнение паспорта письменного контроля	Заполнение паспорта письменного контроля
4.	Отпуск готового лекарственного препарата	
4.1.	Маркировка	Маркировка
4.2.	Отпуск и контроль при отпуске	Отпуск и контроль при отпуске

Как видно из таблицы 1, технология «трех шприцев» не требует переноса готовой мази в контейнер для отпуска, так как один из шприцев используется и для изготовления, и для отпуска лекарственной формы. Изготовление методом «трех шприцев» происходит без использования стерильной ступки и пестика и уменьшает трудозатраты, связанные с мойкой и стерилизацией такой посуды для изготовления мази.

В таблице 2 приведено время, необходимое для изготовления глазной мази классическим способом в ступке и альтернативным методом «трех шприцев».

Согласно данным таблицы 2, использование метода «трех шприцев» в среднем на 3 минуты (в 1,66 раза) быстрее класси-

ческого метода изготовления в ступке, без учета времени на стерилизацию ступки, пестика, стеклянных флаконов и резиновых пробок.

Однако стоимость ЛП при использовании метода «трех шприцев» получается выше. В таблице 3 приведен расчет стоимости изготовления мази в условиях аптеки классическим способом в ступке и альтернативным с использованием шприцев.

Как видно из таблицы 3, стоимость экстенпорального лекарственного препарата «Мазь тиаминовая 0,5% глазная», изготовленного методом «трех шприцев», в 1,8 раза выше, чем изготовленного обычным способом. В основном увеличение стоимости обусловлено ценой шприцев, фильтра и коннектора.

Таблица 2. – Время, затрачиваемое на изготовление мази-эмульсии классическим способом в ступке и альтернативным методом «трех шприцев»

Стадия	Подход		
	I	II	III
	Время		
Изготовление в ступке			
Отвешивание мазевой основы и ее плавление на водяной бане	2 мин 45 с	2 мин 50 с	3 мин 10 с
Приготовление раствора тиамин	1 мин 45 с	1 мин 30 с	1 мин 50 с
Эмульгирование раствора тиамин мазевой основой	1 мин 20 с	50 с	1 мин 25 с
Перенос готовой мази в контейнер для отпуска	1 мин 10 с	1 мин 30 с	1 мин 15 с
Итого	7 мин 00 с	6 мин 40 с	7 мин 40 с
Среднее время изготовления	7 мин 6 с		
Изготовление методом «трех шприцев»			
Приготовление раствора и его фильтрование через шприцевой фильтр	2 мин 30 с	2 мин 10 с	2 мин 10 с
Забор мазевой основы в шприц	1 мин 10 с	45 с	1 мин
Перемешивание мазевой основы и раствора в закрытой системе шприцев	47 с	30 с	50 с
Итого	4 мин 27 с	4 мин 25 с	4 мин
Среднее время изготовления	4 мин 17 с		

Таблица 3. – Расчет стоимости одной упаковки ЛП «Мазь тиаминовая 0,5% глазная»

	Стоимость одной упаковки ЛП, рубль	
	Изготовление в ступке*	Изготовление в шприце
Услуга	$4,37 \cdot 1 = 4,37$	$4,37 \cdot 1 = 4,37$
Вазелин сорта «Для глазных мазей»	$0,00302 \cdot 32,17 = 0,084$	$0,00302 \cdot 32,17 = 0,084$
Ланолин б/в	$0,0003 \cdot 271,00 = 0,0813$	$0,0003 \cdot 271,00 = 0,0813$
Вода очищенная	$0,001 \cdot 3,76 = 0,00376$	-
Вода стерильная 1 мл (ампула 5 мл)	-	0,22
Тиамин 0,025	0,84	0,84
Шприцы	-	$0,40 \cdot 3 = 1,2$
Шприцевой фильтр	-	1,05
Шприцевой коннектор	-	2,16
Флакон стеклянный	0,10	-
Пробка резиновая	0,10	-
Итого (в рублях):	5,58	10,01

Примечание: * – В расчетах не учитывали затраты электроэнергии на стерилизацию стеклянных флаконов и резиновых пробок, используемых в классической технологии изготовления глазных мазей, а также трудозатраты фармацевтического работника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственный препарат «Мазь тиаминовая 0,5% глазная», изготовленный методом «трех шприцев», выдержал испытание на стерильность согласно ст. 2.6.1. Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Макроскопических признаков микробного роста в тиогликолевой среде не было обнаружено, рост колоний аэробных бактерий и грибов на твердых питательных средах триптиказо-соевого агара и агара Сабуро отсутствовал для всех 6 образцов ЛП сразу после вскрытия и для

3 образцов после вскрытия и хранения в течение 5 суток.

Технология «трех шприцев» уменьшает трудозатраты процесса аптечного изготовления глазной мази (осуществляется в 1,66 раза быстрее) и не требует использования вспомогательной аптечной посуды. Конечная упаковка эстетична и удобна в использовании. Однако внедрение такой технологии может сдерживаться стоимостью: цена ЛП, изготовленного альтернативным способом, в 1,8 раза больше, чем при использовании классической технологии.

SUMMARY

S. S. Malchenkova, N. S. Golyak,
N.N. Berdnik

**ALTERNATIVE MANUFACTURING
TECHNOLOGY OF EYE OINTMENTS
IN PHARMACY CONDITIONS**

In modern conditions a significant part of the compounding at industrial pharmacies in the Republic of Belarus consists in non-sterile dosage forms. Despite this a number of sterile ophthalmologic drugs in the form of eye drops and eye ointments are still manufactured by pharmacies. The article describes an alternative approach for obtaining a sterile emulsion-type eye ointment. This is the «three syringes» method which, according to foreign literary sources, allows to obtain a sterile product even in the absence of an aseptic manufacturing room. A feature of the "three syringes" method is the creation of a closed system using medical syringes in which active substances are dissolved, then mixed with the base and emulsion is obtained. To produce sterile emulsion-type eye ointment diphilic absorption base Vaseline grade «For eye ointments» along with lanolin in a ratio of 9 : 1 was used. The pharmaceutical substance thiamine bromide was used as the active substance. Final packaging for the consumer was a syringe closed with a special stopper. Eye ointment manufacture was under conditions similar to a non-sterile production room of a pharmacy. All 6 manufactured samples of the ointment passed the sterility test conducted in accordance with the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, art. 2.6.1. Sterility. The cost of the extemporaneous drug «Thiamine eye ointment 0,5%» manufactured by the «three syringes» method is 1,8 times higher than of that manufactured by the conventional method.

Keywords: eye ointment, thiamine, pharmaceutical compounding, pharmaceutical packaging, syringe, extemporaneous compounding, emulsion ointment, sterility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : с изм. и доп. от 14 июня 2023 г. № 103. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20715774> (дата обращения: 20.01.2025).
2. Кирилук, А. А. Анализ номенклатуры лекарственных средств, изготавливаемых ап-

теками РУП «Белфармация» / А. А. Кирилук // Вестник фармации. – 2021. – № 3. – С. 41–53. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.3.41.

3. Ярцева, Н. С. Избранные лекции по офтальмологии : учеб. пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Т. 1 / Н. С. Ярцева, Л. А. Деев ; под ред. Х. П. Тахчиди. – Москва : Микрохирургия глаза, 2007. – URL: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?355> (дата обращения: 20.01.2025).

4. Об утверждении Санитарных норм и правил "Санитарно-эпидемиологические требования для аптек" и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 ноября 2011 г. № 111 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 1 окт. 2012 г. № 154. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226492p> (дата обращения: 20.01.2025).

5. Jungmayr, P. Tipps für die Herstellung von Ophthalmika / P. Jungmayr // DAZ. – 2015. – N 32. – URL: <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/daz-az/2015/daz-32-2015/tipps-fuer-die-herstellung-von-ophthalmika> (date of access: 20.12.2024).

6. Daniels, R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke / R. Daniels // Pharmazie in unserer Zeit. – 2010. – N 4. – P. 306–311. – DOI: 10.1002/pauz.201000377.

7. 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.

8. Klang, M. G. Compounding Sterile Preparations / M. G. Klang. – URL: <https://www.ashp.org/-/media/store%20files/p-4849-sample-chapter-4> (date of access: 20.12.2024).

REFERENCES

1. On approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : s izm i dop ot 14 iunia 2023 g № 103. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20715774> (data obrashcheniia: 20.01.2025). (In Russ.)
2. Kiriliuk AA. Analysis of the range of drugs manufactured by pharmacies of the RUE "Belpharmatsiya". Vestnik farmatsii. 2021;(3):41–53. doi: 10.52540/2074-9457.2021.3.41. (In Russ.)
3. Iartseva NS, Deev LA. Selected Lectures on Ophthalmology : ucheb posobie dlia sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniia vrachei. T. 1. Takhchidi KhP, redactor. Moskva,

RF: Mikrokhirurgii glaza; 2007. URL: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?355> (data obrashcheniia: 20.01.2025). (In Russ.)

4. On approval of the Sanitary Norms and Rules "Sanitary and Epidemiological Requirements for Pharmacies" and the invalidation of certain resolutions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and a separate structural element of the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated November 3, 2011 No. 111: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 1 okt 2012 g № 154. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226492p> (data obrashcheniia: 20.01.2025). (In Russ.)

5. Jungmayr P. Tipps für die Herstellung von Ophthalmika. DAZ. 2015;(32). URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-32-2015/tipps-fuer-die-herstellung-von-ophthalmika> (date of access: 20.12.2024). (German)

6. Daniels R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke. Pharmazie in unserer Zeit. 2010;(4):306–11. doi: 10.1002/pauz.201000377.

(German)

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

8. Klang MG. Compounding Sterile Preparations. URL: <https://www.ashp.org/-/media/store%20files/p-4849-sample-chapter-4> (date of access: 20.12.2024)

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
тел. 80291209925,
e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by,
Мальчёнкова С. С.

Поступила 20.01.2025 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.451.16:615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.42>

А. А. Климович, О. С. Игнатовец, Д. П. Сошко

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ЦВЕТКАХ ПУПАВКИ БЛАГОРОДНОЙ (*CHAMAEMELUM NOBILE* (L.) ALL.)

Белорусский государственный технологический университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Освоение и интеграция новых лекарственных растений в клиническую практику требуют глубокого изучения их качественного и количественного компонентного состава. В цветках пупавки благородной (*Chamaemelum nobile* L.), относящейся к ценным лекарственным растениям, идентифицированы различные классы биологически активных веществ, среди которых особый интерес представляют флавоноиды благодаря их антиоксидантным, противовоспалительным и кардиопротекторным свойствам. Целью данного исследования являлась разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в цветках пупавки благородной.

В исследовании использовались воздушно-сухие цветки пупавки благородной, заготовленные на территории Республики Беларусь. Для количественного определения флавоноидов в цветках пупавки благородной разработана дифференциально-спектрофотометрическая методика, основанная на комплексообразовании с хлоридом алюминия. Экспериментально подобраны оптимальные условия: объемное соотношение водно-спиртового экстракта цветков пупавки благородной, объема 2%-го водно-спиртового раствора хлорида алюминия и продолжительность реакции. Количественное содержание флавоноидов рассчитано относительно стандартного образца цинарозид. Соответствие разработанной методики аналитическим требованиям подтверждено в ходе валидации по ключевым характеристикам: линейности, правильности, прецизионности, специфичности. Установлено, что общая концентрация флавоноидов в цветках пупавки благородной, независимо от года культивирования, составляет более 5,5% в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Ключевые слова: флавоноиды, *Chamaemelum nobile* L., пупавка благородная, валидация, цинарозид, дифференциальная спектрофотометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь, в разделе «Частные фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье» описано 17 видов растений семейства Астровые (*Asteraceae*), однако лишь для 7 из них стандартизированы методики количественного определения флавоноидов.

Пупавка благородная (*Chamaemelum nobile* L.), относящаяся к семейству Астровые (*Asteraceae*), представляет собой лекарственное растение со схожей с аптечной ромашкой биологической активностью.

Исследования химического состава цветков пупавки благородной подтвердили

наличие различных классов биологически активных веществ, среди которых особый интерес представляют флавоноиды, которые определяют фармакологическую активность растения и находят применение в производстве лекарственных средств, обладающих противовоспалительными, антиоксидантными и ранозаживляющими свойствами, а также – косметической продукции [1]. Многочисленные исследования подтверждают, что флавоноиды обладают выраженной фармакологической активностью, в частности противовоспалительными, регенеративными, антиоксидантными и другими полезными качествами [1–7].

Литературные данные свидетельствуют, что в составе цветков пупавки благо-

родной присутствуют такие флавоноиды (преобладает гликозидная форма), как цинарозид, космосин, антемозид, апигенин, хамамелозид, кверцетин 3-O- α -L-рамнозид и кемпферол [1, 8].

Современная аналитическая практика предлагает широкий спектр физико-химических методов исследования биологически активных веществ растительного сырья, однако методики, разработанные с применением дифференциальной спектрофотометрии, являются наиболее доступными и экономически целесообразными. В основе большинства методик оценки суммарного содержания флавоноидов лежит использование комплексообразующих агентов (главным образом хлорид алюминия), образующих с указанными биологически активными веществами (БАВ) окрашенные соединения, что вызывает характерный bathochromic сдвиг максимума поглощения из области 330–350 нм в диапазон 390–430 нм [9, 10].

Усиление контроля качества фитопрепаратов в соответствии с современными фармакопейными требованиями делает обязательным разработку точных методик определения содержания фармакологически активных соединений, в связи с чем оценка качества по содержанию основных действующих веществ, в частности флавоноидов, приобретает особую актуальность [11]. В то же время, пупавка благородная является потенциально значимым сырьем для фармацевтической промышленности Республики Беларусь. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования является разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в цветках пупавки благородной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для изучения послужили воздушно-сухие цветки пупавки благородной, заготовленные в природных условиях на территории Республики Беларусь. Экстракцию флавоноидов из цветков пупавки благородной проводили в оптимальных условиях, определенных на подготовительном этапе исследований [8].

Для экстракции флавоноидов была взята навеска массой $2,00 \pm 0,01$ г воздушно-сухого сырья. Растительный материал помещали в термостойкую коническую кол-

бу, куда добавили 100 мл 50%-го этилового спирта и экстрагировали на водяной бане при 60 °С в течение 50 мин с последующей фильтрацией через бумажный фильтр.

За основу методики количественного анализа флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии взяты стандартизированные методики (в частности, для бессмертника песчаного цветков), представленные в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ, Т. II, 2-е издание).

Учитывая содержание цинарозида в цветках пупавки благородной, данный флавоноид был принят за стандарт для количественных определений. Экспериментальную работу проводили с использованием сертифицированного стандартного образца (СО) цинарозида (Sigma). Для приготовления рабочего раствора $0,050 \pm 0,001$ г растворяли в 100 мл 70%-го этилового спирта.

Количественное определение флавоноидов осуществляли методом комплексообразования с хлоридом алюминия в водно-спиртовых экстрактах пупавки благородной и растворе цинарозида. Из диапазона рекомендуемых концентраций (2–5%) предпочтение отдано 2%-му спиртовому раствору хлорида алюминия, что, согласно литературным источникам [12, 13], позволяет избежать опалесценции и выпадения осадка и получить воспроизводимые результаты. Для проведения исследований использовали 2%-й (масс.) раствор хлорида алюминия в 50%-м этиловом спирте.

С целью обеспечения воспроизводимых результатов количественного определения флавоноидов, методика предусматривает введение в реакционную смесь растворов либо хлористоводородной, либо уксусной кислот [14]. В работе использовали 33%-й раствор уксусной кислоты.

На начальном этапе исследований методом последовательного варьирования параметров изучали зависимость оптической плотности от объема добавляемого раствора хлорида алюминия для определения оптимального соотношения компонентов. В последующем экспериментально устанавливали продолжительность реакции комплексообразования, принимая за критерий оптимизации максимальные значения оптической плотности и расчетного содержания флавоноидов.

В основе дифференциальной спектро-

фотометрической методики лежит использование в качестве раствора сравнения экстракта, в котором хлорид алюминия заменен на 50%-й этиловый спирт. Такой подход позволяет дифференцировать вклад флавоноидных комплексов от поглощения других компонентов растительного экстракта.

На следующем этапе измеряли оптическую плотность комплекса цинарозида с хлоридом алюминия с последующим расчетом суммарного содержания флавоноидов (X , % от сухого сырья) по формуле (1):

$$X = \frac{A_3 \cdot m_0 \cdot V_3 \cdot V'_3 \cdot V_{x0}}{A_0 \cdot m_c \cdot V_0 \cdot V'_0 \cdot V_{x3} \cdot (1 - W)} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где A_3 и A_0 – оптическая плотность испытуемого раствора и раствора СО рутина соответственно;

m_c и m_0 – масса навески цветков пупавки благородной и СО рутина соответственно, г;

V_3 и V_0 – объем полученного экстракта и раствора рутина соответственно, мл;

V'_3 и V'_0 – объем мерных колб при приготовлении испытуемого раствора и раствора СО рутина для анализа соответственно, мл;

V_{x3} и V_{x0} – объем аликвоты экстракта и раствора СО рутина соответственно, мл;

W – влажность растительного сырья, %.

Измерения оптической плотности вы-

полняли с использованием спектрофотометра SPECORD 200 (Analytik Jena, Германия) при длине оптического пути 1 см. Спектры поглощения экстрактов и цинарозида регистрировали в области 250–500 нм.

Валидационные испытания осуществляли в полном соответствии с требованиями технического кодекса установившейся практики (ТКП 432-2012) [15], включая оценку следующих характеристик методики: специфичности, линейности диапазона измерений, прецизионности и правильности.

Статистический анализ данных выполняли с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе было установлено оптимальное соотношение объемов экстракта флавоноидов и раствора хлорида алюминия. Анализ результатов, представленных на рисунке 1, показал, что наиболее оптимальным соотношением компонентов реакционной смеси «экстракт: раствор хлорида алюминия» для количественного определения флавоноидов в экстракте цветков пупавки благородной методом дифференциальной спектрофотометрии является 1 : 3.

На следующем этапе исследований определена оптимальная продолжительность комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия. Результаты представлены на рисунке 2.

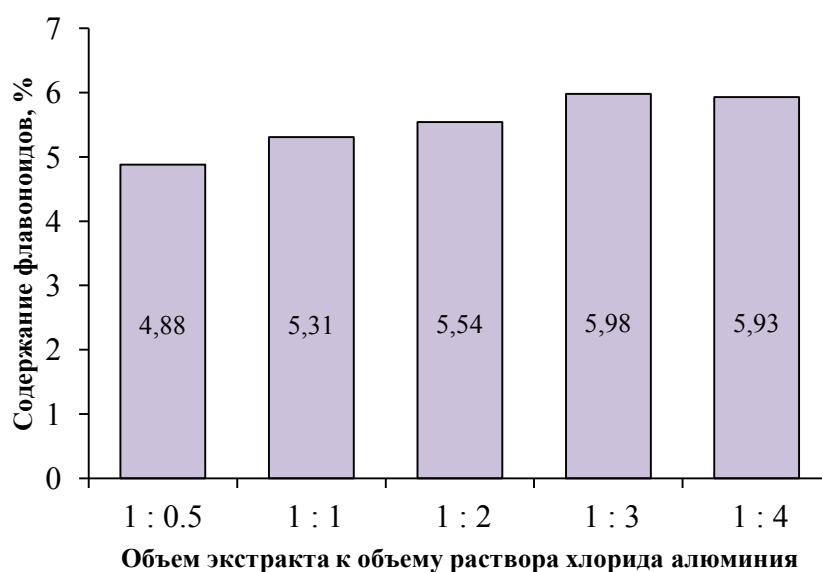


Рисунок 1. – Влияние отношения объема экстракта к объему раствора хлорида алюминия на содержание флавоноидов в экстракте цветков пупавки благородной

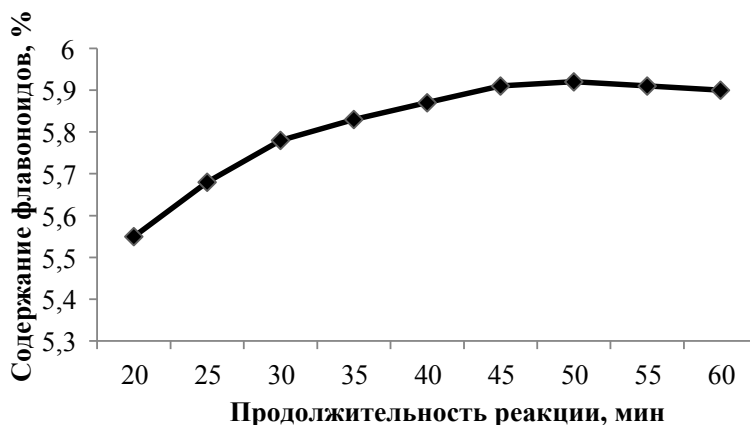


Рисунок 2. – Влияние продолжительности реакции комплексообразования с хлоридом алюминия на содержание флавоноидов в экстракте цветков пупавки благородной

Согласно полученным данным, оптическая плотность реакционной смеси достигает максимума через 50 мин, после чего регистрируется уменьшение аналитического сигнала, что коррелирует с уменьшением расчетного выхода флавоноидов.

С учетом вышесказанного, для количественного определения содержания флавоноидов разработанная методика дифференциальной спектрофотометрии включает следующие этапы: к 0,4 мл анализируемого экстракта в мерной колбе (5 мл) добавляют 1,2 мл 2% раствора хлорида алюминия и 0,1 мл 33%-го раствора уксусной кислоты. Объем доводят до метки 50%-м этиловым спиртом, тщательно перемешивают и выдерживают 50 минут в защищенном от света месте. Оптическую плотность анализируемого раствора регистрируют спектрофотометрически, используя в качестве раствора сравнения реакционную смесь, где хлорид алюминия заменен на 50%-й этиловый спирт, при длине волны 396 нм (толщина кюветы 1 см). Параллельно анализируют раствор цинарозида, приготовленный по той же схеме.

Обработку экспериментальных данных проводили согласно расчетной формуле (1) определения содержания флавоноидов.

В рамках валидационных исследований разработанной методики количественного анализа устанавливали специфичность (селективность) методики путем сравнительной оценки дифференциальных спектров экстракта цветков пупавки

благородной и стандартного образца цинарозида (рисунок 3).

Спектральный анализ комплекса спиртового экстракта цветков пупавки благородной с хлоридом алюминия выявил максимум поглощения при длине волны 396 ± 2 нм, что позволяет использовать цинарозид в качестве СО при расчете суммарного содержания флавоноидов и рекомендовать данную длину волны для аналитических целей.

Хотя большинство видов лекарственного растительного сырья стандартизируют по содержанию флавоноидов в пересчете на рутин ($\lambda_{\max} = 410 \pm 2$ нм), использование данного СО для количественной оценки экстракта пупавки благородной нецелесообразно.

Оценку линейности проводили на шести уровнях концентраций от теоретического содержания суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид. Приготовление растворов для анализа осуществляли методом последовательного разбавления и концентрирования аликвот (0,2–0,7 мл) с целью создания серии образцов с объемами аликвот экстракта 50%, 75%, 100%, 125%, 150% и 175% для количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид. После регистрации значений оптической плотности проводили количественный расчет содержания флавоноидов. Результаты статистической обработки линейности методики представлены на рисунке 4.

Анализ экспериментальных данных свидетельствуют о линейной зависимости между величиной оптической плотности

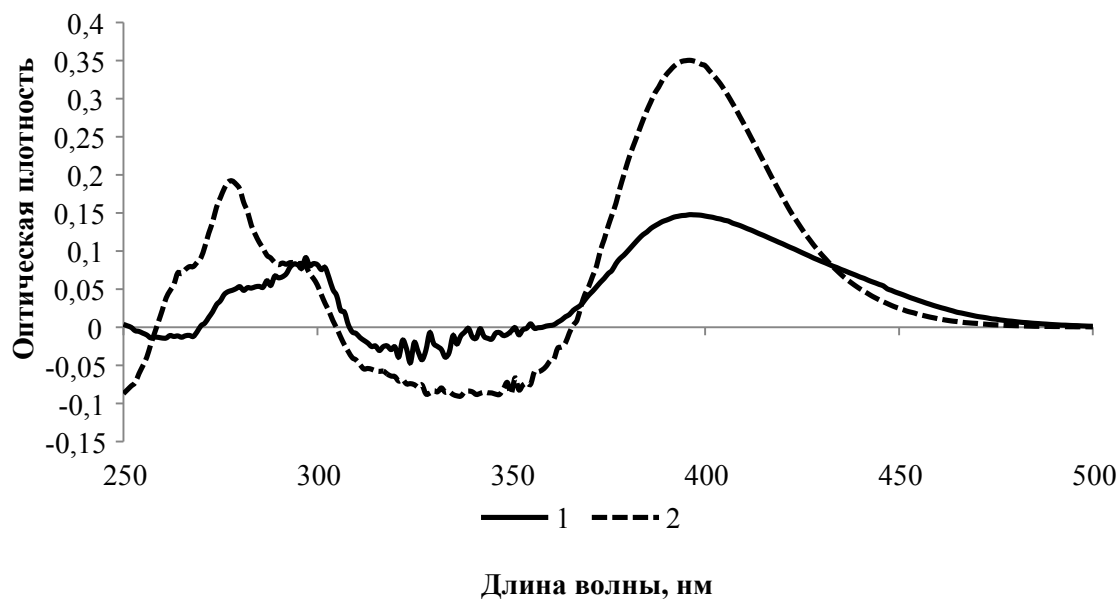


Рисунок 3. – Дифференциальные спектры водно-спиртового экстракта цветков пупавки благородной (1) и раствора цинарозида (2)

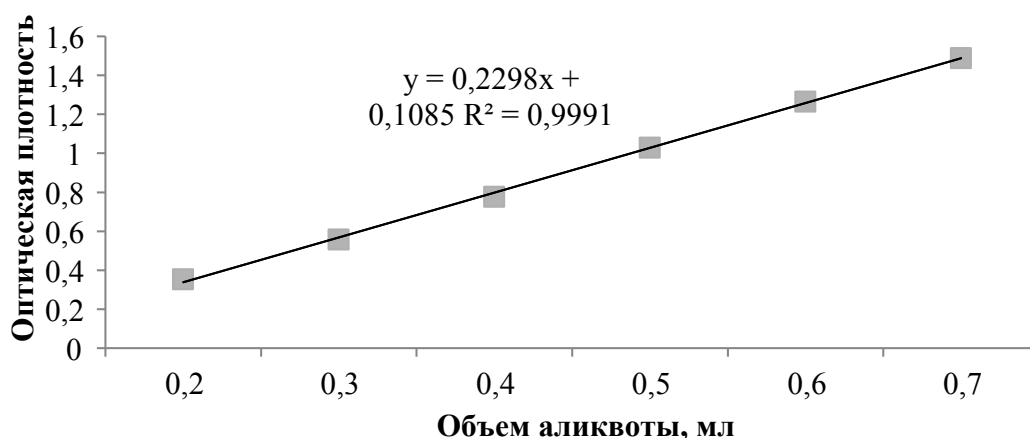


Рисунок 4. – Влияние объема аликвоты в пробе на оптическую плотность экстракта флавоноидов

и объемом аликвоты. Верификацией выполнения основного закона спектрофотометрического анализа (закон Бугера–Ламберта–Бера) служит коэффициент корреляции, стремящийся к единице.

