ISSN 2074-9457

№2 (112)
2026

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), Дергачева Ж.М., Дорофеева Т.А., Егорова С.Н. (Казань), Ершик О.А. (Минск), Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатьева Е.В. (секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного редактора), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С., Куркин В.А. (Самара), Лукашов Р.И. (Минск), 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. (***главный редактор***), Хуткина Г.А., Царенков В.М. (Минск), Чуканов А.Н., Шульмин А.В., Щупакова А.Н. (зам. главного редактора).

Редакционный совет:

Боковикова Т.Н. (Москва), Борисеевич Е.С., Бурак И.И., Гапанович В.Н. (Минск), Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С., Гурина Н.С. (Минск), Дубовик Б.В. (Минск), Жебентяев А.И., Зарецкая Т.А. (Гродно), Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск), Краснюк И.И. (Москва), Крикова А.В. (Смоленск), Лавник Е.Б. (Минск), Ламан Н.А. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск), Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А. (Гомель), Сечко О.Г. (Минск), Сосонкина В.Ф. (Минск), Тернинко И.И. (Санкт-Петербург), 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

С. Э. Ржеусский, А. Г. Ржеусская, М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина
СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (2010–2025 ГГ.) …… 4

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Г. Н. Бузук
ФАЗОВО-ГИДРОФИЗИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ И РЕАЛЬНОЙ ТРОФНОСТИ ПОЧВ …… 15

Г. Н. Бузук
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЧВ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ ГИДРОФИЗИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ …… 27

Г. И. Горбацевич, Н. С. Гурина
ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКСТРАКТОВ FOMES FOMENTARIUS (L.) FR. …… 39

Г. Н. Бузук, О. А. Ёршик
НЕЛИНЕЙНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ НАКОПЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ОТ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИСТА ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI (L.) SPRENG. …… 50

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Н. И. Михайлова, Р. И. Лукашов
ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА …… 62

Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок, Н. В. Богданова, Е. Н. Маргун, Н. А. Жуковская, С. Г. Стёпин, А. Л. Пушкарчук, Д. В. Ермак, С. А. Кутень
СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ СЕМЕЙСТВА ЛАНТАНОИДОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ …… 74

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Л. И. Покачайло
ГРАНДОПАМ И ГРАНДАКСИН®: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ НАТОЩАК …… 84

ОБЗОРЫ

А. Т. Полотов, Н. Д. Суюнов
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ …… 92

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 339.13:615.1/.3(476) DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.4

С. Э. Ржеусский, А. Г. Ржеусская, М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (2010–2025 гг.)

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

Целью работы было проведение комплексного анализа фармацевтического рынка Республики Беларусь за 2010–2025 гг. Использовали статистические данные и вторичную информацию, предоставленную компанией Medmarket, Государственным реестром лекарственных средств, Национальным статистическим комитетом Республики Беларусь.

В статье представлены тенденции фармацевтического рынка по количеству и стране производства лекарственных препаратов в натуральном и денежном выражении, средней цене упаковки, их потреблении на душу населения с учетом актуальной численности населения государства. Изучен импорт лекарственных препаратов по странам производства и фармакотерапевтическим группам.

На основе изученной информации показано, что за последние полтора десятилетия Беларусь существенно продвинулась в политике импортозамещения: 68% всех упаковок лекарственных препаратов, продающихся в стране, приходится на долю местных производителей. Тем не менее, в сфере инновационных препаратов сохраняется импортозависимость. Учитывая современные геополитические вызовы, особую значимость приобретают дальнейшее снижение зависимости от внешних поставок и углубление локализации фармацевтического производства.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, лекарственный препарат, динамика рынка, фармацевтическое производство, цена, объем продаж, инновационный лекарственный препарат, диверсификация.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное обеспечение населения – неотъемлемая часть функционирования системы здравоохранения в любом государстве, а фармацевтический рынок выступает главным механизмом доведения лекарственных препаратов (ЛП) до потребителя. Для Республики Беларусь (РБ), характеризующейся социально ориентированной системой охраны здоровья, приоритетное значение приобретают вопросы доступности, качества и безопасности лекарственной помощи. На протяжении последних двух десятилетий белорусский рынок ЛП претерпевал существенные трансформации под воздействием внутренних факторов (изменения нормативно-правового регулирования, развитие локального производства, демографические процессы) и внешних вызовов (глобализационные процессы, санкционные ограничения, пандемия коронавирусной инфекции, перестройка логистических цепочек) [1–3].