Исследования показали, что разработанная аналитическая методика сохраняет линейную зависимость в интервале 50–175% концентраций флавоноидов, значительно превышающем минимально допустимые 80–120%, установленные техническим кодексом [15]. Это подтверждает соответствие методики всем нормативным требованиям для количественного анализа флавоноидов в исследуемом растительном сырье.

Прецизионность разработанной методики оценивали по показателям повторяемости (сходимости) и внутрилабораторной прецизионности, результаты которых представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что максимальное значение относительной погрешности не превышает 1,5%: 1,32% для показателя повторяемости и 1,23% для параметра внутрилабораторной воспроизводимости, что доказывает высокую точность и воспроизводимость предложенной методики. Результаты считаются приемлемыми при условии, что относительная погрешность их среднего значения не выходит за пределы 10% [16].

Таблица 1. – Результаты определения прецизионности методики количественного определения флавоноидов в цветках пулавки благородной

№ опыта	Содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики
Повторяемость (сходимость)		
1	5,61	$P = 95\%; n = 6; f = 5;$ $t(P, f) = 2,5706;$ $\bar{X} = 5,68$ $\bar{X} \pm \Delta x = 5,68 \pm 0,075$ $X = 1,32\%$ $RSD = 1,26\%$
2	5,67	
3	5,63	
4	5,79	
5	5,65	
6	5,75	
Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность		
1	5,63	$P = 95\%; n = 6; f = 5;$ $t(P, f) = 2,5706;$ $\bar{X} = 5,68$ $\bar{X} \pm \Delta x = 5,68 \pm 0,07$ $\varepsilon = 1,23\%$ $RSD = 1,22\%$
2	5,79	
3	5,62	
4	5,75	
5	5,68	
6	5,65	

Правильность методики подтвердили методом добавок, анализируя образцы экстракта с известными количествами стандартного образца цинарозида. Критерием оценки служил средний процент восстановления флавоноидов, представляющий отношение найденного содержания

флавоноидов к теоретически ожидаемому. Допустимый диапазон данного показателя составил $100 \pm 3\%$. [15]. Для обеспечения статистической достоверности результатов для всех исследуемых концентраций выполняли три независимых измерения, данные которых сведены в таблицу 2.

Таблица 2. – Результаты определения правильности методики количественного определения флавоноидов в цветках пулавки благородной

№ опыта	Исходное содержание флавоноидов, мг	Добавлено СО цинарозида, мг	Ожидаемое содержание, мг	Полученное содержание, мг	Открываемость, %	Метрологические характеристики
1	9,2	0,15	9,35	9,31	99,6	$P = 95\%; n = 9; f = 8;$ $t(P, f) = 2,306;$ $\bar{X} = 100,22$ $\bar{X} \pm \Delta x = 100,2 \pm 1,00$ $\varepsilon = 2,3\%$ $RSD = 0,44\%$
2		0,15	9,35	9,35	99,96	
3		0,15	9,35	9,38	100,2	
4		0,3	9,5	9,48	99,83	
5		0,3	9,5	9,51	100,15	
6		0,3	9,5	9,58	100,8	
7		0,45	9,65	9,70	100,5	
8		0,45	9,65	9,74	100,9	
9		0,45	9,65	9,65	100,04	

Экспериментально определенный процент восстановления находился в интервале от 99,6 до 100,9% со средним значением 100,22%, что доказывает высокую точность и надежность разработанной методики количественного определения флавоноидов.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что валидационные характеристики (специфичность, линейность, прецизионность и правильность) разработанной методики количественного

определения флавоноидов в экстрактах цветков пулавки благородной соответствуют установленным нормативным требованиям.

С применением разработанной стандартизированной методики проведен сравнительный анализ экстрактов цветков пулавки благородной, культивируемой в разные годы. Экспериментальные данные систематизированы и приведены в таблице 3.

Как известно из литературных данных [10], год культивирования может оказы-

вать существенное влияние на накопление БАВ, в частности, таких вторичных метаболитов, как флавоноиды. Однако, как следует из представленных в таблице 3

данных, существенных различий в содержании флавоноидов в цветках пупавки благородной, культивируемой в указанный период наблюдения, выявлено не было.

Таблица 3. – Содержание флавоноидов в цветках пупавки благородной в разные годы культивирования (% от массы абсолютно сухого сырья)

Год культивирования	Метрологические характеристики ($n = 3; P = 95\%$)		
	$\bar{X} \pm \Delta x$	S_x	$\varepsilon, \%$
1-й (урожай 2022 г.)	5,77 ± 0,08	0,009	1,39
2-й (урожай 2023 г.)	5,92 ± 0,08	0,010	1,35
3-й (урожай 2024 г.)	5,94 ± 0,05	0,003	0,84

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения флавоноидов в экстрактах цветков пупавки благородной, основанная на реакции комплексообразования с хлоридом алюминия и дифференциальном измерении оптической плотности. Проведенные исследования позволили установить, что для полного протекания реакции комплексообразования требуется 50 минут при оптимальном объеме соотношении экстракта и раствора хлорида алюминия 1:3. Количественную оценку содержания флавоноидов осуществляли с использованием цинарозида в качестве стандартного образца.

В процессе валидации разработанной методики проведена комплексная оценка ее аналитических характеристик, включая исследование специфичности, линейности, определение прецизионности и подтверждение правильности получаемых результатов.

Экспериментально подтверждена линейная зависимость оптической плотности от объема аликвоты в диапазоне 50–175% от опорного значения. Относительная погрешность измерений не превышала 1,5%, что подтверждает высокую прецизионность методики. Результаты оценки правильности соответствуют установленным критериям. Разработанная методика количественного анализа флавоноидов в экстрактах цветков пупавки благородной пригодна для применения в аналитической практике.

Количественный анализ показал, что общая концентрация флавоноидов в цветках пупавки благородной, независимо от года культивирования, составляет более 5,5% в пересчете на абсолютно сухое сырье.

SUMMARY

A. A. Klimovich, O. S. Ignatovets,
D. P. Soshko

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE ASSAY METHOD OF FLAVONOIDS IN FLOWERS OF *CHAMAEMELUM NOBILE* (L.) ALL.

The development and integration of new medicinal plants into clinical practice require a thorough study of their qualitative and quantitative composition. Various classes of biologically active substances have been identified in the flowers of the anthemis nobilis (*Chamaemelum nobile* L.), which belongs to valuable medicinal plants, among which flavonoids are of particular interest due to their antioxidant, anti-inflammatory, and cardioprotective properties. The purpose of this study was to develop and validate a technique for the quantitative determination of flavonoids by differential spectrophotometry in anthemis nobilis flowers.

The study used air-dried anthemis nobilis flowers harvested on the territory of the Republic of Belarus. A differential spectrophotometric technique based on complexation with aluminum chloride has been developed for the quantitative determination of flavonoids in anthemis nobilis flowers. Optimal conditions were experimentally selected: the volume ratio of the water-alcohol extract of anthemis nobilis flowers and the volume of a 2% water-alcohol solution of aluminum chloride and the duration of the reaction. The quantitative content of flavonoids was calculated relative to the standard sample of cynaroside. The compliance of the developed methodology with the analytical requirements was confirmed during validation according to key characteristics: linearity, correctness, precision, specificity. It has been established that

the total concentration of flavonoids in the flowers of the *anthemis nobilis*, regardless of the year of cultivation, is more than 5.5% in terms of absolutely dry matter raw material.

Keywords: flavonoids, *Chamaemelum nobile* L., *anthemis nobilis*, validation, cynaroside, differential spectrophotometry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment report on *Chamaemelum nobile* (L.) All., flos / European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. – London, 2010. – P. 1–19.

2. Адамцевич, Н. Ю. Влияние параметров экстракции на выход флавоноидов из листьев воробейника лекарственного (*Lithospermum officinale* L.) / Н. Ю. Адамцевич, В. С. Болтовский, В. В. Титок // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 402–411. – DOI: 10.29235/1029-8940-2020-65-4-402-411.

3. Antimicrobial Capacity of Plant Polyphenols against Gram-positive Bacteria: A Comprehensive Review / F. J. Alvarez-Martínez, E. Barrajon-Catalan, J. A. Encinar [et al.] // Current medicinal chemistry. – 2020. – Vol. 27, N 15. – P. 2576–2606. – DOI: 10.2174/0929867325666181008115650.

4. Алексашина, С. А. Сравнительное изучение антиоксидантной активности фенольных соединений и флавоноидов цветков липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.), донника лекарственного (*Melilotus officinalis* L.), листьев смородины (*Ribes nigrum folia*), земляники лесной (*Fragaria vesca* L.), винограда (*Vitis labrusca*), произрастающих в Самарском регионе / С. А. Алексашина, Н. В. Макарова // Химия растительного сырья. – 2019. – № 3. – С. 153–159. – DOI: 10.14258/jcrpm.2019034623.

5. Evaluation of burn wound healing potential of aqueous extract of *Morus alba* based cream in rats / N. Bhatia, A. Singh, R. Sharma [et al.] // The Journal of Phytopharmacology. – 2014. – Vol. 3, N 6. – P. 378–383. – DOI: 10.31254/phyto.2014.3601.

6. Evaluation of the wound healing potential of isoquercetin-based cream on scald burn injury in rats / N. Bhatia, G. Kaur, V. Soni [et al.] // Burns and trauma. – 2016. – Vol. 4. – P. 1–8. – DOI:10.1186/s41038-016-0032-1.

7. Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats / Y. Pang, Y. Zhang, L. Huang [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18, N 12. – P. 2766–2778. – DOI: 10.3390/ijms18122766.

8. Климович, А. А. Определение оптимальных параметров экстракции флавоноидов из цветочной массы пупавки благородной (*Chamaemelum nobile* (L.) All.) / А. А. Климович, Н. Ю. Адамцевич, О. С. Игнатовец //

Вестник фармации. – 2023. – № 3. – С. 30–38. – DOI: 10.52540/2074-9457.2023.3.30.

9. Зверев, Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики / Я. Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4–11. – DOI:10.17816/RCF1524-11.

10. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях *Lithospermum officinale* (*Boraginaceae*) / Н. Ю. Адамцевич, Е. И. Закржевская, Е. В. Феськова [и др.] // Растительные ресурсы. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 100–108. – DOI:10.31857/S0033994622010034.

11. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком и сухом экстрактах растительной композиции / М. А. Джавахян, М. Г. Токарева, Н. Б. Фадеев [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – № 2. – С. 12–22. – DOI: 10.34907/JRQAI.2021.26.35.003.

12. Модификация методики количественного определения флавоноидов в траве золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) / А. Н. Кузьменко, О. В. Нестерова, Ф. Ш. Сулейманова [и др.] // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. – 2019. – Т. 60, № 1. – С. 49–54. – DOI:10.3103/s0027131419010061.

13. Проценко, М. А. Разработка и валидация методики количественного анализа фенольных соединений и флавоноидов в экстрактах из высших грибов / М. А. Проценко, М. А. Костина // Химия растительного сырья. – 2015. – № 3. – С. 117–126. – DOI: 10.14258/jcrpm.201503822.

14. Марахова, А. И. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе / А. И. Марахова, А. А. Сорокина, Я. М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 1. – С. 150–154.

15. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний = Вытворчасць лекавых сродкаў. Валідацыя метадык выпрабаванняў : ТКП 432-2012 (02041). – Введ. впервые. – Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 18 с.

16. Валидация методики количественного определения флавоноидов в траве бодяка полевого / С. Р. Шамсутдинова, К. А. Пулькина, Е. В. Красюк, Л. В. Старцева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 36–41. – DOI: 10.29296/25877313-2021-06-05.

REFERENCES

1. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report

on *Chamaemelum nobile* (L.) All., flos. London, United Kingdom; 2010. p. 1–19

2. Adamtsevich NIu, Boltovskii VS, Titok VV. Effect of extraction parameters on the yield of flavonoids from the leaves of the common sage (*Lithospermum officinale* L.). Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia biialagichnykh navuk. 2020;65(4):402–11. doi: 10.29235/1029-8940-2020-65-4-402-411. (In Russ.)

3. Alvarez-Martínez FJ, Barrajon-Catalan E, Encinar JA, Rodriguez-Diaz JC, Micol V. Antimicrobial Capacity of Plant Polyphenols against Gram-positive Bacteria: A Comprehensive Review. Curr Med Chem. 2020;27(15):2576–606. doi:10.2174/0929867325666181008115650

4. Aleksashina SA, Makarova NV. A comparative study of the antioxidant activity of phenolic compounds and flavonoids of small-leaved linden flowers (*Tilia cordata* Mill.), common sage (*Salvia officinalis* L.), sweet clover (*Melilotus officinalis* L.), currant leaves (*Ribes nigrum* folia), wild strawberry (*Fragaria vesca* L.), and grapes (*Vitis labrusca*) growing in the Samara region. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2019;(3):153–9. doi:10.14258/jcprm.2019034623. (In Russ.)

5. Bhatia N, Singh A, Sharma R, Singh A, Soni V, Singh G, et al. Evaluation of burn wound healing potential of aqueous extract of *Morus alba* based cream in rats. The Journal of Phytopharmacology. 2014;3(6):378–83. doi:10.31254/phyto.2014.3601

6. Bhatia N, Kaur G, Soni V, Kataria J, Dhanwan RK. Evaluation of the wound healing potential of isoquercetin-based cream on scald burn injury in rats. Burns Trauma. 2016;4:1–8. doi:10.1186/s41038-016-0032-1

7. Pang Y, Zhang Y, Huang L, Xu L, Wang K, Wang D, et al. Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. Int J Mol Sci. 2017;18(12):2766–78. doi:10.3390/ijms18122766

8. Klimovich AA, Adamtsevich NIu, Ignatovets OS. Determination of optimal parameters for flavonoid extraction from the flower mass of *Chamaemelum nobile* (L.) All. Vestnik farmatsii. 2023;(3):30–8. doi: 10.52540/2074-9457.2023.3.30. (In Russ.)

9. Zverev IaF. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and challenges of pharmacokinetics. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2017;15(2):4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11. (In Russ.)

10. Adamtsevich NIu, Zakrzhevskaja EI, Fes'kova EV, Leont'ev VN, Titok VV. Develop-

ment and validation of a method for the quantitative determination of flavonoids in the leaves of *Lithospermum officinale* (Boraginaceae). Rastitel'nye resursy. 2022;58(1):100–8. doi: 10.31857/S0033994622010034. (In Russ.)

11. Dzhavakhian MA, Tokareva MG, Fadeev NB, Dul VN, Prozhogina IuE, Kalenikova EI. Development and validation of a method for quantitative determination of the amount of flavonoids in liquid and dry extracts of a plant composition. Voprosy obespecheniia kachestva lekarstvennykh sredstv. 2021;(2):12–22. doi: 10.34907/JPQAI.2021.26.35.003. (In Russ.)

12. Kuz'menko AN, Nesterova OV, Suleimanova FSh, Matiushin AA, Krasniuk II. Modification of the method for quantitative determination of flavonoids in the herb of Canadian goldenrod (*Solidago canadensis* L.). Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiia. 2019;60(1):49–54. doi: 10.3103/s0027131419010061. (In Russ.)

13. Protsenko MA, Kostina MA. Development and validation of a method for quantitative analysis of phenolic compounds and flavonoids in extracts from higher mushrooms. Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2015;(3):117–26. doi: 10.14258/jcprm.201503822. (In Russ.)

14. Marakhova AI, Sorokina AA, Stanishevskii IaM. Application of the principle of end-to-end standardization in the analysis of flavonoids of motherwort herb and preparations based on it. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2016;(1):150–4. (In Russ.)

15. Pharmaceutical Manufacturing. Validation of Test Methods : TKP 432-2012 (02041). Vved v pervye. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 s. (In Russ.)

16. Shamsutdinova SR, Pupykina KA, Krasniuk EV, Startseva LV. Validation of a method for the quantitative determination of flavonoids in *Cirsium arvense* herb. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2021;24(6):36–41. doi: 10.29296/25877313-2021-06-05. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220006, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Свердлова, 13 а,
Учреждение образования
«Белорусский государственный
технологический университет»,
тел.: + 375 44 771 81 61,
e-mail: anechkaf027@gmail.com,
Климович А.А.

Поступила 10.06.2025 г.

Е. А. Дикусар¹, Л. Н. Филиппович^{1,3}, Т. П. Ахламенок¹, Н. В. Богданова²,
Е. Н. Маргун¹, Н. А. Жуковская¹, С. Г. Стёпин⁴

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ И ЦИНКОВЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

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

² Учреждение образования «Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Институт химии новых материалов НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Поиск новых противоопухолевых, антимикробных и фунгицидных фармацевтических субстанций на основе производных переходных металлов является актуальной задачей химико-фармацевтического научного направления. Одним из перспективных подходов к поиску потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей переходных металлов с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных медных и цинковых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) и 2-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновой кислот. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают слабой или умеренной активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.*

Ключевые слова: 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, хинальдиновая кислота, 5-аминооротовая кислота, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота, соли меди и цинка, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика инфекционных заболеваний продолжают оставаться сложной и трудноразрешимой проблемой в связи с распространением резистентности различных видов микроорганизмов к имеющимся антибактериальным средствам, поэтому исследователи ищут новые антибактериальные препараты, обладающие иными механизмами действия. Комплексы металлов стали прекрасной альтернативой органическим соединениям, поскольку они обладают специфическими стерическими и электронными эффектами, которые приводят к различным механизмам действия (например, к окислительно-восстановительным процессам) и менее склонны к лекарственной устойчивости, чем традиционные антибиотики. Исследо-

вания по применению координационных соединений меди в медицине были довольно активными в последние годы [1–5]. На сегодняшний день для комплексов меди и цинка показано разнообразие биологической активности *in vitro* (антибактериальной, противовоспалительной, противовирусной и др.) [1–10].

Известно, что свойства координационных соединений сильно зависят от природы и типа лигандного окружения. Гетероциклические производные карбоновых кислот являются перспективными лигандами для получения биологически активных комплексов металлов. На основе металлокомплексов ионов переходных металлов с гетероциклическими лигандами могут быть получены принципиально новые эффективные фармацевтические субстанции [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание антибактериальных поверхностей является основным подходом к предотвращению возникновения и распространения клинических и внутрибольничных инфекций и заболеваний, а также к противодействию распространению пандемий в повседневной жизни. Включение антимикробных агентов в поверхность является очень эффективной стратегией для достижения этой цели [13–16].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных медных **7–12** и цинковых **13–17** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1**, цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой) **2**, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **3**, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) **4**, 2-(4-диметиламинобензил)-3-оксо-изоиндолин-4-карбоновой **5** и 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой **6** кислот и оценке их антимикробной активности методом диффузии в агар.

Использованные спектрометры для записи ИК-спектров (их марки и спецификации), оборудование для проведения микроанализов и определения температуры плавления подробно описаны в работе [17]. Далее приведены общие методики синтеза хелатированных медных **7–12** и цинковых **13–17** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1**, 2-фенилхинолин-4-карбоновой **2**, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **3**, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) **4**, 2-(4-диметиламинобензил)-3-оксоизоиндолин-4-карбоновой **5** и 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпокси-изоиндол-7-карбоновой **6** кислот (рисунок) и дана оценка их антимикробной активности методом диффузии в агар, а также физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

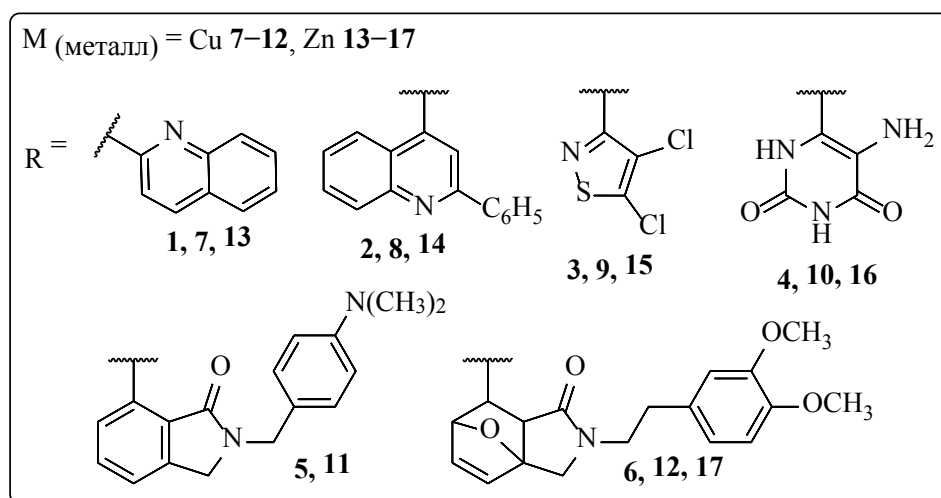
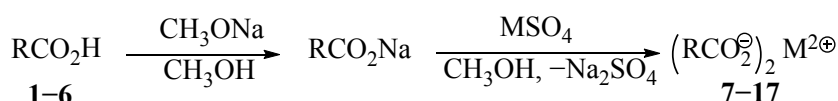


Рисунок. – Схема синтеза хелатированных медных и цинковых солей **7–17**

Общая методика синтеза соединений 7–17. Раствор А: растворяли 0,1 г (0,004 моль) металлического натрия в 15 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием 0,004 моль карбоновой кислоты **1–6**, и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. Раствор Б: растворяли 0,002 моль $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ или $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в 50 мл метанола. Операция В: в трехгорлую круглодонную колбу по-

мещали 50 мл метанола и при перемешивании через две капельные воронки одновременно по каплям прибавляли растворы А и Б в течение 1 ч. После этого смесь перемешивали еще 2 ч и оставляли на 12 ч при 5 °С. Образовавшийся осадок голубого (для солей меди **7–12**) или розового (желтого) (для солей цинка **13–17**) цвета, отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали водой (3 × 20 мл), ме-

танолом (3 × 20 мл) и сушили на воздухе.

[Хинолин-2-карбоксилат меди (II)] 7. Масса продукта 3,0 г, выход 92%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 1635 (C=O), 1568, 1514, 1462, 1437, 1375, 1345 (C=C_{аром.}), 1269, 1219, 1183, 1155, 1139, 1125 (C-O), 1026, 978, 903, 885, 857, 848, 808, 773, 646, 629, 607, 570, 525 (C-H_{аром.}), 495, 405. Найдено, %: С 59,26; Н 3,14; Cu 15,19; N 6,55. C₂₀H₁₂CuN₂O₄. Вычислено, %: С 58,90; Н 2,97; Cu 15,58; N 6,87. М 407,87.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат меди (II)] 8. Масса продукта 4,0 г, выход 89%. Т. пл. 256 °С, разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3061, 3033, 2922, 1631 (C=O), 1591, 1547, 1435, 1389, 1321 (C=C_{аром.}), 1023 (C-O), 804, 769, 696, 652 (C-H_{аром.}). Найдено, %: С 69,63; Н 3,60; Cu 11,35; N 5,00. C₃₂H₂₀CuN₂O₄. Вычислено, %: С 69,18; Н 3,69; Cu 10,76; N 4,88. М 560,07.

[4,5-Дихлоризофтазол-3-карбоксилат меди (II)] 9. Масса продукта 0,87 г, выход 94%. Т. пл. 265 °С, разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322, 1692, 1678 (C=O), 1600, 1420, 1351, 1344, 1319 (C=C_{аром.}), 1273, 1257 (C-O), 1093, 978, 916, 840, 798, 757, 623, 595 (C-H_{аром.}), 517, 461. Найдено, %: С 21,50; Cl 30,32; Cu 13,05; N 5,76; S 13,58. C₈Cl₄CuN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 21,00; Cl 30,99; Cu 13,89; N 6,12; S 14,01. М 457,56.

[5-Амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат меди (II)] 10. Масса продукта 2,95 г, выход 91%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3458, 3333, 3190, 2851, 1698, 1667 (C=O), 1605, 1567, 1485, 1439, 1374 (C=C_{аром.}), 1311, 1254, 1236, 1111 (C-O), 871, 831, 801, 768, 590, 499 (C-H_{аром.}), 486, 447. Найдено, %: С 30,07; Н 2,12; Cu 15,27; N 20,31. C₁₀H₈CuN₆O₈. Вычислено, %: С 29,75; Н 2,00; Cu 15,74; N 20,82. М 403,75.

[2-(4-(Диметиламино)бензил)-3-оксоизоиндолин-4-карбоксилат меди (II)] 11. Масса продукта 0,95 г, выход 83%. Т. пл. 214 °С, разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 2970, 2939, 2895, 2861, 2805, 1872, 1702 (C=O), 1609, 1589, 1524, 1506, 1474, 1448, 1436, 1412, 1350 (C=C_{аром.}), 1326, 1309, 1284, 1225, 1215, 1189, 1168, 1163, 1148, 1124 (C-O), 1065, 1007, 945, 831, 810, 784, 746, 739, 683, 614, 603 (C-H_{аром.}), 513, 488, 470. Найдено, %: С 63,97; Н 5,15; Cu 8,97; N 7,85. C₃₆H₃₄CuN₄O₆. Вычислено, %: С 63,38; Н 5,02; Cu 9,31; N 8,21. М 682,24.

[2-(3,4-Диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат меди (II)] 12. Масса продукта 1,30 г, выход 90%. Т. пл. 154–156 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416, 2997, 2930, 2834, 1692, 1627 (C=O), 1590, 1516, 1465, 1452, 1417, 1360 (C=C_{аром.}), 1263, 1237, 1156, 1140 (C-O), 1091, 1074, 1026, 983, 881, 847, 802, 763, 710, 681, 562 (C-H_{аром.}), 486, 447. Найдено, %: С 58,88; Н 5,25; Cu 7,67; N 3,30. C₃₈H₄₀CuN₂O₁₂. Вычислено, %: С 58,49; Н 5,17; Cu 8,14; N 3,59. М 779,19.

[Хинолин-2-карбоксилат цинка (II)] 13. Масса продукта 3,1 г, выход 95%. Т. пл. 297–298 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059, 1628 (C=O), 1563, 1511, 1463, 1436, 1389, 1346, 1309 (C=C_{аром.}), 1268, 1219, 1185, 1155, 1139, 1122 (C-O), 1025, 972, 903, 885, 856, 808, 801, 775, 747, 640, 629, 606, 523 (C-H_{аром.}), 496, 401. Найдено, %: С 59,03; Н 3,11; N 6,58; Zn 15,67. C₂₀H₁₂N₂O₄Zn. Вычислено, %: С 58,63; Н 2,95; N 6,84; Zn 15,96. М 409,71.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат цинка (II)] 14. Масса продукта 4,1 г, выход 91%. Т. пл. 193–195 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3086, 3060, 2926, 2855, 1574, 1546, 1496, 1459, 1444, 1425, 1401, 1322 (C=C_{аром.}), 1234, 1186, 1152 (C-O), 1068, 1033, 895, 813, 791, 766, 721, 692, 657, 568, 552, 513 (C-H_{аром.}), 459. Найдено, %: С 68,68; Н 3,75; N 4,86; Zn 11,37. C₃₂H₂₀N₂O₄Zn. Вычислено, %: С 68,40; Н 3,59; N 4,99; Zn 11,64. М 561,90.