Наряду с заметными успехами в укреплении отечественной фармацевтической промышленности по-прежнему высокой остается импортная зависимость – особенно в отношении дорогостоящих и инновационных препаратов [1, 4]. Вместе с тем такие параметры, как структурная организация рынка, ценовая динамика, пропорции между отечественными и зарубежными ЛП до настоящего времени недостаточно изучены в долгосрочном ретроспективном разрезе.

Целью данной работы является структурно-динамический анализ фармацевтического рынка РБ за 2010–2025 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено путем анализа и сравнения вторичной маркетинговой информации, которую получали из базы данных Medmarket [5]. Выбирали и анализировали сведения о реализации ЛП на белорусском фармацевтическом рынке за период с 2010 по 2025 г. Другие группы товаров аптечного ассортимента в исследовании не учитывали. Считали, что ЛП присутствовал на рынке, если в исследуемом периоде была реализована хотя бы одна его упаковка. Объем рынка в денежном выражении считали по оптовым ценам в долларах США.

В качестве источника информации о ЛП белорусского производства использовали Государственный реестр лекарственных средств, размещенный на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [6]. Данные о численности населения РБ брали на сайте Национального статистического комитета РБ [7].

В работе применяли следующие методы исследования: анализ, синтез, группировку, сравнение, контент-анализ, ABC-анализ, индекс концентрации CRn, индекс Герфиндаля-Гиршмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фармацевтическом рынке РБ в 2025 году присутствовало 3444 наименования ЛП, из которых 2063 – иностранного, 1381 – отечественного производства. Из них 724 представляли собой оригинальные ЛП, 30 – инновационные, 18 – были зарегистрированы как биоаналоги. 2309 ЛП отпускались по рецептам врача. Производством ЛП в РБ занимались 33 предприятия.

Фармацевтический рынок РБ представляет собой динамически развивающуюся систему. В 2025 году его объем в денежном выражении составил почти 1,35 млрд долларов США (USD) [5]. Этот показатель по сравнению с 2010 годом вырос в 2,06 раза. Рынок характеризуется значительной динамикой, однако хорошо заметен общий тренд на его рост (рисунок 1).

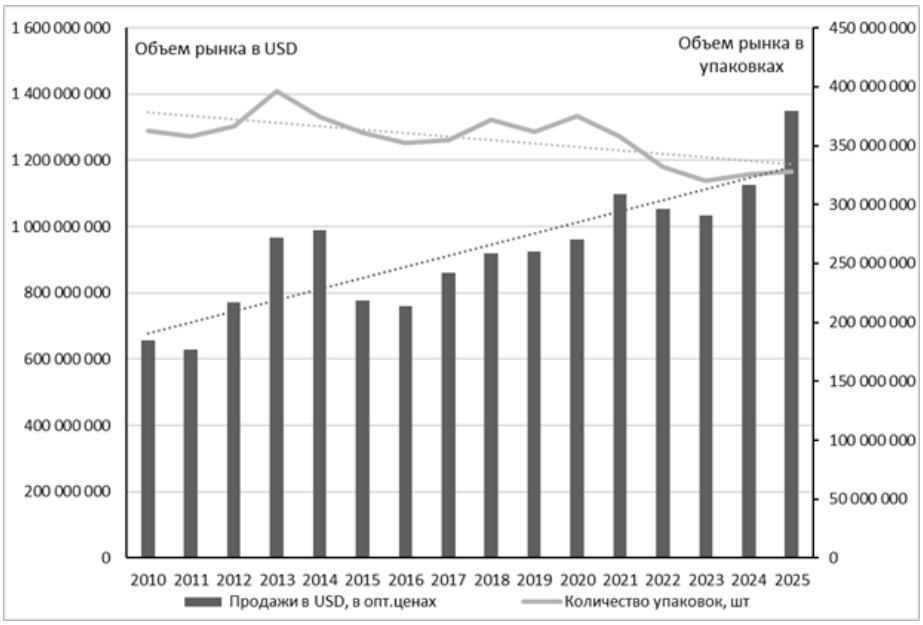


Рисунок 1. – Рынок ЛП РБ за 2010–2025 годы

В натуральном выражении рынок в 2025 году составил 328 млн упаковок, что на 9,4% меньше, чем в 2010 году. До 2020 года его объем колебался в районе 352–396 млн, но несмотря на разнонаправленные движения оставался в целом стабильным. В 2021–2023 годах наблюдался значительный спад до 320 млн упаковок, который сопровождался также уменьшением объема рынка в денежном выражении. С 2024 года наблюдается рост по обоим показателям, однако рост в денежном выражении значительно превосходит рост в натуральном, что объясняется увеличением средней цены за упаковку (рисунок 2).