[4,5-Дихлоризофтазол-3-карбоксилат цинка (II)] 15. Масса продукта 1,71 г, выход 93%. Т. пл. 267–269 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3241, 2927, 2854, 1649, 1624 (C=O), 1423, 1361, 1337, 1322, 1309 (C=C_{аром.}), 1140 (C-O), 996, 976, 890, 804, 743, 623, 519 (C-H_{аром.}), 459. Найдено, %: С 21,46; Cl 30,44; N 5,70; S 13,53; Zn 13,99. C₈Cl₄N₂O₄S₂Zn. Вычислено, %: С 20,92; Cl 30,87; N 6,10; S 13,96; Zn 14,23. М 459,73.

[5-Амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат цинка(II)] 16. Масса продукта 2,9 г, выход 89%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3442, 3344, 3206, 2961, 2848, 2806, 1739, 1681, 1650 (C=O), 1508 (C=C), 1420, 1380, 1309, 1227 (C-O), 1086, 1046, 953, 890, 823, 809, 796, 764, 588, 506, 481, 450. Найдено, %: С 29,98; Н 2,10; N 20,45; Zn 15,92. C₁₀H₈N₆O₈Zn. Вычислено, %:

C 29,61; H 1,99; N 20,72; Zn 16,12. M 405,59.

[2-(3,4-Диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат цинка (II)] 17. Масса продукта 1,3 г, выход 90%. Т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3438, 3070, 3034, 3001, 2930, 2834, 1681, 1608 (C=O), 1516, 1468, 1452, 1419, 1387, 1361 (C=C_{аром.}), 1264, 1237, 1137 (C–O), 1074, 1026, 983, 882, 847, 822, 763, 710, 681, 639, 621, 560 (C–H_{аром.}). Найдено, %: C 58,79; H 5,21; N 3,34; Zn 7,95. C₃₈H₄₀N₂O₁₂Zn. Вычислено, %: C 58,36; H 5,16; N 3,58; Zn 8,36. M 782,12.

Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар. Образцы растворяли в смеси из двух растворителей: вода и диметилсульфоксид (ДМСО) (в соотношении 1 : 0,25). Полученный коллоидный раствор наносили на диск из фильтровальной бумаги марки «Красная лента».

Все манипуляции с бактериальными клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности.

Исследуемые чистые культуры *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* выращивали 18–20 ч на МПА (мясопептонный агар) при температуре 35 °С. Из полученной культуры готовили смесь плотностью в 10 ЕД оптического стандарта на изотоническом растворе (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Затем наносили на чашку Петри с заранее приготовленной средой Мюллера-Хилтона 30 мкл бактериальной суспензии и с помощью шпателя Дрегалевского равномерно распределяли бактериальную суспензию по чашке, после чего помещали на пред-

варительно расчерченные сегменты диски с сульфаметоксазолом и триметопримом и исследуемым веществом, а также диск контроля без нанесенных на него веществ. Инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов.

Антимикробную активность образца оценивали по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста – испытываемая культура не чувствительна к данной концентрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 6 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, менее 10 мм – слабая активность, 11–15 мм – умеренно выраженная активность, свыше 16 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с сульфаметоксазолом и триметопримом (SMX/TMP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений 7–17 установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Синтезированные соединения представляют собой устойчивые, негигроскопичные тугоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и спиртах, при нагревании растворимые в диметилсульфоксиде.

Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице.

Из табличных данных видно, что в отношении грамотрицательного тест-

Таблица – Антимикробная активность образцов 7–17 (зона задержки роста, мм)

Шифр образца	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
7	–	5,0 ± 0,2
8	7,0 ± 0,1	4,0 ± 0,1
9	–	–
10	12,0 ± 0,1	11,0 ± 0,1
11	11,0 ± 0,1	12,0 ± 0,1
12	9,0 ± 0,1	14,0 ± 0,1
13	–	7,0 ± 0,1
14	9,0 ± 0,1	11,0 ± 0,1
15	8,0 ± 0,1	13,0 ± 0,1
16	–	–
17	8,0 ± 0,1	10,0 ± 0,1
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

микроорганизма *Escherichia coli* умеренную антибактериальную активность проявляют образцы **10, 11, 12** (в диапазоне 11–14 мм зоны задержки роста), слабую антибактериальную активность проявили образцы **7 и 8** (в диапазоне 4–5 мм зоны задержки роста), образец **9** не проявил антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В результате исследования антимикробной активности к *Staphylococcus aureus* установлено, что в отношении грамположительного тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **10 и 11** проявляют умеренную антибактериальную активность (в диапазоне 11–12 мм зоны задержки роста), образцы **8 и 12** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 7–9 мм зоны задержки роста), образцы **7 и 9** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В результате антимикробного исследования установлено, что в отношении грамположительного тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **15, 14, 17** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 8–9 мм зоны задержки роста), образцы **13 и 16** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В отношении грамотрицательного тест-микроорганизма *Escherichia coli* умеренную антибактериальную активность проявляют образцы **15, 14, 17** (в диапазоне 10–13 мм зоны задержки роста), слабую антибактериальную активность проявил образец **13** (в диапазоне 7 мм зоны задержки роста), образец **16** не проявил антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы хелатированные 6 медных и 5 цинковых солей фармакофорных азотсодержащих гетероциклических кислот, перспективных для изучения их антимикробной активности. Исследованы их физико-химические и спектральные характеристики, изучена антимикробная активность. Установлено, что медные и цинковые соли данного набора гетероциклических карбоновых кислот проявили слабую или умеренную активность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*

и *Escherichia coli*.

Комбинация в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов (в данном случае ионов Cu^{2+} , Zn^{2+} и фрагментов гетероциклических соединений) может привести к синергизму их свойств, способствовать появлению новых видов биологической активности и других полезных свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25-008.

SUMMARY

E. A. Dikumar, L. N. Filippovich,
T. P. Ahlamenok, N. V. Bogdanova,
E. N. Margun, N. A. Zhukovskaya,
S. G. Stepin

SYNTHESIS OF CHELATED COPPER AND ZINC SALTS OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

The search for new antitumor, antimicrobial and fungicidal substances based on transition metal derivatives is a topical task in the chemical-pharmaceutical scientific field. One of the promising approaches to the search for potentially bioactive agents is the synthesis of chelated transition metal salts with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of the synthesis of chelated copper and zinc salts of 2-phenylquinoline-4-carboxylic, quinaldic (2-quinolinecarboxylic), 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic, 5-aminoorotic (5-amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxylic) and 2-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acids. The composition and structure of the resulting compounds were determined using elemental analysis, IR spectroscopy, and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit weak to moderate activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, quinaldic acid, 5-aminoorotic acid, 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid, copper and zinc salts, infrared spectra, antimicrobial activity, agar diffusion.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iakovidis, I. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach / I. Iakovidis, I. Delimaris, S. M. Piperakis // *Molecular biology international*. – 2011. – P. 594529. – Doi: 10.4061/2011/594529.

2. Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials / P. Szymański, T. Fraczek, M. Markowicz, E. Mikiciuk-Olasik // *Biometals*. – 2012. – Vol. 25, N 6. – P. 1089–1112. – Doi: 10.1007/s10534-012-9578-y.

3. Hordyjewska, A. The many «faces» of copper in medicine and treatment / A. Hordyjewska, Ł. Popiołek, J. Kocot // *Biometals*. – 2014. – Vol. 27, N 4. – P. 611–621. – Doi: 10.1007/s10534-014-9736-5.

4. A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? / M. Wehbe, A. W. Leung, M. S. Abrams [et al.] // *Dalton transactions*. – 2017. – Vol. 46. – P. 10758–10773. – Doi: 10.1039/C7DT01955F.

5. Metal Ion Complexes with Pyrazoles, Aziridines and Diaziridines – Synthesis and Biological Activity / K. Malinowska, I. P. Lorenz, B. Sadowska, P. Mucha // *Current medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 26, N 4. – P. 648–663. – Doi: 10.2174/0929867325666180221124447.

6. Synthesis, spectral characteristics and microbiological activity of benzanthrone derivatives and their Cu(II) complexes / D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, R. Kukeva [et al.] // *Journal of molecular structure*. – 2019. – Vol. 1197. – P. 576–582. – Doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.087.

7. Copper (II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies / A. Hussain, M. F. AlAjmi, M. T. Rehman [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 5237. – Doi: 10.1038/s41598-019-41063-x.

8. Divalent copper complexes as influenza A M2 inhibitors / N. A. Gordon, K. L. McGuire, S. K. Wallentine [et al.] // *Antiviral research*. – 2017. – Vol. 147. – P. 100–106. – Doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.009.

9. Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents / ed.: A. Sigel [et al.]. – Berlin ; Boston : Walter de Gruyter GmbH, 2018. – 546 p. – Doi: 10.1515/9783110470734.

10. Комплексные соединения металлов как потенциальные противоопухолевые препараты (обзор) / З. М. Саркисян, И. В. Шкутина, В. Ф. Селеменев [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: химия, биология, фармация*. – 2023. – № 2. – С. 117–130.

11. Дикусар, Е. А. Синтез медных комплексов производных бензимидазола / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, С. Г. Стёпин // *Вестник Витебского государственного технологического университета*. – 2011. – № 1. –

С. 132–137.

12. Стёпин, С. Г. Перспективные лекарственные препараты на основе металлов и их соединений / С. Г. Стёпин, Е. А. Дикусар, В. А. Журба // *Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»*. – Санкт-Петербург : С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад., 2016. – С. 595–598.

13. Изучение противомикробной активности полимерных форм, содержащих комплексные соединения меди и железа / А. С. Самофалов, Я. В. Тихонова, Е. Б. Артюшкова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8535> (дата обращения: 22.05.2025).

14. Enhanced antibacterial and wound healing activities of microporous chitosan-Ag/ZnO composite dressing / Z. Lu, J. Gao, Q. He [et al.] // *Carbohydrate polymers*. – 2017. – Vol. 156. – P. 460–469. – Doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.051.

15. Antimicrobial active edible coating of alginate and chitosan add ZnO nanoparticles applied in guavas (*Psidium guajava* L.) / B. J. Arroyo, A. C. Bezerra, L. L. Oliveira [et al.] // *Food Chemistry*. – 2019. – Vol. 309. – P. 125566. – Doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125566.

16. Kabanov, V. L. Chitosan Application in Food Technology: a Review of Recent Advances / V. L. Kabanov, L. V. Novinyuk // *Food systems*. – 2020. – Vol. 3, N 1. – P. 10–15. – Doi: 10.21323/2618-9771-2020-3-1-10-15.

17. Производные изованилинового эфира изоникотиновой кислоты / Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Д. В. Казак [и др.] // *Вестник фармации*. – 2020. – № 3. – С. 55–64.

REFERENCES

1. Iakovidis I, Delimaris I, Piperakis SM. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. *Mol Biol Int*. 2011;594529. doi: 10.4061/2011/594529

2. Szymański P, Fraczek T, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E. Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials. *Biometals*. 2012;25(6):1089–112. doi: 10.1007/s10534-012-9578-y

3. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many «faces» of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611–21. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5

4. Wehbe M, Leung AW, Abrams MS, Orvig C, Bally MB. A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? *Dalton Trans*. 2017;46:10758–73. doi: 10.1039/C7DT01955F

5. Malinowska K, Lorenz IP, Sadowska B, Mucha P. Metal Ion Complexes with Pyrazoles, Aziridines and Diaziridines – Synthesis and Biological Activity. *Curr Med Chem*. 2019;26(4):648–63. doi: 10.2174/092986732566

6180221124447

6. Staneva D, Vasileva-Tonkova E, Kukeva R, Stoyanova R, Grabchev I. Synthesis, spectral characteristics and microbiological activity of benzanthrone derivatives and their Cu(II) complexes. *J Mol Struct.* 2019;1197:576–82. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.087

7. Hussain A, AlAjmi MF, Rehman MT, Amir S, Husain FM, Alsalmeh A, et al. Copper (II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies. *Sci Rep.* 2019;9(1):5237. doi: 10.1038/s41598-019-41063-x

8. Gordon NA, McGuire KL, Wallentine SK, Mohl GA, Lynch JD, Harrison RG, et al. Divalent copper complexes as influenza A M2 inhibitors. *Antiviral Res.* 2017;147:100–6. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.009

9. Sigel A, Sigel H, Freisinger E, Sigel RKO, editors. *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents.* Berlin, Germany: Walter de Gruyter GmbH; 2018. 546 p. doi: 10.1515/9783110470734

10. Sarkisian ZM, Shkutina IV, Selemenev VF, Mironenko NV, Lysenkov AE, Polotskii IuS, i dr. Metal complexes as potential antitumor drugs (review). *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: khimiia, biologiia, farmatsiia.* 2023;(2):117–30. (In Russ.)

11. Dikusar EA, Potkin VI, Stepin SG. Synthesis of copper complexes of benzimidazole derivatives. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2011;(1):132–7. (In Russ.)

12. Stepin SG, Dikusar EA, Zhurba VA. Promising drugs based on metals and their compounds. V: *Sbornik materialov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii».* Sankt-Peterburg, RF: S-Peterb gos khim-

farmatsevt akad; 2016. s. 595–8. (In Russ.)

13. Samofalov AS, Tikhonova Ia, Artiushkova E, Sekerina Iu, Zavidovskaia KV, Lazurina LP. Study of the antimicrobial activity of polymeric forms containing complex compounds of copper and iron. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2013;(1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8535> (data obrashcheniia: 22.05.2025). (In Russ.)

14. Lu Z, Gao J, He Q, Wu J, Liang D, Yang H, et al. Enhanced antibacterial and wound healing activities of microporous chitosan-Ag/ZnO composite dressing. *Carbohydr Polym.* 2017;156:460–9. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.051

15. Arroyo BJ, Bezerra AC, Oliveira LL, Arroyo SJ, Melo EA, Santos AMP. Antimicrobial active edible coating of alginate and chitosan add ZnO nanoparticles applied in guavas (*Psidium guajava* L.). *Food Chem.* 2019;309:125566. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125566

16. Kabanov VL, Novinyuk LV. Chitosan Application in Food Technology: a Review of Recent Advances. *Food Syst.* 2020;3(1):10–5. doi: 10.21323/2618-9771-2020-3-1-10-15

17. Dikusar EA, Petkevich SK, Kazak DV, Potkin VI, Stepin SG. Derivatives of isonicotinic acid isovanillin ester. *Vestnik farmatsii.* 2020;(3):55–64. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», лаборатория химии гетероциклических соединений,

тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,

e-mail: digusar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 11.09.2025 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.72-002.77:615.276:[616.33/.342-002.446]

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.58>**Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев, М. В. Сазонов**

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ (ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ) ПРИ ПРИЕМЕ МЕЛОКСИКАМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

*Целью данного исследования было прогнозирование вероятности развития нежелательных лекарственных реакций (эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки) у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии мелоксикамом. В исследование было включено 160 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, которые при наличии болевого синдрома принимали мелоксикам длительно – более 3 раз в неделю на протяжении более 3 месяцев. Длительность наблюдения составила от 4 до 8 лет. Обследуемые были распределены на подгруппы с учетом наличия ревматоидного фактора и инфицирования *Helicobacter pylori*. Анализ данных показал, что у пациентов с серопозитивной формой ревматоидного артрита существенно чаще развивались эрозивные и язвенные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии мелоксикамом, в сравнении с пациентами с серонегативным ревматоидным артритом. Кроме того, установлено, что ревматоидный фактор является надежным прогностическим показателем для предсказания риска развития нежелательных реакций (гастродуоденальных эрозий и язв) на фоне терапии мелоксикамом для купирования болевого синдрома, независимо от наличия инфекции *Helicobacter pylori*. В общей группе пациентов характеристики ревматоидного фактора как прогностического индикатора составили: чувствительность 93,9%, специфичность 86,1% и доля правильных прогнозов 89,4%. Сделан вывод, что ревматоидный фактор является достоверным прогностическим показателем для предсказания развития нежелательных реакций (гастродуоденальных язв и эрозий) у пациентов с ревматоидным артритом на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (мелоксикам) в качестве симптоматической терапии независимо от наличия инфекции *Helicobacter pylori*.*

Ключевые слова: *ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, мелоксикам, нежелательные реакции, эрозии, язвы, желудок, двенадцатиперстная кишка.*

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоимунное) заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Распространенность этого заболевания в развитых странах составляет от 0,5 до 2% от общего количества населения [2, 3]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко

применяются для купирования болевого синдрома при РА, однако их использование, особенно длительное, связано с риском поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объединяемых понятием НПВП-гастропатии [4–8]. Широко известно, что НПВП угнетают синтез простагландинов, из-за чего защитные свойства слизистой оболочки желудка ослабевают, делая ее уязвимой перед воздействием соляной кислоты и пепсина. В результате этого может развиваться гастропатия, которая нередко представляет серьезную угрозу для жизни [9, 10].

Цель исследования – прогнозирование вероятности развития нежелательных реакций (эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки) у пациентов с РА на фоне приема мелоксикама в качестве симптоматической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 160 пациентов, проходивших стационарное лечение в период с 2010 по 2018 год. Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом ревматоидный артрит (РА) в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) [11], болевой синдром, требующий применения мелоксикама в дозе 15 мг в сутки более 3 раз в неделю на протяжении более 3 месяцев; пациенты, не имевшие ранее эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при эндоскопическом методе исследования; пациенты, не имевшие факторов риска развития нежелательной реакции – гастропатии, к которым относят заболевания, сопровождающиеся синдромом недостаточности кровообращения; прием некоторых лекарственных препаратов (НПВП в высокой дозе, одновременный прием нескольких НПВП, прием антикоагулянтов, прием препаратов, обладающих гастротоксическим действием); наличие почечной или печеночной недостаточности; курящие пациенты и злоупотребляющие алкоголем; пациенты не старше 65 лет.

Пациенты исключались из исследования в случае отказа от повторного эндоскопического обследования либо при прекращении участия по собственному желанию. Период наблюдения за каждым участником составил от 4 до 8 лет. В течение этого времени пациенты проходили плановые фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), первая из которых проводилась при включении в исследование. В ходе наблюдения из общего числа 160 участников были исключены 9 человек (5,9%) – 7 с серопозитивной формой РА и 2 с серонегативной – по причине несоблюдения протокола, а именно отказа от повторного эндоскопического контроля верхних отделов ЖКТ. Таким образом, доля завершивших исследование составила 94,1%. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $53,5 \pm 10,2$ года (в диапазоне от 18 до 64 лет), медиана –

56 лет (межквартильный размах: 50–61). Из общего числа обследованных 39 были мужчины, 112 – женщины. Для анализа была проведена стратификация пациентов по наличию ревматоидного фактора (РФ): группа 1 (РФ+; серопозитивный РА) – 73 пациента, группа 2 (РФ-; серонегативный РА) – 78 пациентов. Все участники на протяжении периода наблюдения получали стандартную базисную терапию метотрексатом в дозе 12,5 мг еженедельно, а также мелоксикам в суточной дозировке 15 мг, при наличии болевого синдрома, длительно – более трех раз в неделю в течение более трех месяцев) [10]. Во время лечения пациенты постоянно не принимали лекарственные препараты, обладающие гастропротективным действием.

Обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Значения $P < 0,05$ считались достоверными [12].

При проведении ROC-анализа и определения AUC (площади под кривой) было использовано программное обеспечение MedCalc Statistics 15.8. РФ рассматривался как бинарная переменная, где 1 соответствовало серопозитивному статусу пациента, а 0 – серонегативному. Зависимая переменная также имела бинарную форму: 1 означало наличие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а 0 – их отсутствие.

Для проверки статистической значимости различий между сравниваемыми группами в таблице сопряженности применялся точный тест Фишера.

При последующей статистической обработке данных определяли диагностические характеристики РФ как прогностического индикатора риска формирования эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов РА, получающих мелоксикам. В частности, рассчитывались следующие показатели: чувствительность, специфичность, общая точность прогноза, относительный риск развития осложнений у серопозитивных пациентов, а также соотношение шансов прогнозируемого неблагоприятного исхода [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение периода наблюдения, охватившего 151 пациента с РА, получавшего терапию мелоксикамом, у 86 человек

(57,0%; 95% доверительный интервал (ДИ): 49,1–64,9%) к завершению наблюдения не было выявлено признаков гастродуоденальных эрозий или язв. Напротив, у 65 пациентов (43,0%; 95% ДИ: 35,2–50,9%) в течение 4–8 лет на фоне терапии мелоксикамом выявлены гастродуоденальные эрозии и язвы. Однако 24 из них (36,9%; 95% ДИ: 25,2–48,7%) не испытывали желудочно-кишечных расстройств, таких как

боль или диспепсия. Эрозии желудка были диагностированы у 44 пациентов (29,1%; 95% ДИ: 21,9–36,4%), язвы желудка – у 10 пациентов (6,6%; 95% ДИ: 2,7–10,6%), эрозии ДПК – у 7 пациентов (4,6%; 95% ДИ: 1,3–8,0%) и язвы ДПК – у 4 пациентов (3,0%; 95% ДИ: 0,01–5,2%). Характеристики данных групп по полу, возрасту и длительности заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика общей группы обследованных лиц по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 151)

Группы пациентов	Всего, n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)		
1 группа (РФ+)	73 (48)	19 (26,0%; 95% ДИ: 16,0–36,1%)	54 (74,0%; 95% ДИ: 63,9–84,0%)	55,4 ± 7,1	105,3 ± 94,5
2 группа (РФ-)	78 (52)	20 (25,6%; 95% ДИ: 16,0–35,3%)	58 (74,4%; 95% ДИ: 64,7–84,1%)	51,6 ± 12,2	95,1 ± 79,4
Общая группа	151 (100)	39 (25,8%; 95% ДИ: 18,9–32,8%)	112 (74,1%; 95% ДИ: 67,2–81,2%)	53,5 ± 10,2	100,0 ± 86,9

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Из группы пациентов (n = 73) с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом в течение периода наблюдения у 61 пациента (83,6%; 95% ДИ: 75,1–92,1%) развились эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. В то же время

только у 4 (5,1%; 95% ДИ: 0,01–10,0%) из 78 пациентов с серонегативным РА, получавших лечение по той же схеме в течение того же периода времени, были диагностированы эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны (таблица 2).

Таблица 2. – Наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом на фоне терапии мелоксикамом, за 4–8 лет наблюдения

Патология	РА (n = 151)	РА (РФ+; n = 73)	РА (РФ-; n = 78)
Эрозии желудка	44	41	3
Язва желудка	10	9	1
Эрозии ДПК	7	7	0
Язва ДПК	4	4	0
Всего	65	61	4

Примечание: РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

В ходе оценки взаимосвязи между присутствием ревматоидного фактора и выявлением эрозивно-язвенных изменений в гастродуоденальной области был рассчитан коэффициент корреляции Кендалла, который составил $\tau = 0,792$ (95% доверительный интервал: 0,660–0,875; $P < 0,01$), что указывает на выраженную степень положительной корреляции между указанными признаками.

С учетом того, что наличие инфекции

Helicobacter pylori (*H. pylori*, *Hp*) может оказывать влияние на интерпретацию полученных результатов, у 110 пациентов (72,8% всей выборки) было проведено ФЭГДС с забором биоптатов для последующего выявления инфекции *Hp*. В данной подгруппе находились 59 пациентов с серопозитивной формой РА и 51 пациент с серонегативным вариантом заболевания. Сводные характеристики указанных групп приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Характеристика группы пациентов, обследованных на наличие инфекции *Hp* по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 97)

Группы пациентов	Всего, n	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)		
(<i>Hp</i> +, РФ+)	33	7 (21,2%; 95% ДИ: 7,3–35,2%)	26 (78,8%; 95% ДИ: 64,8–92,7%)	55,6 ± 5,7	110,6 ± 106,8
(<i>Hp</i> +, РФ-)	28	8 (28,6%; 95% ДИ: 11,8–45,3%)	20 (71,4%; 95% ДИ: 54,7–88,2%)	52,6 ± 12,7	88,6 ± 77,9
(<i>Hp</i> -, РФ+)	26	5 (19,2%; 95% ДИ: 4,1–34,4%)	21 (80,8%; 95% ДИ: 65,6–95,9%)	54,4 ± 8,9	110,7 ± 88,7
(<i>Hp</i> -, РФ-)	23	8 (34,8%; 95% ДИ: 15,3–54,3%)	15 (65,2%; 95% ДИ: 45,8–84,7%)	50,4 ± 13,4	118,2 ± 99,3

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; *Hp*+ – наличие инфекции *Hp*; *Hp*- – отсутствие инфекции *Hp*. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, инфицированных *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, инфицированных *Hp*, на фоне терапии мелоксикамом

	РФ+	РФ-	Всего
Эрозии и язвы имеются	29 (87,9%; 95% ДИ: 76,7–99,0%)	3 (10,7%; 95% ДИ: 0,01–22,2%)	32
Эрозии и язвы отсутствуют	4 (12,1%; 95% ДИ: 1,0–23,3%)	25 (89,3%; 95% ДИ: 77,8–99,9%)	29
Всего	33	28	61

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор.

Среди пациентов с выявленной *H. pylori* (n = 61) была проанализирована взаимосвязь между наличием РФ и развитием эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. Расчет коэффициента корреляции Кендалла показал: $\tau = 0,770$ (95% ДИ: 0,589–0,901; $P < 0,01$), что ука-

зывает на выраженную положительную зависимость между данными признаками.

Показатели частоты развития гастропатии, ассоциированной с приемом НПВП, у пациентов с РА без инфекции *H. pylori*, принимавших мелоксикам, приведены в таблице 5.

Таблица 5. – Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, неинфицированных *Hp*

	РФ+	РФ-	Всего
Эрозии и язвы имеются	19 (73,1%; 95% ДИ: 56,0–90,1%)	1 (4,4%; 95% ДИ: 0,01–12,7%)	20
Эрозии и язвы отсутствуют	7 (26,9%; 95% ДИ: 9,9–43,0%)	22 (95,7%; 95% ДИ: 87,3–99,9%)	29
Всего	26	23	49

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал.

Анализ корреляции между наличием ревматоидного фактора и признаками эрозивно-язвенного поражения у данной категории пациентов показал: коэффициент $\tau = 0,698$ (95% ДИ: 0,508–0,849; $P < 0,01$), что свидетельствует о достоверной и статисти-

чески значимой связи.

Для определения возможного использования РФ в качестве прогностического фактора риска развития нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) при приеме мелоксика-

ма у пациентов с ревматоидным артритом был выполнен анализ Receiver Operating Characteristic (ROC). При выполнении ROC-анализа РФ был определен в качестве независимой переменной, зависимая переменная – наличие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Площадь под кривой (AUC) составила 0,899; чувствительность прогноза – 93,8%; специфичность прогноза – 86,0%. ROC-кривая анализа прогноза появления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии представлена на рисунке 1.

Для оценки характеристик РФ в качестве неблагоприятного прогностического фактора риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на фоне терапии мелоксикамом была составлена таблица 2 x 2. При статистическом анализе данной таблицы точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 6).

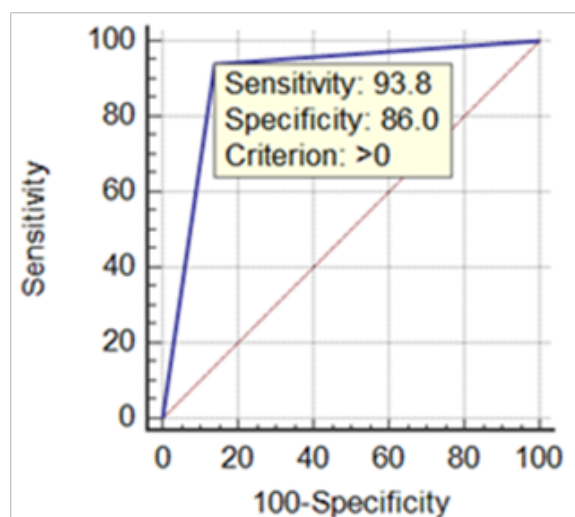


Рисунок 1. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с РА по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии

Таблица 6. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) развития нежелательных реакций (появление эрозий и язв желудка и ДПК) при применении мелоксикама (n = 151; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	61 ИП	4 ЛО	65
Эрозии и язвы отсутствуют	12 ЛП	74 ИО	86
Всего	73	78	151

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

Анализ влияния прогностического показателя (наличия РФ) на риск развития эрозий и язв в гастродуоденальной зоне у

пациентов, получающих мелоксикам, приведен в таблице 7. Согласно данным, представленным в таблице 7, присутствие РФ

Таблица 7. – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) развития нежелательных реакций (появление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК) в течение 4–8 лет при применении мелоксикама (n = 151, $P < 0,01$)

Характеристики прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	93,9%	85,0–98,3%
Специфичность	86,1%	76,9–92,6%
Доля правильных прогнозов	89,4%	83,4–93,8%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	16,3	6,2–42,6
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,06	0,02–0,16
Отношение шансов	94,0	28,9–306,4

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

существенно повышало вероятность появления эрозивно-язвенных изменений при использовании мелоксикама.

Для того, чтобы исключить возможные искажения характеристик выявленного прогностического фактора риска, вносимые вероятным наличием инфекции *Hp* у некоторых пациентов на фоне терапии мелоксикамом, при анализе результатов были построены две отдельные модели: первая – для пациентов, имевших положительный результат на наличие инфекции *Hp*, и вторая – для пациентов, имевших отрицательный результат на наличие инфекции *Hp*. Показатель площади под

ROC-кривой (AUC) для модели, построенной для пациентов, имевших положительный результат на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, составил 0,884 (чувствительность 90,6; специфичность 86,2). Данная ROC-кривая представлена на рисунке 2.

При построении модели для пациентов, имевших отрицательный результат теста на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом оказалось, что площадь под кривой составила 0,854; чувствительность – 95,0; специфичность – 75,9. Данная ROC-кривая представлена на рисунке 3.

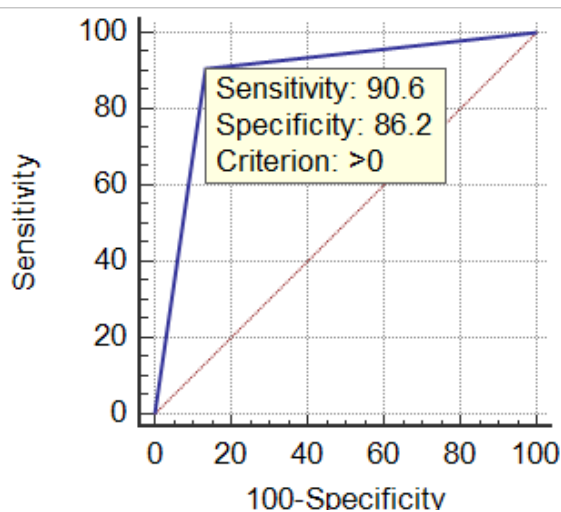


Рисунок 2. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных *Hp* и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии

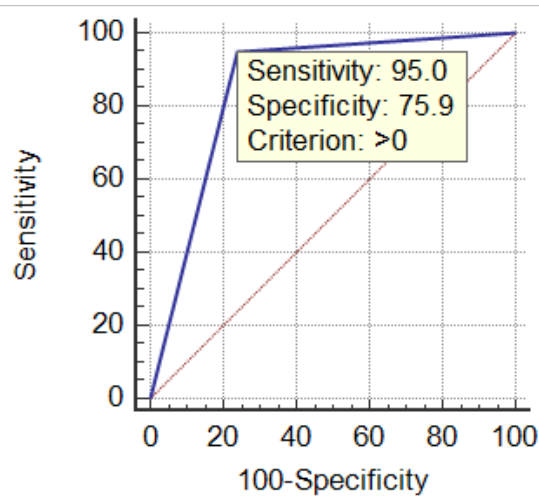


Рисунок 3. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, неинфицированных *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии

При анализе таблицы сопряженности для пациентов с РА на фоне терапии мелоксикамом с положительным результатом на наличие инфекции *Hp*, при рассмотрении РФ в качестве неблагоприятного прогностического фактора, точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 8).

В таблице 9 представлены данные, отражающие прогностическую ценность ревматоидного фактора в оценке вероятности развития нежелательных гастроудоденальных осложнений (эрозий и язв) у пациентов с РА, принимающих мелок-

сикам и инфицированных *H. pylori*. Как следует из приведённых результатов, наличие РФ достоверно ассоциировано с повышенным риском формирования эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК на фоне проводимого лечения.

Для пациентов с РА, имевших отрицательный результат на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, была составлена таблица 2 x 2. При анализе таблицы сопряженности точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 10).

Таблица 8. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, инфицированных *Hp* (n = 61; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	29 ИП	3 ЛО	32
Эрозии и язвы отсутствуют	4 ЛП	25 ИО	29
Всего	33	28	61

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

Таблица 9. – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) развития нежелательных реакций (появление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК) у пациентов, инфицированных *Hp* (n = 61, P < 0,01), принимавших мелоксикам

Характеристики прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	90,6%	75,0–98,0%
Специфичность	86,2%	68,3–96,1%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,2	2,8–24,1
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,12	0,04–0,36
Отношение шансов	60,4	12,3–296,2

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Таблица 10. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных *Hp* (n = 49; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	19 ИП	1 ЛО	20
Эрозии и язвы отсутствуют	7 ЛП	22 ИО	29
Всего	26	23	49

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ИП – число истинно положительных прогнозов; ЛО – число ложноотрицательных прогнозов; ЛП – число ложноположительных прогнозов; ИО – число истинно отрицательных прогнозов.

В таблице 11 представлены данные, отражающие прогностическую ценность РФ в оценке вероятности развития нежелательных гастроудоденальных осложнений (эрозий и язв) у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию мелоксикамом и при отсутствии инфекции *Helicobacter pylori*. Как следует из приведенных результатов, наличие РФ достоверно ассоциировано с повышенным риском формирования эрозивно-язвенных

поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне проводимого лечения.

Таким образом, наличие РФ является достоверным прогностическим фактором риска развития эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии мелоксикамом на протяжении 4–8 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* у данных пациентов.

Таблица 11. – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в течение 4–8 лет при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных *Hp* (n = 49, P < 0,01)

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	95,0%	75,1–99,9%
Специфичность	75,9%	56,5–89,7%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	16,8	2,4–115,9
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,06	0,01–0,41
Отношение шансов	59,7	6,7–530,0

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Взаимодействие механизмов, ответственных за более частое образование эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом, по сравнению с пациентами с серонегативным РА на фоне терапии мелоксикамом, до конца не изучено. Предполагается, что РА является одним из факторов, способствующих развитию вторичного васкулита, в том числе в верхних отделах слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению ее защитных функций [14, 15]. Вовлечение мелких сосудов ЖКТ приводит к множественным ишемическим язвам, которые в дальнейшем могут перфорировать. Прием НПВП усугубляет негативное влияние заболевания на слизистую оболочку ЖКТ, что увеличивает риск развития эрозий и язв в верхних отделах ЖКТ [16]. Показательно, что у серопозитивных пациентов с РА могут наблюдаться более выраженные эрозивные поражения суставов и внесуставные проявления, такие как ревматоидные узелки и васкулит, чем у серонегативных пациентов [17–20]. Следовательно, предполагают, что титр РФ влияет на степень воспаления в стенках сосудов слизистой оболочки желудка и ДПК и увеличивает вероятность появления эрозивно-язвенных дефектов гастродуоденальной зоны [21]. У пациентов с РА титр РФ может рассматриваться как индикатор тяжелого заболевания с выраженным вовлечением активации В-клеток [22, 23]. Различные клинические испытания с использованием истощения В-клеток подтверждают концепцию о том, что гуморальный иммунитет играет значительную роль в те-

чении заболевания, о чем свидетельствует повышенная продукция ревматоидного фактора [24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены различия (P < 0,01) по частоте встречаемости нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) у пациентов с серопозитивным (83,6%; 95% ДИ: 75,1–92,1%) и серонегативным (5,1%; 95% ДИ: 0,01–10,0%) РА на фоне терапии мелоксикамом в течение 4–8 лет.

2. РФ в качестве прогностического фактора риска развития нежелательной реакции (эрозии и язвы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны) у пациентов с РА при приеме мелоксикама в течение 4–8 лет обладает высокими прогностическими показателями (чувствительность прогноза – 93,9%, специфичность прогноза – 86,1%, доля правильных прогнозов – 89,4%; P < 0,01).

3. У пациентов с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом в течение 4–8 лет относительный риск развития нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) составляет 16,3 (95% ДИ 6,2–42,6).

4. Ревматоидный фактор может быть расценен как надежный предиктор риска развития нежелательных реакций в виде эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, получающих мелоксикам в качестве симптоматического лечения при наблюдении в течение 4–8 лет. Прогностическая точность модели подтверждается значением площади под ROC-кривой (AUC = 0,899; P < 0,01).

SUMMARY

R. A. Pavlyukov, M. R. Konorev,
M. V. Sazonov

**PREDICTION OF RISK OF ADVERSE
REACTIONS DEVELOPMENT
(GASTRODUODENAL EROSIONS
AND ULCERS) IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS TAKING
MELOXICAM**

This research aimed at prediction of the likelihood of developing adverse drug reactions (erosions and stomach and duodenal ulcers) –in patients with rheumatoid arthritis undergoing meloxicam treatment. The research included 160 patients with confirmed rheumatoid arthritis who took meloxicam for a long period of time while having painful syndrome more than 3 times a week for more than 3 months. The duration of monitoring made 4 to 8 years. The participants were categorized into subgroups based on the presence of rheumatoid factor and *Helicobacter pylori* infection. The data results showed that patients with seropositive rheumatoid arthritis compared to the patients with seronegative rheumatoid arthritis had a significantly higher development of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum when taking meloxicam. In addition, rheumatoid factor was found to be a reliable prognostic marker for predicting the risk of adverse reactions (gastroduodenal erosions and ulcers) against the background of meloxicam therapy for pain relief regardless of the presence of *Helicobacter pylori* infection. In the total group of patients the characteristics of rheumatoid factor as a prognostic indicator were: sensitivity 93.9%, specificity 86.1% and proportion of correct predictions 89.4%. It was concluded that the rheumatoid factor is a reliable prognostic indicator for predicting the development of adverse reactions (gastroduodenal ulcers and erosions) in patients with rheumatoid arthritis while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam) as symptomatic therapy regardless of the presence of *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, adverse reactions, erosions, ulcers, stomach, duodenum.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими

заболеваниями / Н. А. Мартусевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 389–424.

2. Насонов, Е. Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, З. С. Алекберова, Е. А. Галушко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с.

3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392, N 10159. – P. 1859–1922. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.

4. Гастроэнтерология. Национальное руководство : краткое изд. / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 464 с.

5. Emergent complications of rheumatoid arthritis / S. Berman, J. Bucher, A. Koyfman, B. J. Long // The Journal of emergency medicine. – 2022. – Vol. 55, N 5. – P. 647–658. – DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.07.030.

6. Craig, E. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis / E. Craig, L. C. Capelli // Rheumatic diseases clinics of North America. – 2018. – Vol. 44, N 1. – P. 89–111. – DOI: 10.1016/j.rdc.2017.09.005.

7. Tai, F. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract / F. W. Tai, M. T. McAlindon // Clinical medicine. – 2021. – Vol. 21, N 2. – P. 131–134. – DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039.

8. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review / R. Sohail, M. Mathew, K. K. Patel [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 4. – P. 11–16. – DOI: 10.7759/cureus.37080.

9. Rainsford, K. D. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs / K. D. Rainsford, I. R. Kean, W. F. Kean // Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases / ed.: M. Ramos-Casals [et al.]. – Amsterdam : Elsevier. – 2017. – P. 411–452.

10. Gastroduodenal disorders / V. Stanghelli, F. K. Chan, W. L. Hasler [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, N 6. – P. 1380–1392. – DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.

11. Kay, J ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria / J. Kay, K. S. Upchurch // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51, N 6. – P. 5–9. – DOI: 10.1093/rheumatology/kes279.

12. Страус, Ш. Е. Медицина, основанная на доказательствах / Ш. Е. Страус. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 320 с.

13. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7–36.

14. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era / P. Mertz, C. Wollenschlaeger, F. Chasset [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2023. – Vol. 22, N 9. – P. 103–131. – DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103391.

15. ANCA-associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis : A single-center cohort study / D. Bolotin, C. O'Brien, V. K. Ranganath, T. A. Kermani // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2025. – Vol. 71. – Art. 152648. – DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152648.

16. Cojocaru, M. New insight into the rheumatoid vasculitis / M. Cojocaru, I. M. Cohocaru, B. Chico // *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*. – 2015. – Vol. 53, N 2. – P. 128–132. – DOI: 10.1515/rjim-2015-0017.

17. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis / L. Ljung, E. Jönsson, J. Franklin [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2024. – Vol. 126. – P. 95–101. – DOI: 10.1016/j.ejim.2024.04.026.

18. Pathogenesis of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis – a comprehensive review / J. Mitrovic, S. Hrkac, J. Tecer [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, N 5. – P. 1262. – DOI: 10.3390/biomedicines11051262.

19. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment / M. J. Diaz, N. Natarelli, A. Wei [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2023. – Vol. 13, N 10. – P. 1479. – DOI: 10.3390/jpm13101479.

20. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease / A. Tyker, I. B. Ventura, C. T. Lee [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 22821. – DOI: 10.1038/s41598-021-02066-9.

21. Kishore, S. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace / S. Kishore, L. Maher, V. Majithia // *Current rheumatology reports*. – 2017. – Vol. 19, N 7. – P. 39. – DOI: 10.1007/s11926-017-0667-3.

22. Rheumatoid factor titer as an indicator of the risk of rheumatoid arthritis activity: Dose-effect analysis with the restricted cubic spline model / X. C. Peng, R. Yin, L. P. Luo [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2024. – P. 10699–10709. – DOI: 10.2147/JIR.S488605.

23. High-Titer Rheumatoid Factor is Associated with Worse Clinical Outcomes and Higher Needs for Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis Under Real-Life Conditions / V. D. R. Oliveira, A. P. Reis, C. V. Brenol [et al.] // *Rheumatology and therapy*. – 2025. – Vol. 12, N 1. – P. 123–136. – DOI: 10.1007/s40744-024-00730-w.

24. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects / F. Wu, J. Gao, J. Kang [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 750–753. – DOI:

10.3389/fimmu.2021.750753.

25. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance / Y. Wang, K. A. Lloyd, I. Melas [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 19995. – DOI: 10.1038/s41598-019-56279-0.

26. Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis include mainly activated CXCR3+ memory B cells and plasmablasts / S. Reijm, J. C. Kwekkeboom, N. J. Blomberg [et al.] // *JCI insight*. – 2023. – Vol. 8, N 20. – P. e172006. – DOI: 10.1172/jci.insight.172006.

REFERENCES

1. Martusevich NA, Soroka NF, Tiabut TD, Rudoi AS, Kunder EV, Rudenko EV, i dr. National guidelines for the treatment and management of patients with rheumatic diseases. Retsept. 2021;24(3):389–424. (In Russ.)

2. Nasonov EL, Alekberova ZS, Galushko EA. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2020. 448 s. (In Russ.)

3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3

4. Ivashkin VT, Lapina TL, redaktery. Gastroenterology. National Guidelines: kratkoe izd. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2018. 464 s. (In Russ.)

5. Berman S, Bucher J, Kozyfman A, Long BJ. Emergent complications of rheumatoid arthritis. *J Emerg Med*. 2022;55(5):647–58. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.030

6. Craig E, Capelli LC. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):89–111. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.005

7. Tai FW, McAlindon MT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):131–4. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039

8. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastro-protective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(4):11–6. doi: 10.7759/cureus.37080

9. Rainsford KD, Kean IR, Kean WF. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs. In: Ramos-Casals M, Khamashta M, Brito-Zeron P, Rodes J, editors. *Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. p. 411–52

10. Stanghelli V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–

92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):5–9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279
12. Straus Sh. E. Evidence-based medicine. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2010. 320 s. (In Russ.)
13. Grzhibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatoва MA. Correlation analysis of data using STATISTICA and SPSS software. *Nauka i zdravookhranenie*. 2017;(1):7–36. (In Russ.)
14. Mertz P, Wollenschlaeger C, Chasset F, Dima A, Arnaud L. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era. *Autoimmun Rev*. 2023;22(9):103–31. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103391
15. Bolotin D, O'Brien C, Ranganath VK, Kermani TA. ANCA-associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis: A single-center cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;71(Art. 152648). doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152648
16. Cojocar M, Cohocar IM, Chico B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Rom J Intern Med*. 2015;53(2):128–32. doi: 10.1515/rjim-2015-0017
17. Ljung L, Jönsson E, Franklin J, Berglin E, Lundquist A, Rantapaa-Dahlqvist S. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2024;126:95–101. doi: 10.1016/j.ejim.2024.04.026
18. Mitrovic J, Hrkac S, Tecer J, Golob M, Rosaves AL, Mitrovic HK, et al. Pathogenesis of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis—a comprehensive review. *Biomedicines*. 2023;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262
19. Diaz MJ, Natarelli N, Wei A, Rechdan M, Botto E, Tran JT, et al. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *J Pers Med*. 2023;13(10):1479. doi: 10.3390/jpm13101479
20. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):22821. doi: 10.1038/s41598-021-02066-9
21. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):39. doi: 10.1007/s11926-017-0667-3
22. Peng XC, Yin R, Luo LP, Xu S, Shuai Z. Rheumatoid factor titer as an indicator of the risk of rheumatoid arthritis activity: Dose–effect analysis with the restricted cubic spline model. *J Inflamm Res*. 2024;10699–709. doi: 10.2147/JIR.S488605
23. Oliveira VDR, Reis AP, Brenol CV, Pereira IA, Bonfiglioli KR, Pereira LR, et al. High-Titer Rheumatoid Factor is Associated with Worse Clinical Outcomes and Higher Needs for Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis Under Real-Life Conditions. *Rheumatol Ther*. 2025;12(1):123–36. doi: 10.1007/s40744-024-00730-w
24. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects. *Front Immunol*. 2021;12:750–3. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
25. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, Zhou D, Thyagarajan R, Lindqvist J, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0
26. Reijm S, Kwekkeboom JC, Blomberg NJ, Suurmond J, van der Woude D, Toes RE, et al. Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis include mainly activated CXCR3+ memory B cells and plasmablasts. *JCI Insight*. 2023;8(20):e172006. doi: 10.1172/jci.insight.172006

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра общей и клинической фармакологии

с курсом факультета повышения квалификации

и переподготовки кадров,

тел. +375 33 325 29 15,

e-mail: roman377@email.cz,

Павлюков Р. А.

Поступила 17.06.2025 г.

А. Ю. Фисюк¹, О. В. Мушкина¹, С. В. Шевчук², Е. В. Чегодаева¹

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

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

²ООО «ПромоСолюшн», г. Минск, Республика Беларусь,

В статье представлены результаты изучения токсического воздействия настоя и настойки листьев валерианы лекарственной на лабораторных животных (крыс) в остром эксперименте. Эксперимент проводили на 4 группах здоровых половозрелых животных (2 контрольные и 2 экспериментальные группы) массой 200–300 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. В начале эксперимента животным вводили настой и настойку листьев валерианы, контрольные группы получали воду очищенную и спирт. В течение первых 6 ч за животными проводили непрерывное наблюдение, на 7-е и 14-е сутки животных взвешивали. На 14-е сутки эксперимента крыс подвергали умерщвлению и проводили забор внутренних органов (печень, почки, сердце, селезенка, легкие). Проводили макроскопическое изучение внутренних органов, определяли их массу и удельный вес. На протяжении всего эксперимента крысы были клинически здоровы. По результатам забора внутренних органов они имели нормальное кровенаполнение и морфологию. У животных экспериментальных и контрольных групп отсутствовали статистически достоверные отличия абсолютных и относительных масс внутренних органов. Сделан вывод, что настой и настойка листьев валерианы не обладают токсическим действием при однократном введении.

Ключевые слова: валериана лекарственная, настойка, настой, острая токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым этапом разработки лекарственных средств и биологически активных добавок к пище на основе лекарственного растительного сырья является оценка его безопасности. Доклинические исследования направлены как на изучение фармакологического эффекта, так и на оценку токсикологических свойств исследуемых веществ при взаимодействии с организмом лабораторных животных [1].

Изучение токсикологических свойств фармакологически активных веществ включает определение токсичности в остром, подостром и хроническом экспериментах, которые отличаются длительностью наблюдения и частотой введения исследуемого образца. Острая токсичность – способность вещества вызывать гибель лабораторных животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток [1].

Валериана лекарственная – широко применяемое в медицинской практике

растение. В качестве лекарственного растительного сырья заготавливаются корневища с корнями, которые используются как снотворное и седативное средство. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь широко представлены лекарственные средства и биологически активные добавки к пище, в состав которых входят корневища с корнями валерианы лекарственной. Валериана входит в состав монокомпонентных и комплексных фитопрепаратов, основными формами выпуска которых являются настойка, таблетки, капсулы, драже [2].

Производство корневищ с корнями валерианы лекарственной является высококорентабельным, однако большая часть фитомассы растения – неиспользуемый отход. Таким образом, рациональным является разработка фитопрепаратов на основе листьев валерианы лекарственной.

Проведение экспериментальной оценки острой токсичности извлечений из листьев валерианы лекарственной является обязательным этапом изучения нового вида лекарственного растительного сырья [3, 4].

Цель исследования – изучить острую токсичность на крысах настоя и настойки листьев валерианы лекарственной при однократном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили водное и спиртовое извлечения (настоя и настойка) из измельченных листьев валерианы лекарственной, заготовленных в августе 2024 года в Мядельском районе Минской области.

Для изготовления настоя использовали методику, приведенную в фармакопейной статье «Настои, отвары, чай» Государственной фармакопеи Республики Беларусь II, том 1. Измельченные листья валерианы лекарственной заливали водой комнатной температуры, выдерживали на водяной бане в течение 15 мин, затем охлаждали при комнатной температуре в течение 45 мин. Соотношение сырье-экстрагент составляло 1 : 10 [5].

Настойку готовили методом мацерации в течение 7 суток, с использованием в качестве растворителя 70% этилового спирта, соотношение сырье-экстрагент составляло 1 : 5. После экстракции полученную настойку фильтровали и выдерживали в холодильнике в течение суток, фильтрование повторяли.

Для эксперимента отбирали здоро-

вых половозрелых крыс массой 200–300 грамм, которые имели чистый и гладкий шерстяной покров. Перед началом эксперимента животных выдерживали на 14-дневном карантине. Для проведения исследования испытуемые животные были распределены на 4 группы (2 экспериментальные группы, которым вводили настой и настойку листьев валерианы лекарственной, 2 контрольные группы, которые получали воду очищенную и спирт этиловый). Количество животных в каждой группе составляло 10 особей.

Токсичность исследуемых образцов изучали при однократном пероральном введении. Для введения исследуемых извлечений лабораторным животным использовали зонд. Вводимый объем извлечений составлял 1 мл на 100 г массы тела животного, при этом для настойки проводили предварительное разбавление (0,5 мл настойки разбавляли водой очищенной до 2 мл). Животные контрольных групп получали воду очищенную и разбавленный в таком же соотношении, как настойка, спирт этиловый 70%.

Животных содержали в стандартных условиях вивария, они находились на стандартном пищевом рационе, температура воздуха составляла 18–22 °С [6–8].

Выполняемые в ходе эксперимента манипуляции с животными представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Протокол исследования острой токсичности

День эксперимента	Выполняемые манипуляции
1-е сутки	Введение исследуемых извлечений. Непрерывное наблюдение в течение первых 6 часов после введения.
7-е сутки	Взвешивание животных.
14-е сутки – окончание эксперимента	Взвешивание животных. Умерщвление. Забор внутренних органов.

По окончании наблюдения сравнивали экспериментальные и контрольные группы – массы тела, общее состояние животных.

На 14-е сутки эксперимента животных умерщвляли в камере для эвтаназии, заполненной углекислым газом, проводили вскрытие, в ходе которого оценивали расположение внутренних органов, их кровенаполнение. После забора внутренних органов (сердца, печени, легких, селезенки и почек) проводили их взвешивание и макроскопический анализ. Для из-

учения токсического действия валерианы лекарственной проводили сравнение масс животных опытных и экспериментальных групп в начале, середине и конце эксперимента и их динамику, а также сравнение масс отдельных органов и их доли в общей массе животных для экспериментальных групп по отношению к контрольным [8, 9].

Для анализа данных использовали программный комплекс Statistica 10.0, данные сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, различия считали статисти-

чески достоверными при значении $p < 0,05$. Для описания количественного признака в совокупности указаны медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили в формате Me (Q1; Q3).

Эксперимент по определению острой токсичности проводили в соответствии с требованиями Надлежащей лабораторной практики и общепринятыми рекомендациями для проведения данного вида исследований [7, 8].

Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол заседания Комитета по биомедицинской этике УО «БГМУ» от 15.05.2025 № 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения эксперимента у ла-

бораторных животных отсутствовали признаки токсического действия извлечений из листьев валерианы. Внешне все животные были здоровы, общее состояние, поведение и положение тела в пространстве соответствовали особенностям данного вида животных и их возрасту. Животные всех групп поедали корм, реагировали на внешние раздражители, кал был сформирован, шерстяной покров и слизистые оболочки – без внешних изменений. Общее состояние животных экспериментальных групп не отличалось от состояния контрольных. В течение эксперимента отсутствовали погибшие животные.

Между животными контрольных и экспериментальных групп отсутствовали отличия внешнего вида (состояние шерсти, кожи, слизистых оболочек).

Результаты определения массы в начале, середине и конце эксперимента приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Результаты определения масс лабораторных животных в ходе эксперимента, Me (25%; 75% квартили)

	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Значение критерия p
Настойка листьев валерианы лекарственной			
Масса животных на 1-е сутки эксперимента, г	230,0 (210,0; 232,0)	224,5 (212; 228,5)	p = 0,736277
Масса животных на 7-е сутки эксперимента, г	250,0 (226,0; 266,0)	251 (246; 264,5)	p = 0,531668
Масса животных на 14-е сутки эксперимента, г	259,0 (234,0; 271,0)	259 (254; 271)	p = 0,665006
Настой листьев валерианы лекарственной			
Масса животных на 1-е сутки эксперимента, г	260,0 (234,5; 283)	248 (233,5; 282,5)	p = 0,792896
Масса животных на 7-е сутки эксперимента, г	277,0 (245,0; 290,5)	273 (250,5; 289,5)	p = 0,874826
Масса животных на 14-е сутки эксперимента, г	277,5 (245,5; 283,5)	280 (250,5; 296)	p = 0,563524

Из таблицы 2 видно, что масса животных в контрольных группах статистически не отличалась от массы животных экспериментальных групп. Все животные в течение эксперимента набирали вес, что является одним из показателей отсутствия токсического воздействия.

Все внутренние органы имели правильное расположение, нормальное кровенаполнение, отсутствовала свободная жидкость как в плевральной, так и в брюшной полостях. При внешнем осмотре внутренних органов не были установлены отличия между экспериментальными и

контрольными группами.

Сердце имело овоидную форму, верхушка была направлена к грудине у животных всех исследуемых групп.

Большая часть печени у всех животных находилась в правом подреберье, имела характерную для данного органа красно-коричневую окраску. Все доли печени экспериментальных животных не имели отличий от таковых в контрольной группе.

Легкие всех животных были нежно-розового цвета, имели четкое разделение на доли. Органы животных контрольных

и экспериментальных групп отличий не имели.

Селезенка крыс как опытных, так и контрольных групп имела узкую, плоскую форму. Капсула селезенки была плотная и ровная, без вкраплений и не имела отличий от таковых в контрольной группе.

Почки были темно-красного цвета, имели бобовидную форму, гладкую поверхность.

Результаты анализа масс внутренних

органов, а также удельный вес органов и значения критерия p приведены в таблицах 3 и 4.

Из таблиц 2, 3 и 4 видно, что массы животных и массы внутренних органов экспериментальных и контрольных групп статистически значимо не отличаются. Введение исследуемых образцов не вызвало изменения морфологии внутренних органов, поведенческих реакций животных, их гибели.

Таблица 3. – Результаты определения острой токсичности настойки листьев валерианы лекарственной, Me (25%; 75% квантили)

	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Значение критерия p
Масса сердца, г	0,9850 (0,8450; 1,0340)	0,8785 (0,6960; 0,9775)	$p = 0,531668$
Удельный вес сердца, %	0,0038 (0,0034; 0,0038)	0,0033 (0,0027; 0,0035)	$p = 0,092195$
Масса легких, г	1,9330 (1,8590; 2,1860)	1,6995 (1,2205; 2,0195)	$p = 0,135834$
Удельный вес легких, %	0,0079 (0,0071; 0,0087)	0,0062 (0,0048; 0,0078)	$p = 0,060603$
Масса печени, г	12,0890 (11,0720; 14,3250)	10,6565 (9,7100; 13,6650)	$p = 0,470487$
Удельный вес печени, %	0,04920 (0,0427; 0,0517)	0,0414 (0,0383; 0,0504)	$p = 0,312322$
Масса почек, г	1,9830 (1,8910; 2,0730)	1,8920 (1,7630; 2,1470)	$p = 0,961627$
Удельный вес почек, %	0,0074 (0,0073; 0,0076)	0,0072 (0,0068; 0,0077)	$p = 0,596641$
Масса селезенки, г	1,2010 (0,9600; 1,2660)	1,1080 (1,0775; 1,2845)	$p = 0,665006$
Удельный вес селезенки, %	0,0044 (0,0041; 0,0047)	0,0043 (0,0042; 0,0049)	$p = 0,961627$

Таблица 4. – Результаты определения острой токсичности настоя листьев валерианы лекарственной, Me (25%; 75% квантили)

	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Значение критерия p
Масса сердца, г	0,9460 (0,8430; 0,9995)	0,999 (0,916; 1,0445)	$p = 0,318426$
Удельный вес сердца, %	0,0036 (0,0035; 0,0037)	0,0039 (0,0036; 0,0042)	$p = 0,083124$
Масса легких, г	1,8375 (1,6615; 2,1025)	1,94 (1,5475; 3,1720)	$p = 0,792896$
Удельный вес легких, %	0,0071 (0,0066; 0,0080)	0,0078 (0,0066; 0,0105)	$p = 0,372030$
Масса печени, г	10,9880 (9,8550; 11,4580)	10,0625 (9,2380; 10,7505)	$p = 0,318426$
Удельный вес печени, %	0,0421 (0,0352; 0,0471)	0,0396 (0,0368; 0,0420)	$p = 0,874826$
Масса почек, г	1,9240 (1,7755; 2,2500)	2,0855 (1,7950; 2,3140)	$p = 0,712192$
Удельный вес почек, %	0,0076 (0,0072; 0,0077)	0,0082 (0,0078; 0,0087)	$p = 0,083124$
Масса селезенки, г	1,2240 (1,1125; 1,2630)	1,2710 (1,1590; 1,4780)	$p = 0,318426$
Удельный вес селезенки, %	0,0046 (0,0043; 0,0048)	0,0054 (0,0039; 0,0058)	$p = 0,430898$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения острой токсичности настоя и настойки листьев валерианы лекарственной на белых половозрелых крысах обоего пола установлено, что водное и спиртовое извлечение из исследуемого лекарственного растительного сырья после однократного перорального введения в дозе 1 мл на 100 г массы не вызывали гибели лабораторных животных. Между

животными контрольных и экспериментальных групп отсутствовали отличия общего состояния и внешнего вида. У экспериментальных животных не выявлено статистически значимых изменений массы, удельного веса и морфологии внутренних органов. Таким образом, можно сделать вывод, что извлечения из листьев валерианы лекарственной не оказывают токсического действия на лабораторных животных (крыс) в остром эксперименте.

SUMMARY

A. Yu. Fisiuk, O. V. Mushkina,
S. V. Shevchuk, E. V. Chegodaeva
**EVALUATION OF ACUTE TOXICITY
OF VALERIANA OFFICINALIS LEAF
EXTRACTS**

The article presents the results of studying toxic effects of infusion and tincture of valeriana officinalis leaves on laboratory animals (rats) in an acute experiment. The experiment was conducted on 4 groups of healthy sexually mature animals (2 control groups and 2 experimental ones) weighing 200-300, which were kept in standard vivarium conditions. At the beginning of the experiment the animals were injected with an infusion and tincture of valerian leaves, the control groups received purified water and alcohol. During the first 6 hours the animals were continuously monitored and on the 7th and 14th days the animals were weighed. On the 14th day of the experiment the rats were sacrificed and internal organs (liver, kidneys, heart, spleen, lungs) were taken. A macroscopic examination of the internal organs was performed, their mass and specific gravity were determined. Throughout the experiment, the rats were clinically healthy. According to the results of internal organ sampling they had normal blood supply and morphology. There were no statistically significant differences in the absolute and relative masses of the internal organs in the animals of the experimental and control groups. It is concluded that the infusion and tincture of valerian leaves do not have a toxic effect when administered once.

Keywords: valeriana officinalis, tincture, infusion, acute toxicity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / ред. А. Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
2. Дадаев, Х. А. Валериана лекарственная / Х. А. Дадаев, Д. Х. Акилов, М. К. Тогаев // Биология и интегративная медицина. – 2021. – № 1. – С. 233–249.
3. Шевчук, С. В. Изучение общетоксического действия травы кипрея узколистного / С. В. Шевчук // Вестник фармации. – 2021. – № 1. – С. 59–64. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.59.
4. Ануфрик, О. М. Экономическая эффективность применения органических и минеральных удобрений при выращивании валери-

аны лекарственной в различных условиях произрастания / О. М. Ануфрик, С. А. Тарасенко // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы : сб. науч. тр. – Гродно: Гродненский государственный аграрный университет, 2020. – Т. 51. – С. 3–9.

5. 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.

6. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике : монография / под ред. А. Л. Хохлова. – Москва-Ярославль : Фототайф, 2018. – 275 с.

7. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств : решение совета Евразийской экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 81 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Минск, 2025.

8. Надлежащая лабораторная практика = Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 01.05.2008. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 39 с.

9. Оценка острой токсичности сульфата 2-меркапто-5н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-b]-хиназолин-5-она / О. Г. Сечко, В. М. Царенков, Ф. Макаев [и др.] // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 2/3. – С. 214–222. – DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.029.

REFERENCES

1. Mironov AN, redactor. Guidelines for the Conduct of Preclinical Studies of Medicinal Products. Part 1. Moskva, RF: Grif i K; 2012. 944 s. (In Russ.)
2. Dadaev KhA, Akilov DKh, Togaev MK. Valerian officinalis. Biologiia i integrativnaia meditsina. 2021;(1):233–49. (In Russ.)
3. Shevchuk SV. Study of the general toxic effect of fireweed herb. Vestnik farmatsii. 2021;(1):59–64. doi: 10.52540/2074-9457.2021.1.59. (In Russ.)
4. Anufrik OM, Tarasenko SA. Economic efficiency of using organic and mineral fertilizers when growing valerian in various growing conditions. V: Sel'skoe khoziaistvo – problemy i perspektivy: sb nauch tr. Grodno, RB: Grodnenskii gosudarstvennyi agrarnyi universitet; 2020. T. 51. s. 3–9. (In Russ.)
5. Ministerstvo zdnavookhraneniia Respubliki Belarus'; Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdnavookhraneni. State Pharmacopoeia of the Re-

public 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.)

6. Khokhlov AL, redaktor. Drug Safety: From Preclinical to Clinical. Moskva, RF: Foto-laif; 2018. 275 s. (In Russ.)

7. On approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the field of circulation of medicines: reshenie soveta Evraziiskoi ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 81. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Minsk, RB; 2025. (In Russ.)

8. Good laboratory practice: ТКР 125-2008 (02040). Vved 01.05.2008. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 39 s. (In Russ.)

9. Sechko OG, Tsarenkov VM, Makaev F,

Unku A, Valika V, Unku L. Acute toxicity assessment of 2-mercapto-5n-[1,3,4]-thiadiazolo-[2,3-b]-quinazolin-5-one sulfate. Retsept. 2020;23(2-3):214–22. doi: 10.34883/PI.2020.2.2.029. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220083, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Дзержинского, 73,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра организации фармации
с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
моб. тел.: +375447867671,
e-mail: a.fisiuk@yandex.by,
Фисюк А. Ю.

Поступила 11.09.2025 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 615:378.17

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.75>**Р. И. Гайфулина, А. В. Шульмин**

ВЛИЯНИЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НА СУБЪЕКТИВНОЕ САМОЧУВСТВИЕ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

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

Изучение взаимосвязи образа жизни, головной боли и психофизиологического состояния студентов фармацевтического факультета представляет значительный интерес для разработки профилактических мероприятий. Цель настоящего исследования – оценить взаимосвязь между показателями здоровьесберегающего поведения, интенсивностью головной боли (по шкале НИТ-6) и уровнем субъективного самочувствия (по шкале САН) у студентов первого курса фармацевтического факультета Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ).

В рамках исследования проведено анкетирование 68 студентов первого курса фармацевтического факультета ВГМУ в сентябре 2025 года. Использовали стандартизированные опросники САН и НИТ-6, а также вопросы, касающиеся образа жизни. Применяли методы описательной статистики, корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена), регрессионного анализа и построения классификационных деревьев (CART). Для сравнения долей использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера при нарушении условий применимости. Точность классификации модели CART составила 79%. Полученные данные подтверждают, что субъективное самочувствие студентов фармацевтического факультета первого курса тесно связано с их повседневными привычками и наличием головной боли. Внедрение целевых программ по улучшению сна, питания, физической активности и профилактике головной боли является необходимым условием формирования устойчивой здоровьесберегающей образовательной среды.

Ключевые слова: студенты фармацевтического факультета, субъективное самочувствие, шкала САН, головная боль, опросник НИТ-6, здоровьесберегающее поведение, дерево решений.

ВВЕДЕНИЕ

Первый год обучения в медицинском университете представляет собой критически важный период адаптации, сопряженный со значительными когнитивными, эмоциональными и физиологическими нагрузками. Для студентов фармацевтического факультета, чья будущая профессия требует высокой концентрации внимания, точности и устойчивости к стрессу, сохранение психофизического здоровья особенно актуально. Одним из ключевых индикаторов общего состояния является субъективное самочувствие, которое отражает интегральную оценку человеком своего физического и эмоционального состояния.

Согласно данным литературы, распро-

страненность таких симптомов, как головная боль, хроническая усталость и нарушения сна, среди студентов медицинских вузов достигает 60–88% [1–4]. Однако большинство исследований фокусируются на студентах лечебных факультетов, в то время как особенности состояния студентов фармацевтического факультета остаются недостаточно изученными. Между тем, различия в учебных планах, профессиональных ожиданиях и социальных ролях могут обуславливать специфические паттерны влияния образа жизни на самочувствие.

Настоящее исследование направлено на восполнение пробела в знаниях о самочувствии студентов фармацевтического факультета первого курса. Его цель – не только выявить статистические связи

между здоровьесберегающими практиками, головной болью и самочувствием, но и с помощью современных методов анализа данных (в частности, дерева решений CART) сформулировать практические алгоритмы для ранней идентификации студентов с низким уровнем субъективного благополучия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Витебского государственного медицинского университета в сентябре 2025 года. В него включены 68 студентов первого курса фармацевтического факультета (18 юношей, 26,5%; 50 девушек, 73,5%). Выборка носила сплошной характер. Средний возраст составил 17,3 года (95% доверительный интервал (ДИ): 17,1–17,5). Исследование одобрено этическим комитетом ВГМУ.

Анкета включала вопросы о социально-демографических данных, образе жизни и два стандартизированных опросника:

1. Опросник САН (Самочувствие, Активность, Настроение) [5]. Является валидированным инструментом для оценки субъективного состояния. Состоит из 30 пар антонимичных признаков, характеризующих состояние респондента. Испытуемый оценивает свое состояние по каждой паре признаков по 7-балльной шкале, где 1 балл соответствует крайней выраженности негативного полюса (например, «плохое самочувствие»), а 7 баллов – крайней выраженности позитивного полюса («хорошее самочувствие»). Для анализа рассчитывали интегральный показатель – средний балл по всем 30 шкалам. Согласно методике, средний балл 4,0 соответствует нейтральному состоянию, значения выше 4,0 свидетельствуют о благоприятном состоянии, ниже 4,0 – о неблагоприятном.

2. Опросник НИТ-6 (Тест на воздействие головной боли) [6] для оценки влияния головной боли на повседневную жизнь. Суммарный балл варьируется от 36 до 78, где более высокие значения указывают на большее негативное влияние головной боли. Балл ≥ 50 считается клинически значимым и указывает на необходимость консультации врача.

Статистический анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количе-

ственные данные с нормальным распределением представлены как среднее \pm 95% доверительный интервал (ДИ), непараметрические – как медиана и 25–75 перцентили. Качественные признаки описаны в виде процентных долей с 95% ДИ. Для сравнения долей между группами использован критерий χ^2 ; при ожидаемой частоте < 5 – точный критерий Фишера. Связь между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для выявления иерархии факторов, влияющих на самочувствие, построено дерево решений (CART). Статистическая значимость принята при $p < 0,05$. Обработка данных выполнена в программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описательные характеристики выборки. Среди участников 73,5% составляли девушки. Большинство студентов (82,4%) проживали в общежитии. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) имелись у 5 из 68 респондентов, что составляет 7,4% (95% ДИ: 2,4–16,5%). Из них 2 юноши (11,1%) и 3 девушки (6,0%). При сравнении по полу различия не были статистически значимы (точный критерий Фишера, $p = 0,59$).

Медиана показателя по шкале САН в выборке составила 4,30 (25–75 перцентили: 3,80–4,73). Согласно методике, это соответствует изменчивому настроению или состоянию неопределенности. Доля студентов с САН $> 4,0$ составила 63,2%, а с САН $< 3,5$ – всего 11,8%.

Медиана индекса НИТ-6 составила 52,0 (25–75 перцентили: 46,0–58,0). Клинически значимый балл (≥ 50) имели 58,8% студентов (95% ДИ: 46,2–70,6%). При этом лишь 15,4% из этой группы регулярно обращались за медицинской помощью.

Установлены статистически значимые корреляции между показателем САН и индексом НИТ-6 ($\rho = -0,42$; $p < 0,001$), количеством дней сна 7–8 часов в неделю ($\rho = 0,38$; $p = 0,001$), регулярностью питания ($\rho = 0,31$; $p = 0,010$) и физической активностью $\geq 10\ 000$ шагов в день ($\rho = 0,29$; $p = 0,016$).

Согласно результатам таблицы, статистически значимые различия между юношами и девушками выявлены только для вредных привычек.

Таблица. – Сравнение долей студентов с определенными характеристиками образа жизни по полу (критерий χ^2)

Характеристика образа жизни	Юноши (n = 18)	Девушки (n = 50)	p
Наличие вредных привычек, % (95% ДИ)	11,1 (1,4–34,7)	6,0 (1,3–16,5)	0,59
Регулярное питание, % (95% ДИ)	44,4 (21,5–69,2)	40,0 (26,4–54,8)	0,75
Сон 7–8 ч \geq 5 дней/нед, % (95% ДИ)	38,9 (17,3–64,3)	50,0 (35,8–64,2)	0,38
Физ. активность \geq 10 000 шагов/день, % (95% ДИ)	55,6 (30,8–78,5)	44,0 (30,0–58,7)	0,40

Связь самочувствия с факторами образа жизни и головной болью. С применением корреляционного анализа выявлены следующие статистически значимые связи:

– Головная боль (НПТ-6): сильная отрицательная корреляция с САН ($\rho = -0,42$; $p < 0,001$).

– Сон: положительная корреляция между количеством дней в неделю со сном 7–8 часов и САН ($\rho = 0,38$; $p = 0,001$). Студенты, спящие 7–8 часов \geq 5 дней в неделю, имели медиану САН 4,6 против против 4,00 у менее высыпавшихся ($U = 382$, $p = 0,001$).

– Питание: положительная корреляция с регулярностью питания ($\rho = 0,31$; $p = 0,010$). Студенты с регулярным питанием имели медиану САН 4,50 против 4,10 с нерегулярным ($U = 401$, $p = 0,008$).

– Физическая активность: положительная корреляция с количеством шагов в день ($\rho = 0,29$; $p = 0,016$). У студентов с активностью $\geq 10 000$ шагов в день медиана САН была 4,55 против 4,15 у менее активных ($U = 415$, $p = 0,021$).

– Вредные привычки: корреляция с САН была отрицательной, но не достигла статистической значимости ($\rho = -0,15$; $p = 0,22$), что объясняется низкой распространенностью этого фактора в выборке ($n = 5$).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Так, в работе Alotaibi A.D. et al. была показана прямая связь качества сна с психоэмоциональным состоянием студентов-медиков [2]. Исследование Souza-e-Silva H. R. et al. также продемонстрировало значительное негативное влияние головной боли на повседневную активность и самочувствие учащихся [7].

Множественный регрессионный анализ подтвердил, что все перечисленные факторы вносят независимый вклад в предсказание уровня САН ($p < 0,05$ для всех).

Анализ дерева решений (CART). Модель CART была построена для прогно-

зирования уровня самочувствия (САН) на основе ключевых факторов образа жизни и головной боли. Корневым узлом, то есть самым важным предиктором, оказался индекс НПТ-6.

Важность признаков в классификации:

1. Головная боль (НПТ-6): 38% – отрицательное влияние.

2. Качество сна (дни сна 7–8 ч/нед): 29% – положительное влияние.

3. Регулярность питания: 18% – положительное влияние.

4. Физическая активность (шаги/день): 10% – положительное влияние.

5. Вредные привычки: 5% – отрицательное влияние.

Общая точность классификации модели составила 79%.

Практические правила, сформулированные на основе дерева решений:

– Если индекс НПТ-6 ≥ 52 , то самочувствие (САН) с вероятностью 85% будет ниже медианы ($< 4,3$).

– Если НПТ-6 < 52 , но студент спит 7–8 часов менее 4 дней в неделю, то САН с вероятностью 78% будет в зоне неопределенности (3,5–4,5).

– Если НПТ-6 < 52 и сон достаточный (≥ 4 дней), но питание нерегулярное, то САН с вероятностью 70% будет ниже 4,0.

– При отсутствии головной боли, достаточном сне, регулярном питании и физической активности $\geq 10 000$ шагов в день, САН с вероятностью 88% будет выше 4,5.

Эти правила позволяют кураторам и психологам университета оперативно выявлять студентов, нуждающихся в поддержке, с помощью простого скринингового опроса.

ВЫВОДЫ

1. Субъективное самочувствие студентов первого курса фармацевтического факультета ВГМУ в целом находится в зоне изменчивого настроения (медиана САН = 4,30), что типично для периода адаптации.

2. Головная боль является наиболее значимым фактором, негативно влияющим на самочувствие. Более половины студентов имеют клинически значимый уровень головной боли, но редко обращаются за помощью к врачу.

3. Здоровьесберегающие практики – достаточный сон, регулярное питание и физическая активность – статистически значимо ассоциированы с улучшением самочувствия.

4. Вредные привычки, несмотря на их низкую распространенность (7,4%), включены в модель как фактор риска, однако их статистический вклад в изменение САН в данной выборке не подтвердился.

5. Модель дерева решений CART позволила не только подтвердить статистические связи, но и создать иерархическую структуру факторов риска с высокой точностью прогноза (79%), что дает практический инструмент для университетских служб поддержки.

Практические рекомендации:

– Внедрить скрининг головной боли по шкале HIT-6 в рамках первичного медицинского осмотра первокурсников.

– Разработать и внедрить программы по улучшению сна и питания, включая просветительские лекции и индивидуальное консультирование.

– Организовать систему наставничества, где старшекурсники, успешно справляющиеся со стрессом, могли бы делиться опытом с первокурсниками.

Реализация этих мер позволит создать эффективную здоровьесберегающую образовательную среду, способствующую не только улучшению самочувствия студентов, но и повышению качества их профессиональной подготовки.

SUMMARY

R. I. Gaifulina, A. V. Shulmin
THE INFLUENCE OF HEALTH-SAVING
BEHAVIOR AND HEADACHES
ON THE SUBJECTIVE WELL-BEING
OF THE FIRST-YEAR STUDENTS
AT THE PHARMACEUTICAL FACULTY
OF THE MEDICAL UNIVERSITY

The study of the relationship between lifestyle, headache and psychophysiological status of the students of the Pharmaceutical Faculty carries a significant interest for the development of preventive measures. The

aim of this study is to assess the relationship between health-saving behavior, headache intensity (according to the HIT-6 scale) and the level of subjective well-being (according to the Subjective assessment of well-being questionnaire (SAM scale)) among the first-year students of the Pharmaceutical Faculty of Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University (VSMU).

In terms of the study 68 first-year students of VSMU Pharmaceutical Faculty were surveyed in September 2025. Standardized SAM and HIT-6 questionnaires and questions concerning lifestyle were used. Methods of descriptive statistics, correlation analysis (Spearman correlation coefficient), regression analysis and construction of classification trees (CART) were used. The χ^2 criterion or Fisher's exact criterion in case of violation of the conditions of imminence were used to compare the proportions. The classification accuracy of the CART model was 79%. The findings confirm that subjective well-being of the first-year pharmaceutical students is closely related to their daily habits and the presence of a headache. Introduction of targeted programs to improve sleep, nutrition, physical activity and headache prevention is a prerequisite for the formation of a sustainable health-saving educational environment.

Keywords: students of the Pharmaceutical Faculty, subjective well-being, SAM scale, headache, HIT-6 questionnaire, health-saving behavior, tree of decisions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов, В. В. Влияние объективного состояния и самооценки здоровья на академическую успеваемость у студентов старших курсов медицинских и гуманитарных специальностей с учетом различных средовых факторов / В. В. Кузнецов, К. В. Косилов // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 108–118. – DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-11.

2. The relationship between sleep quality, stress, and academic performance among medical students / A. D. Alotaibi, M. M. Alosaimi, A. A. Alajlan, K. A. Bin Abdulrahman // Journal of family & community medicine. – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 23–28. – DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_132_19.

3. Санюк, П. А. Оценка влияния качественных и количественных нарушений сна на успеваемость студентов / П. А. Санюк, Д. А. Санюк // Фундаментальная наука в современной медицине : сб. материалов дист. науч.-практ. конф. студентов и молодых уче-

ных, Минск, 26 февр. – 3 марта 2024 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2024. – С. 295–299.

4. Орлов, Ф. В. Головная боль у студентов: распространенность, структура, провоцирующие факторы / Ф. В. Орлов, А. В. Голенков, В. В. Чернышов // Acta Medica Eurasica. – 2018. – № 2. – С. 27–34.

5. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, Н. П. Мирошников, В. Б. Шарай // Вопросы психологии. – 1973. – № 6. – С. 141–145.

6. Влияние головных болей на активность, работоспособность и повседневную жизнь пациентов / А. В. Кондратьев, А. В. Шульмин, Н. А. Шнайдер [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 20–26. – DOI: 10.25731/RASP.2019.04.37.

7. Souza-e-Silva, H. R. Headaches and academic performance in university students: a cross-sectional study / H. R. Souza-e-Silva, P. A. Rocha-Filho // Headache. – 2011. – Vol. 51, N 10. – P. 1493–1502. – DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.02012.x.

REFERENCES

1. Kuznetsov VV, Kosilov KV. The influence of objective health status and self-assessment of health on academic performance of senior students in medical and humanities specialties, taking into account various environmental factors. *Issledovaniia i praktika v meditsine*. 2020;7(3):108–18. doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-11. (In Russ.)

2. Alotaibi AD, Alosaimi MM, Alajlan AA, Bin Abdulrahman KA. The relationship between sleep quality, stress, and academic performance among medical students. *J Family Community Med*. 2020;27(1):23–8. doi: 10.4103/jfcm.

JFCM_132_19

3. Saniuk PA, Saniuk DA. Assessing the impact of qualitative and quantitative sleep disturbances on students' academic performance. V: *Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Rubnikovich SP, Filoniuk VA, redaktory. Fundamental'naiia nauka v sovremennoi meditsine: sb materialov dist nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; 2024 Fevr 26-Mart 3; Minsk. Minsk, RB: Belarus. gos. med. un-t; 2024. s. 295–9. (In Russ.)*

4. Orlov FV, Golenkov AV, Chernyshov VV. Headache in students: prevalence, structure, provoking factors. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(2):27–34. (In Russ.)

5. Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov NP, Sharai VB. Test of differentiated self-assessment of functional state. *Voprosy psikhologii*. 1973;(6):141–5. (In Russ.)

6. Kondrat'ev AV, Shul'min AV, Shnaider NA, Petrova MM, Lomakin AI, Trikman OP. The impact of headaches on activity, performance and daily life of patients. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2019;17(4):20–6. doi: 10.25731/RASP.2019.04.37. (In Russ.)

7. Souza-e-Silva HR, Rocha-Filho PA. Headaches and academic performance in university students: a cross-sectional study. *Headache*. 2011;51(10):1493–502. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02012.x

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общественного здоровья
и здравоохранения с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +375 (212) 64-81-59,
email: ozz@vsmu.by,
Гайфулина Р. И.

Поступила 03.09.2025 г.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

УДК 615:614.88:93

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.80>

Е. С. Шабунин, В. В. Кугач

ЗАРУБЕЖНАЯ ИСТОРИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ, СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

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

Оказание первой и скорой медицинской помощи при внезапных заболеваниях и травмах представляет собой важную проблему для системы здравоохранения различных стран мира. В обзоре представлена история развития скорой медицинской и первой помощи, а также история применения в экстренных случаях лекарственных средств, с древних времен до Новейшего времени.

В древние времена зарождались первые элементы медицинских знаний и умений, в том числе по использованию лекарственных средств и лекарственных растений. Один и тот же человек осуществлял и лечение, и изготовление лекарственных средств. В эпоху Средневековья для оказания медицинской помощи привлекались цирюльники, появились странноприимные дома, гостиницы и благотворительные организации. Зарождались система эвакуации раненых с поля боя, первые пункты экстренной помощи в местах возможного травматизма, первая служба оказания помощи тонущим. Заложены основы классификации лекарственных средств, началось применение этилового спирта в качестве антисептика и средства для наркоза. Предприняты попытки разделения функций врача и фармацевта. Для Нового времени характерны совершенствование сортировки и эвакуации раненых и пострадавших, в том числе с использованием железных дорог, воздушного шара, открытие станций скорой медицинской помощи и служб спасения, повсеместное распространение знаний о первой помощи и ее широкое оказание населению. Получили распространение антисептики и средства для ингаляционного наркоза. В Новейшее время совершенствовались все формы и методы оказания скорой медицинской и первой помощи, лекарственное обеспечение, что позволило сократить время от момента происшествия до оказания помощи, повысить ее качество на месте происшествия и количество благоприятных исходов для пациентов и пострадавших.

Ключевые слова: первая помощь, скорая медицинская помощь, история, лекарственное средство, золотой час.

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние развития общества во всем мире характеризуется ростом медицинских и социальных потерь в результате техногенных катастроф и природных катаклизмов [1].

При внезапных заболеваниях, угрожающих жизни состояниях, травмах, в том числе при чрезвычайных ситуациях, оказание медицинской помощи населению является приоритетной задачей системы здравоохранения любого государства [2]. В таких случаях эффективность медицинских мероприятий зависит, прежде всего, от организации, качества оказания и доступности скорой медицинской помощи [3].

По мнению ряда авторов, функционирование службы скорой медицинской помощи (СМП) является индикатором социальной защищенности населения, фактором национальной безопасности государства [2, 4]. В систему оказания СМП существенный вклад вносит лекарственное обеспечение [5].

Не менее важную роль для спасения жизни заболевших и пострадавших играет оказание первой помощи – особого вида медико-организационных мероприятий на месте происшествия, выполняемых лицами первого контакта. Значение первой помощи сразу после происшествия часто гораздо выше, чем оказание высококвалифицированной медицинской помощи, осу-

ществленное с запозданием [1].

Развитие службы СМП, оказание первой помощи и применение при этом лекарственных препаратов в экстренных случаях базируется на многовековой истории.

Целью настоящей работы было исследовать зарубежную историю зарождения и развития первой помощи, скорой медицинской помощи и их лекарственного обеспечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были источники научной литературы с 1908 по 2025 год, а также интернет-источники. В работе использовали методы исследования: исторический, диахронический, апперцепирования, анализа и синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зарождение и развитие первой помощи, скорой медицинской помощи, использования лекарственных средств систематизированы по историческим эпохам.

Древние времена

Первые упоминания об оказании медицинской помощи, в том числе экстренной, относятся к Древнему Египту. Как свидетельствуют рисунки и записи в папирусах, еще в 61 веке до н. э. египтяне проводили операции по ампутации конечностей и трепанации черепа, умели накладывать затвердевающие повязки при переломах, лечить раны, для обезболивания использовали коноплю и опий [6].

Известно 10 египетских папирусов, полностью или частично посвященных врачеванию. Наиболее полные представления о медицине Древнего Египта дают папирус Г. Эберса (содержит описание 811 прописей лекарственных препаратов растительного, животного и минерального происхождения, 80 патологических состояний, около 20 случаев хирургического лечения болезней) и папирус Э. Смита (содержит указания по оказанию медицинской помощи при травмах головы и шеи (Ebers papyrus, Smith papyrus) [7, 8].

Элементы скорой помощи были известны и в Древней Индии. Индийские хирурги производили перевязку ран, наложение затвердевающих повязок при переломах, давящих повязок при ушибах и рас-

тяжениях, остановку кровотечений путем прижигания, восстанавливали различные части лица – носы, уши, губы, искалеченные в бою [6, 9, 10].

Медицина Древней Индии располагала большим разнообразием лекарственных средств в различных лекарственных формах: порошках, пилюлях, настойках, отварах, мазях. Наиболее известный врач и хирург Древней Индии Сушрута (санскр. Susruta) (VII–VI вв. до н. э.) оставил описание около 760 лекарственных растений, более 120 хирургических инструментов и шовного материала, 14 вариантов перевязок. Для анестезии в качестве лекарственных средств он применял белену и гашиш. В историю Сушрута вошел как «отец хирургии» и «отец пластической хирургии» [11].

Важную роль в зарождении СМП сыграли проводившиеся в древности военные действия. Еще в Древней Ассирии (XXI–XIV вв. до н. э.) и Вавилоне (XVII–XVI вв. до н. э.) войска сопровождали врачи-хирурги, которые оказывали медицинскую помощь раненым воинам непосредственно на поле боя [12, 13].

В Древней Греции для оказания помощи на месте сражения были организованы медицинские пункты [12, 13]. Древнегреческий врач-философ Гиппократ (лат. Hippocrates) (ок. 460–ок. 377 гг. до н. э.) предложил текст клятвы врача, разработал методы хирургического лечения травм, указал положение света, рук хирурга и медицинских инструментов при операциях. Труды Гиппократа по терапии, травматологии, врачебной этике в 300 г. до н. э. вместе с работами других греческих врачей были включены в «Сборник Гиппократа», в котором описано более 250 лекарственных средств растительного и 50 средств животного происхождения. За достижения в развитии медицинской науки Гиппократ вошел в историю как «отец медицины». Он же впервые применил понятие «аптека» (apotheca) для обозначения места хранения лекарственных средств [14, 15].

Оказание медицинской помощи раненым воинам получило развитие и в Древней Македонии. Филипп II (382–336 гг. до н. э.), отец Александра Македонского, к каждому из своих боевых отрядов («нумери», что эквивалентно современному батальону из 350–400 человек) прикреплял врачей и носильщиков, которые получали

вознаграждение за вынос раненых с поля боя [16].

На Ближнем Востоке в I–II веке повсеместно организовывались гостиницы, которые предназначались не только для проживания, но и являлись лечебным заведением. Позже медицинскую помощь путникам, раненым или пострадавшим в дороге оказывали в странноприимных домах [4].

В древнее время сложилась такая система оказания медицинской помощи, когда одновременно с врачеванием одни и те же люди занимались изготовлением лекарств. В III веке до н. э. в Древнем Риме их стали называть фармацевтами. Термин «фармацевт» используется и в наши дни для определения профессии специалистов в сфере обращения лекарственных средств [17].

В I веке н. э. в Римской Империи была создана система оказания СМП пострадавшим на поле боя, которая является прототипом современной системы оказания медицинской помощи военнослужащим в военное и мирное время. Заболевшего или раненого солдата специальные бригады доставляли в валетудинарии – здравницы (от лат. *valetudinis* – здоровье). По организации работы валетудинарий напоминал военно-полевой госпиталь. Он был рассчитан на несколько сотен коек для лечения солдат и офицеров 3 легионов – примерно 15 тысяч человек. Штат валетудинариев насчитывал несколько десятков сотрудников – хирурги, их помощники и капсари, отвечавшие за состояние хирургических инструментов, перевязочных средств, запасы лекарственных средств и вина. Валетудинарии имели свой транспорт и организованную систему снабжения, специальные бригады для выращивания и заготовки лекарственных растений. В валетудинариях были собственное отопление, канализация и водопровод. Каждый воин должен был уметь оказать первую помощь себе и своим товарищам, для чего у него всегда был запас перевязочных средств [18–22]. Для транспортировки раненых с поля боя применяли гамаки из плащей, закрепленные между лошадьми. Для обезболивания использовали смеси вина и отваров лекарственных трав. Горячим вином обрабатывали хирургические инструменты, столы и стены операционных и перевязочных. За каждого спасенного легионера работники

валетудинариев получали денежное вознаграждение [18, 19].

Важную роль в оказании медицинской помощи сыграло развитие в Древнем Риме медицинских и фармацевтических наук. Клавдий Гален (131–207 гг.) – крупнейший врач Древнего Рима, наряду с исследованием нервной системы и анатомии сердца и сосудов человека, внес большой вклад в развитие фармакологии и фармации. Он предложил технологию изготовления лекарственных препаратов из растительного сырья, которые и в наши дни называют галеновыми, а их изготовление и хранение осуществлял в своей аптеке (*officina*). За свои достижения К. Гален считается «отцом фармации» [15, 23].

Система оказания скорой помощи раненым бойцам, сложившаяся в период расцвета Римской Империи, просуществовала до V века – до ее падения. Она сыграла значительную роль в создании службы СМП многих стран мира [18].

Средние века

Начиная с V века усиливается влияние церковных идей, теологического миропонимания и схоластического мышления на все сферы жизни людей. В это время население получало медицинскую помощь при монастырях. Вместе с тем многие направления развития СМП получила именно в период Средневековья [24].

Важным событием Средневековья стала организация в IX веке Салернской медицинской школы – первой медицинской школы в Западной Европе, в которой практикующие врачи передавали свои знания и опыт молодым коллегам [22, 25].

Совершенствовалась система эвакуации раненых с поля боя. В VI веке армии византийского императора Флавия Маврикия Тибериуса Августа (лат. *Flavius Mauricius Tiberius Augustus*) выделяли отряды всадников с модифицированными седлами, чтобы доставлять пострадавших в устроенные для них лечебные палатки [16]. В XI–XV веках во время Крестовых походов нуждающихся в медицинской помощи солдат крестоносцы эвакуировали на повозках в палатки обоза, а оттуда – в госпиталь в Иерусалиме [26].

В 70–90-е годы XI века лечение больных в Иерусалиме и оказание первой помощи паломникам на дорогах к нему осуществлял орден Иоаннитов, или Госпита-

льеров («Орден всадников госпиталя святого Иоанна Иерусалимского»). Название произошло от латинского слова *gospitalis* – гость; вначале слово «госпиталь» означало «странноприимный дом» [16, 27–29].

В XI веке персидский врач, ученый и философ Абу Али Ибн Сина (перс. *Abū ‘Alī Husein ibn ‘Abdallāh ibn Sīnā*) или Авиценна (англ. *Avicenna*) (980–1037) основал единую систему лекарственных средств, которая внедрена в практическую медицину и клинические наблюдения. В 1020 году в труде «Канон врачебной науки» Ибн Сина описал опыт и взгляды греческих, римских, индийских и среднеазиатских врачей на оказание медицинской помощи [25].

В XI веке начали формироваться благотворительные организации для оказания первой и медицинской помощи пострадавшим. В этот период в странах Западной Европы появились общины женщин для ухода за больными – бегины, названные по имени организатора бельгийского священника Ламберта Ле Бега (англ. *Lambert the Stutterer*) [30].

XIII век характеризовался привлечением к оказанию медицинской помощи цирюльников. Слово «цирюльник» происходит от искаженного греческого «хейрургас», или «рукодельник». Цирюльники выполняли широкий круг парикмахерской и хирургической работы: бритье бороды, срезание мозолей, ампутация конечностей, вправление вывихов и грыжесечение. Они оказывали помощь на дому у больных, у себя дома, на улице или на рынке [31].

В Средние века в Азии, Северной Африке, а затем в Европе распространяются идеи алхимии. Еще в VIII веке алхимики пытались получить «Душу вина» – *spiritus vini*. Это удалось сделать только в XIII веке: в чистом виде дистиллированный этанол получили испанский алхимик Раймонд Луллий (лат. *Raymundus Lullius*) и испанский врач Арнольд из Виллановы (лат. *Arnaldus Villanovanus*). На протяжении многих веков, до появления прививок и антибиотиков, спирт помогал бороться с эпидемиями и служил наркозом при проведении операций [32]. Так, в XIII веке итальянский хирург Лукка при оказании медицинской помощи использовал губки, смоченные алкоголем, благодаря которым пациент терял болевую чувствительность и сознание [31].

После существующей на протяжении длительного времени системы совмещения функций врача и фармацевта в 1224 году императором Священной Римской империи Фридрихом II (нем. *Friedrich II von Hohenstaufen*) был принят Декрет, который регулировал их права и обязанности. Впервые было запрещено врачам продавать лекарства, а фармацевтам оказывать медицинскую помощь [19]. Однако практика совмещения одним человеком функций врача и провизора сохранилась в некоторых странах мира и в Новейшее Время [33].

В XIII веке продолжилась тенденция создания благотворительных организаций для оказания первой и медицинской помощи: в 1240 году флорентийские носильщики шерсти создали гильдию для оказания медицинской помощи – прообраз общества Братьев милосердия [16, 34].

В Средневековье в Западной Европе были организованы пункты оказания экстренной помощи в местах возможного травматизма. Так, при строительстве миланского собора в 1393 году для оказания медицинской помощи рабочим был выделен врач. Муниципалитет взял на себя расходы по лекарственному обеспечению пострадавших [4].

В начале XV века СМП получила новый толчок к своему развитию: в 1417 году в Нидерландах открыта служба для оказания помощи тонущим, названная по имени ее основателя «Фолк» [4, 27].

В XV веке в испанской армии была организована военная служба скорой помощи на повозках и были открыты госпитали. Примерно в 1476 году по приказу королевы Испании Изабеллы были сконструированы специальные фургоны для перевозки раненых солдат, которые в последующем использовались во всей Европе [4, 16].

Новое время

В период Нового времени (с конца XV века до начала XX века) уменьшается влияние церкви на развитие общества и науки. В данную эпоху появляются прогрессивные идеи и методы оказания медицинской помощи [4].

Швейцарский алхимик, врач и философ Парацельс (лат. *Paracelsus*, настоящее имя Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, лат. *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim*)

(1493–1541) разработал два важных изобретения для оказания экстренной медицинской помощи: рецепт получения настойки опия (лаудан), которая несколько столетий считалась лучшим обезболивающим лекарственным средством; аппарат для проведения искусственного дыхания, в основе которого лежало применение кузнечных мехов [36, 37]. Он же в 1540 году описал обезболивающие свойства диэтилового эфира [37].

Французский хирург Амбруаз Паре (фр. Ambroise Pare) (1510–1590) предложил рациональный метод лечения огнестрельных ран от мушкетных пуль, состоявший не в прижигании раны, а в применении мазевых повязок. Им созданы ряд ортопедических аппаратов, среди которых протезы верхних и нижних конечностей, жестяные корсеты, корригирующая обувь и многое другое [38].

В 1540 году португалец Иоанн Сиудад (Жуан Сидаде Дуарте порт. João Cidade Duarte) создал общество Братьев милосердия (во Франции Frères de la charité, в Италии – Fate ben fratelli, в Испании – гостеприимные братья) [18, 35]. В 1617 году во Франции священник Викентий де Поль (фр. Vincent de Paul) организовал первую общину сестер милосердия и предложил термин «сестра милосердия» [30]. Сестры и братья милосердия посвящали свою жизнь уходу за ранеными и больными [39].

С середины XVIII века во Франции стали уделять внимание оказанию пострадавшим первой помощи: король Людовик XV (фр. Louis XV) своим указом распорядился, чтобы издавались учебные пособия для широкого обучения населения приемам и методам оказания первой помощи. Он же в 1759 году организовал оказание бесплатной экстренной помощи пострадавшим [4].

В Амстердаме, в водных каналах которого часто тонули горожане, впервые в 1767 году организовано «Общество в пользу утопших». В 1769 году открылась станция для оказания помощи тонущим в Гамбурге. В 1774 году в Лондоне основано «Английское королевское общество для спасения утопающих» [4, 27, 40, 41].

Французский хирург, член Французской академии наук, генерал-инспектор Армии Наполеона Пьер-Франсуа Перси (фр. Pierre-François Percy) (1754–1825) разработал систему оказания первой по-

мощи раненым во время боевых действий. Он сформировал отряды носильщиков, подвижные хирургические отряды, предложил особый тип санитарных повозок, на которых медицинский персонал доставлялся к раненым на поле боя. В историю хирургии вошел предложенный П. Ф. Перси термин «хирургия боя» (аналогичный современному термину «военно-полевая хирургия»). Разработанные им принципы организации хирургической помощи на войне в дальнейшем были развиты Ж. Д. Ларреем [16].

В 1792 году французский врач Жан Доминик Ларрей (фр. Dominique-Jean Larrey) во время войны с Германией был зачислен хирургом в Рейнскую армию. В ходе первых боев он понял, что организация медицинской помощи в войсках нуждается в срочной реорганизации, так как лазареты расположены вдали от боевых действий, раненым приходилось добираться до них самостоятельно или с помощью товарищей. Большинство раненых погибали от кровопотери или болевого шока. Военной новинкой того времени была «летучая конная артиллерия», которая быстро перемещалась по местности на поле боя. У Ларрея возникла идея по ее образу создать «летучий госпиталь», состоящий из легких фургонов (амбулансов), запряженных лошадьми, которые должны следовать вплотную за наступающими войсками. Амбулансы должны быть оснащены всем необходимым для оказания первой помощи, и в них должен находиться персонал, обученный оказанию первой помощи на месте и по дороге в лазарет. Идея была реализована в 1793 году в боях при Лимбурге, амбулансы хорошо себя зарекомендовали и вскоре были организованы во всей французской армии. Фактически они явились прообразом современной скорой помощи, поэтому французского хирурга Ж. Ларрея называют «отцом скорой помощи» [16, 42, 43].

Последняя треть XVIII – первая половина XIX столетия характеризуются поиском эффективных средств для анестезии. Именно в этот период совершено ряд открытий в области ингаляционного наркоза, который в дальнейшем прочно вошел в медицинскую практику. В 1772 году английским химиком Джозефом Пристли была синтезирована закись азота, свойства которой изучены молодым ученым Гемфри Дэви [44]. В 1799 году Г. Дэви уста-

новил обезболивающие свойства закиси азота и его способность вызывать смех после ингаляции, в связи с чем Г. Дэви назвал закись азота «веселящим газом». Впервые для анестезии при удалении зуба закись азота в 1844 году применил на себе американский стоматолог Хорас Уэллс, которому его коллега Джон Риггс удалил здоровый моляр [45].

В 1818 году известный английский физик Майкл Фарадей (1791–1867) опубликовал статью об обезболивающем действии эфира, однако она не привлекла внимание врачей. Первую операцию под эфирной анестезией в 1842 году провел врач Лонге Кроуфорд, штат Джорджия, США, но результаты операции не были опубликованы. 16 октября 1846 года Ульям Мортон в клинике города Бостона (США) выполнил первую публичную операцию под эфирным наркозом. Эта дата считается днем рождения эфирного наркоза [37].

В 1831 году Самуэлем Гутри в Харборе, США, был открыт хлороформ как растворитель каучука. В том же 1831 году его открыл Суберейн (Париж), и независимо от них в 1832 году – Либих (Гиссен). 4 ноября 1847 года шотландский акушер Джеймс Янг Симпсон впервые использовал хлороформ в качестве средства анестезии при родах [46].

Благодаря этим открытиям к середине XIX века в медицине была решена одна из важнейших проблем – обезболивание, так как до этого многие раненые и больные умирали от болевого шока [37].

Важным этапом развития первой и медицинской помощи стало участие сестер милосердия в работе госпиталей в ходе военных конфликтов. Флоренс Найтингейл (англ. Florence Nightingale) (1820–1910) и 38 сестер милосердия во время Крымской войны в 1854 году на месте боевых действий создали военный госпиталь, ввели в практику новый порядок работы госпиталей и питания раненых. Ф. Найтингейл организовала обучение сестер милосердия, сама помогала врачам при операциях. В 1859 году она предложила понятие «сестринское дело». Данный термин в 1865 году был принят Международным Комитетом Красного Креста. В знак признания заслуг Флоренс Найтингейл Международный Комитет Красного Креста учредил в 1912 году медаль имени Флоренс Найтингейл. Медаль считается почетной наградой

для сестер милосердия во всем мире [47].

На возможность более быстрой эвакуации раненых с поля боя повлияло строительство железных дорог: с этой целью стали создаваться санитарные поезда. Первые эвакуации раненых санитарными поездами состоялись в ходе Крымской войны (1853–1856). Начиная с 1862 года, железнодорожные поезда для перевозки раненых широко использовались в Германии, в 1861–1865 годах – во время Гражданской войны в США, в 1870–1871 годах – во время Франко-Прусской войны. В немецкой армии за время этой войны 36 санитарных поездов перевезли до 40 тысяч больных и раненых [48].

В 1861 году английский врач Генри Роберт Сильвестр (англ. Henry Robert Silvester) (1829–1908) разработал «физиологический метод реанимации», при котором человека, находящегося в бессознательном состоянии, помещали на спину, а руки попеременно поднимали над головой и опускали на грудь – первый прообраз сердечно-легочной реанимации. Королевским гуманным обществом данный метод был принят в качестве предпочтительного метода приведения человека в сознание [49].

Знаковым событием для развития первой помощи стала битва между франко-сардинской и австрийской армиями, которая состоялась 24 июня 1859 года недалеко от Сольферино (Италия). В результате сражения общее количество убитых, раненых и пропавших без вести насчитывало около 40 тысяч человек. Жан Анри Дюнан (фр. Jean Henri Dunant), швейцарский предприниматель и общественный деятель, стал свидетелем этой битвы, которую он описал в книге «Воспоминания о битве при Сольферино». Впоследствии он приложил много усилий для создания общества помощи раненым и обеспечения их защиты на поле боя – Международного Красного Креста [50].

Первое заседание Международного Красного Креста состоялось 17 февраля 1863 года, на котором утвердили его нейтральный статус. 22 сентября 1864 года 16 государств заключили Женевскую конвенцию о защите раненых, на основе которой формировалось гуманитарное право. Основным принципом Красного Креста – «Прийти первым, уйти последним». Члены данной организации всегда стреми-

лись оказаться первыми в зоне конфликта, стихийного бедствия или чрезвычайной ситуации, чтобы вовремя оказать помощь нуждающимся [50–52]. За основу эмблемы Красного Креста был принят государственный флаг Швейцарии с конверсией федеральных цветов, то есть красный крест на белом фоне, как знак уважения к стране, в которой Красный Крест был создан. Четыре части креста символизируют четыре доблести: умеренность, благородствие, справедливость и мужество [51].

Важная роль в разработке доктрины оказания скорой помощи раненым в условиях боевых действий принадлежит доктору медицины Джонатану Леттерману (англ. Jonathan Letterman), уроженцу г. Канонсбурга, штат Пенсильвания, США. Во время Гражданской войны США между Севером и Югом (1861–1865) он занимал пост медицинского директора Потомакской армии. Им предложена трехуровневая система медицинского обслуживания: оказание скорой помощи раненым на передовых перевязочных пунктах, их транспортировка в мобильный полевой госпиталь, расположенный в пределах одной мили от района боевых действий, и, в случае необходимости длительного лечения, направление раненого в больницу общего профиля в близлежащем городе. Для взаимодействия трех уровней оказания медицинской помощи Дж. Леттерман организовал первый в США корпус скорой помощи. В рамках корпуса было обязательным обучение водителей приемам оказания экстренной помощи, строгое распределение бригад скорой помощи внутри корпуса, прием и сортировка раненых. Система Дж. Леттермана оказалась настолько эффективной, что Конгресс США 11 марта 1864 года принял Закон о корпусе скорой помощи, учреждение которого стало обязательным во всех частях Союзной армии на всех театрах военных действий [53].

Во время Гражданской войны в США резко вырос спрос на обезболивающие средства. Началось широкое применение морфина. Выделенный в чистом виде из опиума немецким фармакологом Фридрихом Сертюнером еще в 1804 году, он стал активно использоваться в медицине после изобретения в 1853 году инъекционной иглы. Применение морфина в Гражданской войне в Америке имело не только положительное значение, но и привело к

морфиновой зависимости больше чем у 400 тысяч человек [54].

В XIX веке начинается массовое производство лекарственных препаратов на фармацевтических предприятиях. В 1816 году Генрих Эммануэль Мерк выделил из растительного сырья алкалоиды морфин и кодеин, и с 1827 года его компания E. Merck становится их крупнейшим поставщиком не только в страны Европы, но и в США [55].

В 1843 году Уильям Брокдон получил первый патент на производство таблеток методом прессования [55].

Гражданская война в США послужила катализатором развития фармацевтического производства. В 1858 году военный врач Эдвард Робинсон Сквибб основал фармацевтическую лабораторию, в 1860 году предложил походную аптечку для солдат армии Севера. Деревянный ящик содержал около 50 лекарственных препаратов для оказания помощи прямо на поле боя. В состав аптечки входили эфир и хлороформ для обезболивания при хирургических операциях, хинин и виски для лечения малярии, а также растительные препараты для лечения дизентерии и других кишечных инфекций, которые свирепствовали в солдатских лагерях в условиях военных действий [55].

Организованная в 1849 году в США двоюродными братьями Чарльзом Пфайзером и Чарльзом Эрхартом из Германии фармацевтическая компания Пфайзер производила для нужд союзной армии не только морфин, но также йод, хлороформ и винную кислоту [55].

В США первые службы неотложной медицинской помощи гражданским лицам появились в коммерческом госпитале Цинциннати в 1865 году и в Нью-Йорке в госпитале Бельвью (Bellevue) в 1869 году. Нью-Йоркская карета скорой помощи того времени была оснащена шинами, желудочными помпами, морфином и запасом бренди [56, 57]. В это же время, в конце 1860-х годов, прусский военный хирург Иоганнес Фридрих Август фон Эсмарх (нем. Johannes Friedrich August von Esmarch) (1823–1908) впервые использовал термин *Erste Hilfe* (нем. «Первая помощь») [49].

На 1860-е годы приходится начало исследований по применению антисептиков при лечении хирургических ран. В период с 1865 по 1867 год английский хирург Джо-

сеф Листер для лечения 11 хирургических пациентов использовал антисептические повязки, смоченные фенолом (карболовой кислотой), у 9 из них раны зажили без осложнений. В последующем растворы фенола использовались им для обработки хирургического инструмента, рук хирурга и воздуха в операционной путем распыления [58].

В 1872 году в Берлине для оказания медицинской помощи заболевшим в ночное время появились первые санитарные пункты. В 1876 году такие же пункты при полицейских участках были организованы в Париже. Врач к пациенту направлялся в сопровождении полицейского. По завершении вызова полицейский сопровождал врача домой и выдавал ему чек для получения оплаты. По такому же типу в 1880 году была создана ночная врачебная помощь в Нью-Йорке [27].

На английских шахтах и крупных вокзалах в 1877 году созданы пункты первой помощи, образованные ассоциацией скорой помощи Святого Иоанна (англ. St John Ambulance), – организацией, которая основана на базе Ордена госпитальеров и в настоящее время представлена в 43 странах мира станциями и пунктами скорой помощи. Основная деятельность пунктов – оказание первой помощи пострадавшим в местах, близких к происшествию, а также обучение населения методам и способам оказания первой помощи [16, 49, 59].

В 1878 году британский военный врач Питер Шеперд (англ. Peter Shepherd) (1841–1879) написал работу «Помощь при травмах или внезапных заболеваниях». Изданная ассоциацией скорой помощи Святого Иоанна по работе П. Шеперда книга «Травмы или внезапное заболевание» была первым справочником по первой помощи [16, 49]. За первые 3 года справочник был продан тиражом 28 000 экземпляров [16].

В Великобритании к данному периоду относят применение понятия «первая помощь», которое образовано путем слияния словосочетаний «первоначальное лечение» и «национальная помощь» [60].

Знаковым событием для развития скорой помощи является открытие первой станции СМП в 1881 году в Вене. Этому событию предшествовала страшная трагедия – пожар в Венском театре, когда большое количество людей оказались без медицинской помощи. Тогда погибло 479 че-

ловек [27, 61]. Профессор Яромир Мунди (нем. Jaromír Mundy) на следующий день создал Венское добровольное спасательное общество, в котором состояли пожарная и лодочная команды, а также станция СМП [4, 16].

Вскоре профессором Фридрихом Эсмархом создана станция СМП в Берлине. Деятельность этих станций была настолько полезной и необходимой, что за короткий период времени в целом ряде европейских городов стали возникать подобные станции. Венская станция играла роль методического центра [61].

По инициативе Ф. Эсмарха в Киле в 1881 году основано «Немецкое самаритянское общество оказания первой помощи при внезапных несчастных случаях» – организация, занимающаяся обучением и оказанием неотложной помощи населению. Для обучения способам оказания первой помощи Ф. Эсмарх в 1882 году написал учебник «Первая помощь раненым: шесть лекций скорой помощи» [62].

Взгляды Ф. Эсмарха распространялись на гражданскую медицину катастроф. Учитывая, что технический прогресс может приводить к серьезным авариям, в том числе на железной дороге, Ф. Эсмарх предложил алгоритмы развертывания медицинской инфраструктуры и организации размещения медицинского оборудования на узловых станциях. Все это было необходимо для организации прибытия медиков в кратчайшие сроки к месту аварии [62].

Важной проблемой при оказании населению СМП все еще оставалась транспортировка раненых и пострадавших в больницу. На протяжении длительного времени для этой цели использовали носилки различной конструкции [63]. По мере развития технического прогресса способы доставки пациентов и пострадавших в больницу совершенствовались. С конца XVII века в регулярных флотах стран мира появлялись суда медицинского назначения. В XVII–XVIII веках в составе военных эскадр стали использовать медицинские корабли для медицинской эвакуации по морю и рекам [64]. Во время Франко-прусской войны 1870 года впервые успешно предпринята авиамедицинская транспортировка раненых: на воздушном шаре было эвакуировано 160 человек [65]. В 1880 году президент Ливерпульского медицинского института Реджинальд Хар-

рисон (англ. Reginald Harrison) предложил для гражданского населения города запряженную лошадьми машину скорой помощи [66].

В 1884 году первая в Великобритании служба скорой помощи создана на базе Северной больницы Ливерпуля [67]. С июня 1887 года в Лондоне бригада скорой помощи Святого Иоанна должна была оказывать первую помощь не только в шахтах и на вокзалах, но и на городских массовых мероприятиях [59].

В мае 1887 г. добровольное общество СМП было создано в Будапеште. Его первоочередной задачей являлось оказание медицинской помощи на месте и только потом транспортировка пострадавших в госпиталь [27].

Дальнейшее развитие получила система оказания первой помощи населению. В Италии оказание первой помощи возлагалось на аптекарей, в Дании – на цирюльников. В 1889 году в Лондоне появились пункты для оказания первой медицинской помощи на железнодорожных вокзалах, в полицейских участках и в пожарных депо [27].

В Лестере, Англия, в 1892 году для перевозки раненых было организовано велосипедное подразделение скорой помощи Святого Иоанна. Для транспортировки пострадавших оно использовало носилки, закрепленные между двумя велосипедами [16].

В 1893 г. в Берлине профессиональные союзы открыли около 20 станций СМП. Сначала они работали только ночью, затем стали оказывать медицинскую помощь круглосуточно. Создание этих станций частнопрактикующие врачи встретили враждебно, так как к станциям перешла часть их оплачиваемой работы по лечению больных. В результате этого противостояния доктор Эрнст фон Бергман (нем. Ernst von Bergmann) в 1897 году учредил Берлинское общество скорой помощи, которое открыло свои станции: восемь самостоятельных, тринадцать станций при больницах. Все станции имели телефонную связь с работавшим круглосуточно центральным бюро. Бюро было связано с полицией, что давало возможность знать о каждом несчастном случае в городе. В бюро из больниц поступали сведения о наличии свободных мест. В распоряжении бюро имелось 27 конных экипажей [27].

В 1895 г. в Лондоне были созданы центральная и несколько районных станций скорой помощи [27].

В Риме в конце XIX века первую медицинскую помощь оказывали четыре филантропических общества: Белого, Красного, Зеленого и Синего Креста. Во Флоренции помощь пострадавшим от несчастных случаев оказывали члены религиозного общества Misericordia [27].

В Нью-Йорке в конце XIX столетия первую медицинскую помощь оказывали 23 кареты, которые дежурили круглосуточно при различных госпиталях. В Америке СМП выполняла преимущественно транспортную функцию, и до настоящего времени ее основным звеном на догоспитальном этапе являются хорошо обученные парамедики [27].

8 сентября 1894 года в Сент-Луисе, штат Миссури, США, для оказания СМП больным и раненым начали использовать трамвай – «больницу скорой помощи на колесах». Трамвай скорой помощи мог добраться до всех 16 лазаретов в городе. В вагоне трамвая были предусмотрены освещение, отопление, холодильник, туалет, резервуар с подогревом воды, складной стол для хирурга, помещение для хранения шин и носилок. Почти через 20 лет в 1913 году трамвай для оказания СМП больным стали использовать в штате Баия, Бразилия. Трамвай включали в себя отделение для фумигации и рабочую зону с двумя кроватями, обслуживаемую медсестрами [56].

На рубеже XIX–XX столетий службы СМП для транспортировки раненых и пострадавших стали использовать квадроцикл (Бирмингем, Англия, 1895), автомобиль с электрическим двигателем (Чикаго, США, 1899), с паровым приводом (Англия, 1903), бензиновым двигателем (Лондон, 1904, Канада, 1905) [16, 56, 57, 67]. В 1906 году в Англии для деревенских полицейских был сконструирован необычный велосипед, способный превращаться в ручные носилки [68].

Первая мировая война (1914–1918) оказала на развитие службы СМП неоднозначное влияние. Она характеризовалась применением новых видов вооружений: бронетанковой техники, огнеметов, сверхдальних орудий артиллерии, ручных пулеметов и автоматического стрелкового вооружения, бомбардировочной авиации, боевых отравляющих газов. Все это повлия-

яло на массовость и разнообразие ранений в ходе войны. С началом войны в Европе материально-технические базы станций СМП были направлены на военные нужды – был мобилизован и реквизирован санитарный автомобильный транспорт и лошади. Многих врачей станций СМП направили на фронт [69]. В годы Первой мировой войны началось широкое использование госпитальных судов для эвакуации раненых: всего насчитывалось около 200 кораблей медицинского назначения [64]. В 1917 году во Франции и Великобритании в качестве санитарного транспорта началось использование самолетов. Первая эвакуация самолетом осуществлена Британией на Синайском полуострове в 30 милях к югу от г. Эль-Ариш, Египет, откуда самолет вылетел с раненым солдатом. Полет длился 45 минут; такое же путешествие по суше заняло бы около 3 дней [65, 70].

Во время Первой мировой войны улучшена система медицинской сортировки раненых, впервые задействован передвижной рентген-аппарат для обнаружения пуль и шrapнели; началась массовая практика использования переливания крови для пациентов с обильной кровопотерей и широкое применение вакцин и антисептиков. Влияние Первой мировой войны положительно сказалось на развитии медицины, но негативно отразилось на развитии службы СМП: после войны пришлось заново создавать службы СМП во многих странах Европы [71].

Новейшее время

В Новейшее время получили развитие новые формы оказания первой и СМП. В 1920 году больницей Haukeland (Норвегия) впервые по радио были организованы консультации для моряков, находящихся в плавании [72].

В 1924 году английские водители машин скорой помощи начали официально обучаться перемещению больных и раненых и оказанию первой помощи [16].

В 1928 году в Австралии учреждена программа Воздушной медицинской службы. Задачи программы заключались в том, чтобы вылететь к пациенту, оказать ему помощь и доставить в больницу, если врач не мог обеспечить надлежащую помощь на месте происшествия [72].

Вторая мировая война (1939–1945), с ее беспрецедентным масштабом и ин-

тенсивностью, в которой человечество потеряло около 80 миллионов человек, способствовала развитию новых средств эвакуации раненых [73]. В годы Второй мировой войны в составе военно-морских сил стали создаваться суда медицинского назначения, которые использовались как плавучие госпитали с возможностью массовой эвакуации раненых и больных. Во время войны США использовали более 40 судов медицинского назначения, Великобритания – более 100. За 1942–1946 гг. США морским путем эвакуировали около 600 тысяч больных и раненых [62]. Широкое применение получила также санитарная авиация: только самолетами США за период войны через океан было эвакуировано более 1 миллиона раненых [74].

Во время Второй мировой войны каждому солдату для оказания «само- и взаимопомощи» выдавали индивидуальные средства первой помощи, в состав военных подразделений включили санитарных инструкторов [75].

После Второй мировой войны продолжала совершенствоваться система доставки больных и пострадавших в стационары. Начиная с 1952 года, в Великобритании санитарные автомобили были переоборудованы в «мобильные больницы». В этом же году введены стандарты оказания экстренной помощи вне больницы [76, 77].

В США в 1969–1970 годах для быстрой транспортировки гражданских пациентов начали использовать вертолеты, которые прибывали на место происшествия быстрее машины СМП и могли попасть в очаг происшествия при невозможности проехать автомобильным транспортом [71, 78]. В 1989 году Вертолетная служба неотложной медицинской помощи начала работать в дневное время с крыши Королевской лондонской больницы. Экипаж вертолета укомплектовывался врачом больницы и парамедиками Лондонской службы скорой помощи [16].

В Лондоне в 1991 году были введены в эксплуатацию два оборудованных мотоцикла быстрого реагирования для доставки парамедиков на место происшествия с целью оказания помощи и стабилизации больных и раненых до их эвакуации [16].

Во второй половине XX века совершенствовались системы коммуникации между пострадавшими и службой СМП. В феврале 1968 года в городе Хэливилл,

штат Алабама, США, начала работать первая диспетчерская служба 911. Население могло обратиться по универсальному номеру в любую из систем общественной безопасности. Федеральными правилами СМП США в настоящее время предусмотрено использование различных средств коммуникации: телефонов, радиосистем, мобильной связи, видеозвонков через сеть Интернет [77]. В 1991 году в Европе появился единый номер экстренных служб – 112 [76]. В октябре 1992 года в работе Лондонской СМП начали использовать компьютеризированную систему для работы с вызовами [79].

К настоящему времени в мировой медицинской практике сложились три основные модели оказания СМП: англо-американская, базирующаяся на оказании СМП парамедиками; европейская, в которой СМП оказывается как парамедиками, так и врачебными бригадами СМП; российская (советская), которая характеризуется использованием специализированных бригад наряду с линейными, возможностью оказания медицинской помощи на месте вызова и ее доступностью для любых категорий граждан [80].

На основе многовековой истории организации скорой медицинской и первой помощи Р. Адамс Коул (англ. R. Adams Cowley, 1917–1991), американский хирург, «отец медицины травм», в 60–70-х гг. XX века сформулировал концепцию «золотого часа», периода в 60 минут или меньше после травмы, когда немедленная помощь имеет решающее значение для выживания пациента. Она нашла свое отражение в работах Дональда Дина Транки (Donald Dean Trunkey), американского хирурга-травматолога. Концепция «золотого часа» придерживается Всемирная организация здравоохранения, однако многие авторы отмечают, что для некоторых видов заболеваний и травм это время должно быть еще короче [81].

XX век характеризуется важнейшими открытиями в области создания лекарственных средств и медицинских изделий, которые начали использоваться при оказании СМП.

В 1910 году началось широкое использование внутривенного пути введения после изобретения П. Эсмархом первого химиопрепарата для лечения сифилиса – сальварсана [82].

В 1923 году американская компания Eli Lilly and Company начала промышленное производство инсулина [83].

В 1928 году английским микробиологом Александром Флемингом был открыт пенициллин. Его массовое производство началось в США и Великобритании после успешного завершения клинических испытаний в 1942 году и стало началом эры антибиотиков [84].

На фармацевтическом рынке появились новые антисептические средства на основе йода, хлоргексидина (1970-е гг.), этилового и изопропилового спиртов и др. [84].

Благодаря развитию фармацевтического и микробиологического синтеза, генной инженерии были созданы эффективные лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистой патологии, антигистаминные средства, лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы, гормональные препараты и др.

В связи с повышением образовательного уровня населения, доступности лекарственных средств и информации о них, лекарственные средства стали активно использоваться населением для оказания первой помощи и для само- и взаимопомощи [85].

Таким образом, на протяжении многих веков формировались и совершенствовались системы оказания первой помощи, скорой медицинской помощи и лекарственного обеспечения раненых и пострадавших при военных действиях и несчастных случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В древние времена в случаях необходимости проведения немедленных мероприятий по спасению жизни людей оказание экстренной помощи населению проводили как специалисты, так и само население. Для данного времени характерно внедрение в практику первого медицинского инструментария и правил проведения медицинских манипуляций. В этот период, как и во все последующие, значимый вклад в развитие медицины вносят военные конфликты – налаженная структура медицинской эвакуации, санитарный транспорт, появление вальдтудинариев. В древние времена для оказания экстренной помощи раненым и пострадавшим широко

использовали лекарственные растения и лекарственные средства в различных лекарственных формах.

Во времена Средневековья церковное влияние на все сферы жизни негативно отразилось на развитии первой и скорой медицинской помощи. Однако в Средние века были внедрены некоторые признаки организационной системы оказания помощи – появились первые учреждения здравоохранения, организации по уходу за пациентами и школы для врачей. Для этого времени характерно создание системы классификации лекарственных средств.

Новое время характеризуется значимыми научными открытиями, в том числе и в скорой медицинской, и в первой помощи: более совершенные приборы и методы оказания медицинской помощи, написание учебников первой помощи для населения, развитие системы медицинской эвакуации, появление первых станций СМП. В XIX веке окончательно сформировались термины «первая помощь» и «скорая медицинская помощь», заложены принципы ее оказания: в экстренных ситуациях, как правило, скорую медицинскую помощь оказывают профессионалы – медицинские работники, первую помощь – лица без медицинского образования. На данный период приходится начало активного использования средств для ингаляционного наркоза.

Развитие научно-технического прогресса в Новейшее время позволило усовершенствовать первую и скорую медицинскую помощь: осуществлено внедрение воздушного санитарного транспорта – самолетов и вертолетов; мобильного транспорта – мотоциклов; систем коммуникации – радио, телефонной и мобильной связи; превращение санитарного транспорта в «мобильные больницы»; массовое обучение населения методам оказания первой помощи. XX век характеризуется бурным развитием производства различных групп лекарственных средств, которые играют важную роль в оказании СМП: антибиотики, сердечно-сосудистые и гормональные препараты, антисептики, антигистаминные и многие другие.

Таким образом, за рубежом к концу 90-х годов XX столетия сложилась служба СМП, в основе организации которой – медицинская помощь пациентам и пострадавшим на месте происшествия и их

немедленная транспортировка в больницу для оказания развернутой медицинской помощи. Сложилась система обучения способам и методам оказания первой помощи лиц без медицинского образования.

SUMMARY

E. S. Shabunin, V. V. Kuhach INTERNATIONAL HISTORY OF FIRST AID, EMERGENCY MEDICAL CARE AND THEIR SUPPLY WITH MEDICATIONS

Providing first aid and emergency medical care in sudden diseases and injuries is a major challenge for healthcare systems worldwide. This review presents the history of emergency medical care and first aid development, as well as the history of medications intake in emergency cases, from ancient times to contemporary times.

In ancient times the first elements of medical knowledge and skills emerged, including the use of medications and medicinal plants. One and the same person performed both treatment and the preparation of medications. In the Middle Ages barbers were involved in provision of medical care, and hospices, inns, and charity organizations emerged. A system for evacuating the wounded from the battlefield, the first emergency aid stations in the areas prone to injury, and the first service of providing aid to the drowning were established. The foundations of medications classification were laid, and ethyl alcohol began to be used as an antiseptic and anesthetic. Attempts were made to separate the functions of the physician and the pharmacist. The Modern Era was characterized by improved sorting and evacuation of the wounded and injured including the use of railways and hot air balloons, the establishment of first-aid stations and rescue services, and wide spread of first aid knowledge and its widespread provision by the population. Antiseptics and inhalation narcosis agents became widespread. In contemporary times all forms and methods of providing emergent medical care, first aid, and medications provision have been improved allowing to reduce the time from the moment of an incident to health care provision, to improve its quality at the site of occurrence and increase the number of favorable outcomes for the patients and victims.

Keywords: first aid, emergency medical care, history, medication, golden hour.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закурдаева, А. Ю. Управление деятельностью по оказанию первой помощи: административно-правовой аспект : автореф. дис. ... канд. юр. наук : 12.00.14 / Закурдаева Алина Юрьевна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2015. – 28 с.
2. Барсукова, И. М. Организационные и финансово-экономические механизмы совершенствования скорой медицинской помощи в новых экономических условиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.03 / Барсукова Ирина Михайловна ; Центральный науч.-исслед. ин-т организации и информатизации здравоохранения. – Санкт-Петербург, 2017. – 48 с.
3. Теплов, В. М. Концепция трехуровневой системы оказания скорой медицинской помощи в субъекте Российской Федерации в режиме повседневной деятельности и при чрезвычайных ситуациях биолого-социального характера : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 05.26.02 ; 14.02.03 / Теплов Вадим Михайлович ; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова. – Санкт-Петербург, 2022. – 50 с.
4. Каплиев, А. А. Становление службы скорой медицинской помощи на территории Беларуси (1919–1939 гг.) / А. А. Каплиев. – Минск : Беларуская навука, 2019. – 329 с.
5. Фармацевтическое обеспечение в условиях ЧС: актуальные аспекты / Н. А. Алехина, Н. Бехорашвили, В. В. Ряженев [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – № 3. – С. 1–7. – DOI: 10.60797/IRJ.2025.153.13.
6. Краткая история развития хирургии : учеб.-метод. пособие для студентов старших курсов мед. вуза / сост.: К. И. Попандопуло [и др.]. – Краснодар: Кубанский гос. мед. ун-т, 2021. – 104 с.
7. Башуров, З. К. Лечение переломов в Древнем Египте / З. К. Башуров // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 4. – С. 120–125.
8. Гузев, К. С. Фармация Древнего Египта / К. С. Гузев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 3. – С. 184–189.
9. Johnston-Saint, P. An outline of the history of medicine in India / P. Johnston-Saint // Journal of the Royal Society of Arts. – 1929. – Vol. 77, N 3999. – P. 843–870.
10. Суботялов, М. А. Вклад Сушруты в становление медицинского образования / М. А. Суботялов, Т. С. Сорокина, В. Ю. Дружинин // Сибирский педагогический журнал. – 2014. – № 1. – С. 157–159.
11. Суботялов, М. А. Этапы развития аюрведической медицины / М. А. Суботялов, Т. С. Сорокина, В. Ю. Дружинин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 2. – С. 57–60.
12. Миронов, В. И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (Часть I) / В. И. Миронов, А. П. Фролов, И. И. Гилева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 118–122.
13. Шабунин, Е. С. Роль военной медицины для создания службы скорой медицинской помощи: зарубежный опыт / Е. С. Шабунин, В. В. Кугач // Военная медицина. История и современность : материалы Респ. науч.-метод. конф., Витебск, 30 марта 2023 г. / ред. А. Н. Чуканов. – Витебск : Витебский гос. мед. ун-т, 2023. – С. 62. – 1 CD-ROM.
14. Емельянов, С. А. История фармации : учеб. пособие / С. А. Емельянов ; под ред. Ю. А. Музыры. – Томск : Сибирский гос. мед. ун-т, 2013. – 124 с.
15. Раздорская, И. М. Очерки истории фармации : учеб. пособие для студентов фармацевт. фак. высш. мед. школы. – Вып. 2 : Фармация Античности, Средневековья и раннего Нового времени / И. М. Раздорская, С. П. Щавелёв. – Курск : Курский гос. мед. ун-т, 2010. – 332 с.
16. Pollock, A. Ambulance services in London and Great Britain from 1860 until today: a glimpse of history gleaned mainly from the pages of contemporary journals / A. Pollock // Emergency medicine journal. – 2013. – Vol. 30, N 3. – P.218–222.–Doi:10.1136/emered-2011-200086.
17. Горелова, Л. Е. Высокая миссия фармацевта / Л. Е. Горелова // Русский международный журнал. – 2002. – № 6. – С. 317–319.
18. Рублевская, Е. И. К вопросу об организации медицинской службы в римской армии (эпоха принципата) / Е. И. Рублевская, С. В. Телпень // Современная научная мысль. – 2015. – № 4. – С. 4–12.
19. Гайкова, Л. В. Исторический путь архитектурного развития лечебных зданий и комплексов / Л. В. Гайкова, Н. С. Родина // Творчество и современность. – 2018. – № 1. – С. 18–34.
20. Шок, Н. П. Значение христианства для зарождения больничного дела в III веке / Н. П. Шок // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. – 2014. – № 1. – С. 7–15. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-hristianstva-dlya-zarozhdeniya-bolnichnogo-dela-v-iii-veke> (дата обращения: 03.09.2025).
21. Джарман, О. А. Статус врача в римском античном обществе / О. А. Джарман, Г. Л. Микирчиан // Медицина и организация здравоохранения. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 44–55.
22. Симонян, Р. З. История медицины: с древнейших дней до современности : учеб. пособие для студентов лечебных фак. образовательных орг. высш. образования / Р. З. Симонян. – Изд. 2-е, перереб. и доп. – Чебоксары : Среда, 2021. – 308 с.
23. Петрище, Т. Л. История медицины и фармации : курс лекций / Т. Л. Петрище ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Ви-

- тебский гос. мед. ун-т ; под ред. В. С. Глушанко. – 3-е изд. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 567 с.
24. Герасимова, А. В. Возможности медицины и образования в эпоху Средневековья / А. В. Герасимова, Е. Д. Никитина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 10. – С. 467.
25. Гравченко, Л. А. История фармации : учеб.-метод. пособие / Л. А. Гравченко, Л. Н. Геллер. – Иркутск : Иркутский гос. мед. ун-т, 2014. – 111 с.
26. Лучицкая, С. И. Крестовые походы. Идея и реальность / С. И. Лучицкая. – Санкт-Петербург : Наука, 2019. – 389 с.
27. Скорая медицинская помощь : национальное руководство / под ред. С. Ф. Багненко [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 888 с.
28. Дусенко, С. В. Средства размещения для паломников: история и современность / С. В. Дусенко, Е. В. Шунина // Современные проблемы сервиса и туризма. – 2009. – № 4. – С. 56–63.
29. Забзалюк, Д. Е. Становление орденового права в контексте анализа организационно-правовой структуры духовно-рыцарских орденов / Д. Е. Забзалюк // Юридическая наука. – 2013. – № 3. – С. 12–16.
30. Лебедев, А. А. Основные этапы формирования благотворительного института общин сестер милосердия на Западе и в России / А. А. Лебедев, А. А. Пронских // Христианское чтение. – 2020. – № 2. – С. 20–28.
31. Сушков, С. А. Пособие по общей хирургии для студентов 2–3 курса лечебного факультета : для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело». Ч. 1 / С. А. Сушков, Л. А. Фролов, Ю. С. Небылицин. – Витебск : Витебский гос. мед. ун-т, 2016. – 335 с.
32. «Душа вина»: история появления спирта // Фармацевтический вестник. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/dushavina-istorija-pojavlenija-spirta.html> (дата обращения: 19.02.2023).
33. Кугач, В. В. Японская фармация: традиции и современность / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Рецепт. – 2007. – № 3. – С. 15–22.
34. Лопатина, Н. Л. Уход за больными в средневековой Европе. Социокультурный аспект / Н. Л. Лопатина // Развитие и актуальные вопросы современной науки. – 2018. – № 4. – С. 128–132.
35. Сидоров, А. В. Краткая мировая история опиоидов / А. В. Сидоров, М. С. Коротаева // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. – 2018. – № 1. – С. 45–50.
36. Fahey, D. The self-inflating resuscitator – evolution of an idea / D. Fahey // St John History. – 2008–2009. – Vol. 8. – P. 36–42.
37. Никитина, Е. В. Об истории первого наркоза / Е. В. Никитина, И. М. Самсонова, А. Н. Кизименко // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 5–13. – DOI: 10.18484/2305-0047.2017.1.5.
38. Цвелев, Ю. В. К 500-летию со дня рождения. Амбруаз Парэ (Ambroise Paré, 1510–1590) / Ю. В. Цвелев, В. В. Остроменский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 3. – С. 122–128.
39. Андрюков, Б. Г. Не по найму, а по призыванию: подвиг милосердия длиною в жизнь / Б. Г. Андрюков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – № 1. – С. 61–66.
40. Heldring, B. Brief History of Maatschappij tot Redding van Drenkelingen (The Society to Rescue People from Drowning) / B. Heldring // Drowning : Prevention, Rescue, Treatment / ed. J. Bierens. – Berlin ; Heidelberg : Springer, 2014. – P. 3–6. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-04253-9_1 (date of access: 03.09.2025).
41. Venema, A. M. The role of bystanders during rescue and resuscitation of drowning victims / A. M. Venema, J. W. Groothoff, J. J. Bierens // Resuscitation. – 2010. – Vol. 81, N 4. – P. 434–439. – DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.01.005.
42. Nakao, H. A review of the history of the origin of triage from a disaster medicine perspective / H. Nakao, I. Ukai, J. Kotani // Acute medicine & surgery. – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 379–384. – DOI: 10.1002/ams2.293.
43. Иваненко, В. А. 250 лет со дня рождения Доминика Жана Ларрея – новатора военно-полевой хирургии / В. А. Иваненко // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 112–114.
44. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов / Н. А. Супонева, Д. А. Гришина, Д. А. Грозова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 49–62. – DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62.
45. Маркова, Е. А. Седация закисью азота на детском стоматологическом приеме / Е. А. Маркова // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sedatsiya-zakisyu-azota-na-detskom-stomatologicheskom-prieme> (дата обращения: 03.09.2025).
46. Цвелев, Ю. В. Сэр Джеймс Янг Симпсон (Simpson, 1811–1870) / Ю. В. Цвелев, А. С. Попов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ser-dzheyms-yang-simpson-simpson-1811-1870> (дата обращения: 23.08.2025).
47. Скларова, Е. К. Флоренс Найтингейл и лорд Герберт в годы Крымской войны / Е. К. Скларова, Д. О. Переверзева, О. Н. Камалова // Медики – герои войн и локальных конфликтов : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ростов-на-Дону, 27–28 апр. 2017 г. – Ростов-на-Дону : Ростовский гос. мед. ун-т, 2017. – С. 163–167.

48. Меараго, Ш. Л. Использование железнодорожного транспорта для эвакуации пострадавших в ЧС/Ш. Л. Меараго // Символ науки: международный научный журнал. – 2016. – № 2/3. – С. 162–166.
49. Pearn, J. Surgeon-Major Peter Shepherd and his 'Little Black Book' / J. Pearn // St John History. – 2013. – Vol. 13. – P. 22–27.
50. Бюньон, Ф. Красный Крест, Красный Полумесяц, Красный Кристалл / Ф. Бюньон // Москва : Междунар. комитет Красного Креста, 2009. – 100 с.
51. Эмблемы в медицине как культурная эстафета, принятая от прошлых поколений / Д. С. Мизинов, В. Г. Субботина, Н. В. Сушкова, Ю. Ю. Крюков // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 2. – С. 5.
52. Рытиков, А. А. Сестринские общины в первую мировую войну в воспоминаниях сестёр милосердия / А. А. Рытиков, Н. А. Марковский // История. Общество. Политика. – 2022. – № 2. – С. 31–37.
53. Jonathan Letterman. MD: The Surgeon-Soldier & His Reform of Battlefield Medicine / H. Witmer, M. J. Pucci, C. J. Yeo, S. W. Cowan // The American surgeon. – 2018. – Vol. 84, N 2. – P. e53–e55.
54. Применение психоактивных веществ в боевых условиях армиями зарубежных стран / И. Б. Ушаков, В. К. Шамрей, В. А. Башарин [и др.] // Экология человека. – 2023. – № 9. – С. 659–669. – DOI: 10.17816/humeco601826.
55. Кириленко, Н. Становление фарминдустрии: с чего всё начиналось / Наталия Кириленко // thePharmaMedia : [первый независимый фармацевтический бизнес-портал]. – URL: <https://thepharma.media/publications/articles/21646-stanovlenie-farm-industrii-s-chego-vsjo-nachinalos> (дата обращения: 01.09.2023).
56. Janssen, D. F. The St. Louis Electric Ambulance Car (1893-1895) / D. F. Janssen // The Journal of emergency medicine. – 2021. – Vol. 61, N 4. – P. 433–436. – DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.07.010.
57. Patient Transport - E-Book: Principles and Practice / Air & Surface Transport Nurses Associati. – 2017. – 654 p.
58. Современные проблемы науки и образования : [сетевое научное издание]. – 2020. – №3. – DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.29706>. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29706> (дата обращения: 23.08.2025).
59. Harris, G. Membership in the Order's grades: An historical perspective / G. Harris // St John History. – 2013. – Vol. 13. – P. 16–21.
60. Шарипов, А. М. Проблемы современной догоспитальной помощи и медицины катастроф / А. М. Шарипов, З. Ф. Сафаров // Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. – № 2. – С. 91–95.
61. Власова, А. Московской скорой 100 лет / А. Власова // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 5. – С. 61–63.
62. Fahey, D. Friedrich von Esmarch. His contributions to pre-hospital care and airway management / D. Fahey // St John History. – 2013. – Vol. 13. – P. 2–7.
63. Fahey, D. Eponymous stretchers. Stretchers named after their inventors / D. Fahey // St John History. – 2014–2015. – Vol. 15. – P. 13–19.
64. Никитин, Е. А. Использование судов медицинского назначения для оказания помощи на море / Е. А. Никитин, И. П. Миннуллин // Скорая медицинская помощь. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 74–76.
65. Валиев, Э. Ю. Роль медицинской эвакуации авиационным транспортом пострадавших, требующих оказания экстренной помощи, в условиях мирного, военного времени и чрезвычайных ситуаций / Э. Ю. Валиев, Н. Х. Фозилов, Д. М. Абдусаматов // Вестник экстренной медицины. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 88–93. – DOI: 10.54185/TBEM/vol15_iss2/a15.
66. Obituary. Reginald Harrison, F.R.C.S.ENG // British medical journal. – 1908. – Vol. 1. – P. 601. – DOI: 10.1136/bmj.1.2462.601 (date of access: 23.08.2025).
67. Haller, J. S. The Ambulance: A History (review) / J. S. Haller // Journal of the History of Medicine and Allied Sciences. – 2009. – Vol. 64, N 3. – P. 392–394. – DOI: 10.1093/jhmas/jrn081.
68. Рагозинская, В. Г. Ранняя история нейропсихологии / В. Г. Рагозинская // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2017. – № 1. – С. 77–94.
69. Рзаева, Е. Р. Первая мировая война: история первого конфликта общемирового масштаба / Е. Р. Рзаева // Modern Science. – 2019. – № 6–2. – С. 136–139.
70. Вилижинская, К. А. Достижения медицины в годы Первой мировой войны / К. А. Вилижинская, Э. Исакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 548.
71. Мишина, Н. А. Авиамедицинская эвакуация пострадавших для оказания экстренной медицинской помощи (обзор литературы) / Н. А. Мишина // ЦЭМПИНФОРМ. – 2011. – № 1. – С. 11–15.
72. Владзимирский, А. В. Телемедицина / А. В. Владзимирский. – Донецк : Цифровая типография, 2011. – 437 с.
73. Pantti, M. K. 'Not an act of God': anger and citizenship in press coverage of British man-made disasters / M. K. Pantti, K. Wahl-Jorgensen // Media, Culture & Society. – 2011. – Vol. 33, N 1. – P. 105–122. – DOI: 10.1177/0163443710385503 (date of access: 23.08.2025).
74. Barr, J. A National Medical Response to Crisis - The Legacy of World War II / J. Barr, S. H. Podolsky // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, N 7. – P. 613–615. – DOI: 10.1056/NEJMp2008512.

75. Mitchell, G. W. A brief history of triage / G. W. Mitchell // Disaster medicine and public health preparedness. – 2008. – Vol. 2, suppl. 1. – P. 4–7. – DOI: 10.1097/DMP.0b013e3181844d43.

76. Программно-технический комплекс по управлению силами и средствами при ликвидации последствий дорожно-транспортных происшествий с учетом перехода на единый номер вызова экстренных оперативных служб «112» / С. В. Агеев, О. В. Денисов, А. С. Хайновский, В. Н. Кудрявцев // Технологии гражданской безопасности. – 2009. – Т. 6, № 3/4. – С. 195–200.

77. Cordi, H. P. EMS Federal Regulations / H. P. Cordi, S. Goldstein // StatPearls. – 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551651/> (date of access: 20.06.2023).

78. Брутян, М. М. Исследование истории и опыта применения санитарной авиации в Соединенных Штатах Америки / М. М. Брутян // Вестник евразийской науки. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 1–17. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-hristianstva-dlya-zarozhdeniya-bolnichnogo-dela-v-iii-veke> (дата обращения: 23.08.2025).

79. Musick, E. The 1992 London Ambulance Service Computer Aided Dispatch System Failure / E. Musick // Formal Methods. – 2006. – URL: <https://erichmusick.com/pdf/writings/technology/1992-london-ambulance-cad-failure.pdf> (date of access: 20.06.2023).

80. Демьянова, О. В. Зарубежный и отечественный опыт организации и стандартизации скорой медицинской помощи / О. В. Демьянова, П. П. Липачева, М. Р. Шаехов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2019. – № 5/6. – С. 35–44. – DOI: 10.26347/1607-2502201905-06035-044.

81. David, E. RA Cowley, the «Golden Hour», the «Momentary Pause», and the «Third Space» / E. David, M. D. Clark // The American Surgeon. – 2017. – Vol. 83, N 12. – С. 1401–1406. – DOI: 10.1177/000313481708301226 (date of access: 20.06.2023).

82. Рыков, М. Ю. Эволюция венозного доступа: все еще в круге первом? / М. Ю. Рыков, В. Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2014. – № 2. – С. 5–10.

83. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее / Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, А. И. Робертус [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 6. – С. 86–101. – DOI: 10.14341/probl13251.

84. Эльяшевич, Е. Г. Некоторые важнейшие открытия в фармации новейшего времени / Е. Г. Эльяшевич, В. В. Кугач // Вестник фармации. – 2008. – № 3. – С. 112–114.

85. Ибраимова, Э. Б. Актуальность подготовки населения навыкам оказания само- и взаимопомощи в чрезвычайных и кризисных ситуациях / Э. Б. Ибраимова, С. Ш. Тойматов // Медицина Кыргызстана. – 2013. – № 8. – С. 5–7.

REFERENCES

1. Zakurdaeva Alu; Rossiiskii universitet druzhby narodov. Management of first aid activities: administrative and legal aspects: avtoref dis ... kand iur nauk : 12.00.14. Moskva, RF; 2015. 28 s. (In Russ.)

2. Barsukova IM; Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniia. Organizational and financial-economic mechanisms for improving emergency medical care in the new economic conditions: avtoref dis ... d-ra med nauk : 14.02.03. Sankt-Peterburg, RF; 2017. 48 s. (In Russ.)

3. Teplov VM; Vserossiiskii tsentr ekstremnoi i radiatsionnoi meditsiny imeni A. M. Nikiforova. The concept of a three-tier system for providing emergency medical care in a constituent entity of the Russian Federation in the mode of everyday activities and in emergency situations of a biological and social nature: avtoref dis ... d-ra med nauk : 05.26.02 ; 14.02.03. Sankt-Peterburg, RF; 2022. 50 s. (In Russ.)

4. Kapliev AA. The development of the emergency medical service in Belarus (1919–1939). Minsk, RB: Belaruskaiia navuka; 2019. 329 s. (In Russ.)

5. Alekhina NA, Bekhorashvili N, Riazhenov VV, Tarasov VV, Raisian MG. Pharmaceutical provision in emergency situations: current aspects. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal. 2025;(3):1–7. doi: 10.60797/IRJ.2025.153.13. (In Russ.)

6. Popandopulo KI, Avakimian VA, Avakimian SV, Zorik VV, Zaitsev LL, sostaviteli. A brief history of the development of surgery: uchebmetod posobie dlia studentov starshikh kursov med vuza. Krasnodar, RB: Kubanskii gos med un-t; 2021. 104 s. (In Russ.)

7. Bashurov ZK. Treatment of fractures in Ancient Egypt. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012;(4):120–5. (In Russ.)

8. Guzev KS. Pharmacy of Ancient Egypt. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2017;(3):184–9. (In Russ.)

9. Johnston-Saint P. An outline of the history of medicine in India. Journal of the Royal Society of Arts. 1929;77(3999):843–70

10. Subotialov MA, Sorokina TS, Druzhinin VIu. Sushruta's contribution to the development of medical education. Sibirskii pedagogicheskii zhurnal. 2014;(1):157–9. (In Russ.)

11. Subotialov MA, Sorokina TS, Druzhinin VIu. Stages of development of Ayurvedic medicine. Problemy sotsial'noi gigieny, zdavookhraneniia i istorii meditsiny. 2013;(2):57–60. (In Russ.)

12. Mironov VI, Frolov AP, Gileva II. The Theory of Wounds: History, Development, and Prospects (Part I). Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2010;(4):118–22. (In Russ.)

13. Shabunin ES, Kuhach VV. The Role of

- Military Medicine in the Creation of an Emergency Medical Service: International Experience. V: Chukanov AN, redactor. Voennaia meditsina. Istoriia i sovremennost' [CD-ROM]. Materialy Resp nauch-metod konf; 2023 Mart 30; Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2023. s. 62. (In Russ.)
14. Emel'ianov SA. History of Pharmacy: ucheb posobie. Muzyra IuA, redaktor. Tomsk, RF: Sibirskii gos med un-t; 2013. 124 s. (In Russ.)
15. Razdorskaiia IM, Shchhavelev SP. Essays on the history of pharmacy: ucheb posobie dlia studentov farmatsevt fak vyssh med shkoly. Vyp. 2 : Farmatsiia Antichnosti, Srednevekov'ia i ranego Novogo vremeni. Kursk, RF: Kurskii gos med un-t; 2010. 332 s. (In Russ.)
16. Pollock A. Ambulance services in London and Great Britain from 1860 until today: a glimpse of history gleaned mainly from the pages of contemporary journals. Emerg Med J. 2013;30(3):218–22. doi: 10.1136/emermed-2011-200086
17. Gorelova LE. The pharmacist's high mission. Russkii mezhdunarodnyi zhurnal. 2002;(6):317–9. (In Russ.)
18. Rublevskaia EI, Telepen' SV. On the organization of medical service in the Roman army (Principate era). Sovremennaiia nauchnaia mysl'. 2015;(4):4–12. (In Russ.)
19. Gaikova LV, Rodina NS. The historical path of architectural development of medical buildings and complexes. Tvorchestvo i sovremennost'. 2018;(1):18–34. (In Russ.)
20. Shok NP. The Role of Christianity in the Development of Hospitals in the 3rd Century. Uchenye zapiski. Elektronnyi nauchnyi zhurnal Kurskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014;(1):7–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-hristianstva-dlya-zarozhdeniia-bolnichnogo-dela-v-iii-veke> (data obrashcheniia 03.09.2025). (In Russ.)
21. Dzharman OA, Mikirtichan GL. The status of a physician in ancient Roman society. Meditsina i organizatsiia zdravookhraneniia. 2018;3(2):44–55. (In Russ.)
22. Simonian RZ. History of Medicine: From Ancient Times to the Present: ucheb posobie dlia studentov leчебnykh fak obrazovatel'nykh org vyssh obrazovaniia. Izd 2-e, perereb i dop. Cherboksary, RF: Sreda; 2021. 308 c. (In Russ.)
23. Petrishche TL; Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. History of medicine and pharmacy: kurs lektsii. Glushanko VS, redaktor. 3-e izd. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 567 s. (In Russ.)
24. Gerasimova AV, Nikitina ED. Possibilities of medicine and education in the Middle Ages. Biulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2019;9(10):467. (In Russ.)
25. Gravchenko LA, Geller LN. History of Pharmacy : ucheb.-metod posobie. Irkutsk, RF: Irkutskii gos med un-t; 2014. 111 s. (In Russ.)
26. Luchitskaia SI. The Crusades: Idea and Reality. Sankt-Peterburg, RF: Nauka; 2019. 389 s. (In Russ.)
27. Bagnenko SF, Khubutiia MSh, Miroshnichenko AG, Minnullin IP, redaktory. Emergency medical care: natsional'noe rukovodstvo. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2015. 888 s. (In Russ.)
28. Dusenko SV, Shumina EV. Pilgrim Accommodation: History and Present. Sovremennye problemy servisa i turizma. 2009;(4):56–63. (In Russ.)
29. Zabzaliuk DE. The formation of order law in the context of the analysis of the organizational and legal structure of spiritual and knightly orders. Iuridicheskaiia nauka. 2013;(3):12–6. (In Russ.)
30. Lebedev AA, Pronskikh AA. The main stages of the formation of the charitable institution of communities of sisters of mercy in the West and in Russia. Khristianskoe chtenie. 2020;(2):20–8. (In Russ.)
31. Sushkov SA, Frolov LA, Nebylitsin IuS. A manual on general surgery for 2nd-3rd year students of the Faculty of Medicine: dlia studentov uchrezhdenii vyssh. obrazovaniia, obuchaiushchikhsia po spetsial'nosti 1-79 01 01 «Lechebnoe delo». Ch. 1. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2016. 335 s. (In Russ.)
32. "The Soul of Wine": The History of Alcohol. Farmatsevticheskii vestnik. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/dusha-vina-istorija-pojavlenija-spirita.html> (data obrashcheniia: 19.02.2023). (In Russ.)
33. Kuhach VV, Tarasova EN. Japanese Pharmacy: Tradition and Modernity. Retsept. 2007;(3):15–22. (In Russ.)
34. Lopatina NL. Nursing in Medieval Europe: A Sociocultural Perspective. Razvitiie i aktual'nye voprosy sovremennoi nauki. 2018;(4):128–32. (In Russ.)
35. Sidorov AV, Korotaeva MS. A Brief Global History of Opioids. Pallium: palliativnaia i khospisnaia pomoshch'. 2018;(1):45–50. (In Russ.)
36. Fahey D. The self-inflating resuscitator – evolution of an idea. St John History. 2008–2009;8:36–42
37. Nikitina EV, Samsonova IM, Kizimenko AN. About the history of the first anesthesia. Novosti khirurgii. 2017;25(1):5–13. doi: 10.18484/2305-0047.2017.1.5. (In Russ.)
38. Tselev IuV, Ostromenskii VV. On the 500th anniversary of the birth of Ambroise Paré (1510–1590). Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2010;59(3):122–8. (In Russ.)
39. Andriukov BG. Not by hire, but by calling: a lifelong feat of mercy. Zdorov'e. Meditsinskaiia ekologiia. Nauka. 2016;(1):61–6. (In Russ.)
40. Heldring B. Brief History of Maatschappij tot Redding van Drenkelingen (The Society to Rescue People from Drowning). In: Bierens J, editor. Drowning : Prevention, Rescue, Treat-

- ment. Berlin, Germany: Springer; 2014. p. 3–6. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-04253-9_1 (date of access: 03.09.2025)
41. Venema AM, Groothoff JW, Bierens JJ. The role of bystanders during rescue and resuscitation of drowning victims. *Resuscitation*. 2010;81(4):434–9. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.01.005
42. Nakao H, Ukai I, Kotani J. A review of the history of the origin of triage from a disaster medicine perspective. *Acute Med Surg*. 2017;4(4):379–84. doi: 10.1002/ams2.293
43. Ivanenko VA. 250 years since the birth of Dominique Jean Larrey, a pioneer of military surgery. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti*. 2016;2(4):112–4. (In Russ.)
44. Suponeva NA, Grishina DA, Grozova DA, Belova NV, Ginzberg MA, Rizvanova AS, i dr. Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication ("laughing gas") in nightclub goers. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2020;10(3):49–62. doi: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62. (In Russ.)
45. Markova EA. Nitrous oxide sedation for pediatric dental appointments. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2018;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sedatsiya-zakisyu-azota-nadetskomo-stomatologicheskomprieme> (data obrashcheniia: 03.09.2025). (In Russ.)
46. Tsvelev IuV, Popov AS. Sir James Young Simpson (1811–1870). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ser-dzheyms-yang-simpson-simpson-1811-1870> (data obrashcheniia: 23.08.2025). (In Russ.)
47. Skliarova EK, Pereverzeva DO, Kamalova ON. Florence Nightingale and Lord Herbert during the Crimean War. V: *Mediki – geroi voin i lokal'nykh konfliktov. Materialy Vseros nauchprakt konf s mezhdunar uchastiem*; 2017 Apr 27–28; Rostov-na-Donu. Rostov-na-Donu, RF: Rostovskii gos med un-t; 2017. s. 163–7. (In Russ.)
48. Mearago ShL. Use of rail transport for the evacuation of victims in emergency situations. *Simvol nauki: mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal*. 2016;(2–3):162–6. (In Russ.)
49. Pearn J. Surgeon-Major Peter Shepherd and his 'Little Black Book'. *St John History*. 2013;13:22–7
50. Biun'on F. Red Cross, Red Crescent, Red Crystal. Moskva, RF: Mezhdunar komitet Krasnogo Kresta; 2009. 100 s. (In Russ.)
51. Mizinov DS, Subbotina VG, Sushkova NV, Kriukov IuIu. Emblems in medicine as a cultural relay passed down from past generations. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2018;(2):5. (In Russ.)
52. Rytikov AA, Markovskii NA. Sisterhoods during the First World War in the Memories of the Sisters of Mercy. *Istoriia. Obshchestvo. Politika*. 2022;(2):31–7. (In Russ.)
53. Witmer H, Pucci MJ, Yeo CJ, Cowan SW. Jonathan Letterman. MD: The Surgeon-Soldier & His Reform of Battlefield Medicine. *Am Surg*. 2018;84(2):e53–e55
54. Ushakov IB, Shamrei VK, Basharin VA, Kolchev AI, Shpilenia LS, Khovpachev AA. The use of psychoactive substances in combat conditions by the armies of foreign countries. *Ekologiya cheloveka*. 2023;(9):659–69. doi: 10.17816/humeco601826. (In Russ.)
55. Kirilenko N. The emergence of the pharmaceutical industry: where it all began. thePharmaMedia: [pervyi nezavisimyi farmatsevticheskii biznes-portal]. URL: <https://thepharma.media/publications/articles/21646-stanovlenie-farm-industrii-s-chego-vsjo-nachinalos> (data obrashcheniia: 01.09.2023). (In Russ.)
56. Janssen DF. The St. Louis Electric Ambulance Car (1893-1895). *J Emerg Med*. 2021;61(4):433–6. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.010
57. Air & Surface Transport Nurses Associati. *Patient Transport - E-Book: Principles and Practice*. 2017. 654 p
58. Modern problems of science and education: [setevoe nauchnoe izdanie]. 2020;(3). doi: 10.17513/spno.29706. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29706> (data obrashcheniia: 23.08.2025)
59. Harris G. Membership in the Order's grades: An historical perspective. *St John History*. 2013;13:16–21
60. Sharipov AM, Safarov ZF. Problems of modern prehospital care and disaster medicine. *Vestnik natsional'nogo detskogo meditsinskogo tsentra*. 2022;(2):91–5. (In Russ.)
61. Vlasova A. Moscow ambulance service is 100 years old. *Klinicheskaia gerontologiya*. 2008;14(5):61–3. (In Russ.)
62. Fahey D. Friedrich von Esmarch. His contributions to pre-hospital care and airway management. *St John History*. 2013;13:2–7
63. Fahey D. Eponymous stretchers. Stretchers named after their inventors. *St John History*. 2014–2015;15:13–9
64. Nikitin EA, Minnullin IP. Use of medical ships to provide assistance at sea. *Skoraia meditsinskaia pomoshch'*. 2001;2(2):74–6. (In Russ.)
65. Valiev EYu, Fozilov NK, Abdusamatov DM. The role of medical evacuation by air transport of victims requiring emergency assistance in peacetime, wartime and emergency situations. *Vestnik ekstremnoi meditsiny*. 2022;15(2):88–93. doi: 10.54185/TBEM/vol15_iss2/a15
66. Obituary. Reginald Harrison, F.R.C.S.ENG. *Br Med J*. 1908;1:601. doi: 10.1136/bmj.1.2462.601 (date of access: 23.08.2025)
67. Haller JS. The Ambulance: A History (review). *J Hist Med Allied Sci*. 2009;64(3):392–4. doi: 10.1093/jhmas/jrn081
68. Ragozinskaia VG. Early history of neuropsychology. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Ural'skii region*. 2017;(1):77–94. (In Russ.)
69. Rzaeva ER. World War I: A History of the

First Global Conflict. Modern Science. 2019;(6-2):136-9. (In Russ.)

70. Vilzhinskaya KA, Isakova E. Medical advances during World War I. Biulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2016;6(5):548. (In Russ.)

71. Mishina NA. Aeromedical evacuation of victims for emergency medical care (literature review). TsEMPINFORM. 2011;(1):11-5. (In Russ.)

72. Vladzimirskii AV. Telemedicine. Donetsk: Tsifrovaia tipografiia; 2011. 437 s. (In Russ.)

73. Pantti MK, Wahl-Jorgensen K. 'Not an act of God': anger and citizenship in press coverage of British man-made disasters. Media, Culture & Society. 2011;33(1):105-22. doi: 10.1177/0163443710385503 (date of access: 23.08.2025)

74. Barr J, Podolsky SH. A National Medical Response to Crisis - The Legacy of World War II. N Engl J Med. 2020;383(7):613-5. doi: 10.1056/NEJMp2008512

75. Mitchell GW. A brief history of triage. Disaster Med Public Health Prep. 2008;2 Suppl 1:4-7. doi: 10.1097/DMP.0b013e3181844d43

76. Ageev SV, Denisov OV, Khainovskii AS, Kudriavtsev VN. A software and hardware complex for managing forces and resources in the aftermath of road accidents, taking into account the transition to a single emergency services number "112". Tekhnologii grazhdanskoi bezopasnosti. 2009;6(3-4):195-200. (In Russ.)

77. Cordi HP, Goldstein S. EMS Federal Regulations. StatPearls. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551651/> (date of access: 20.06.2023)

78. Brutian MM. A study of the history and experience of air ambulance service in the United States of America. Vestnik evraziiskoi nauki. 2020;12(4):1-17. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-hristianstva-dlya-zarozhdeniya-bolnichnogo-dela-v-iii-veke> (data obrashcheniia: 23.08.2025) (In Russ.)

79. Musick E. The 1992 London Ambulance

Service Computer Aided Dispatch System Failure. Formal Methods. 2006. URL: <https://erich-musick.com/pdf/writings/technology/1992-london-ambulance-cad-failure.pdf> (date of access: 20.06.2023)

80. Dem'ianova OV, Lipacheva PP, Shaekhov MR. Foreign and domestic experience in organizing and standardizing emergency medical care. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2019;(5-6):35-44. doi: 10.26347/1607-2502201905-06035-044. (In Russ.)

81. David E, Clark MD. R A Cowley, the «Golden Hour», the «Momentary Pause», and the «Third Space». Am Surg. 2017;83(12):1401-6. doi: 10.1177/000313481708301226 (date of access: 20.06.2023)

82. Rykov Mlu, Poliakov VG. Evolution of venous access: still in the first circle? Onkopediatriia. 2014;(2):5-10. (In Russ.)

83. Kurkin DV, Bakulin DA, Robertus AI, Kolosov IuA, Krysanov IS, Morkovin EI, i dr. The Evolution of Insulin Therapy: Past, Present, Future. Problemy endokrinologii. 2023;69(6):86-101. doi: 10.14341/probl13251. (In Russ.)

84. El'iashevich EG, Kuhach VV. Some of the most important discoveries in modern pharmacy. Vestnik farmatsii. 2008;(3):112-4. (In Russ.)

85. Ibraimova EB, Toimatov SSh. The relevance of training the population in self- and mutual assistance skills in emergency and crisis situations. Meditsina Kyrgyzstana. 2013;(8):5-7. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
деканат фармацевтического факультета,
тел. + 375 29 7115486, +375 44 7152588,
e-mail: vkuhach@mail.ru,
Кухач В. В.

Поступила 15.09.2025 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:

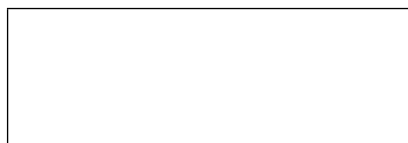


Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

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-З «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 3 (109), 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: 30.09.2025 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 13,25
Уч.-изд. л. 12,32. Тираж 100. Заказ № 885.
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