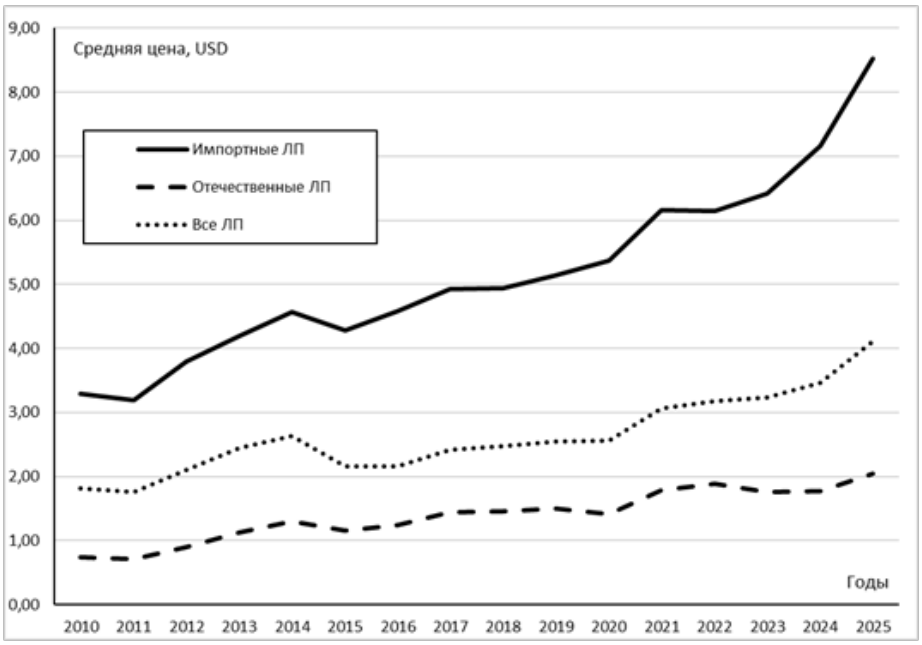


Рисунок 2. – Динамика цен ЛП отечественного и импортного производства за 2010–2025 годы

Установлено, что в 2025 году средняя цена за 1 упаковку ЛП составила 4,11 USD. При этом наблюдается значительная разница между ценами на отечественные и импортные ЛП. В разные годы эта разница составляла от 3,2 до 4,4 раза, а в 2025 году определялась как 4,2.

Рынок, на котором наблюдается рост объема в денежном выражении при стабильности натуральных показателей, можно назвать инфляционным, и, без сомнения, данные процессы происходят, однако использовать этот термин для описания фармацевтического рынка РБ было бы неправильно, поскольку рост его объема объясняется не только удорожанием присутствующих на фармацевтическом рынке ЛП, но и выходом новых дорогостоящих ЛП. Так, в 2025 году на фармацевтический рынок РБ вышли итальянские глазные капли Оксервейт (14,562 USD), итальянский концентрат для приготовления раствора для инфузий Карзиба (11,062 USD), французский концентрат для приготовления раствора для инфузий Канума (6,135 USD) и еще 8 ЛП производства США, Японии, Индии, Италии, Кореи, России и Австралии (всего 11 наименований со средней ценой выше 1000 USD). Среди новых отечественных ЛП самым дорогостоящим является Эберпрот-П, производства РУП «Белмедпрепараты», порошок для приготовления раствора для инъекций (737 USD, 35-е место среди самых дорогих ЛП).

Анализ показал, что в 2025 году средние цены на импортные ЛП выросли на 18,9% относительно 2024 года, в то время как отечественные ЛП подорожали на 15,0%. При этом непосредственный вклад инфляции составил лишь 11,6% и 9,5% соответственно. Остальной прирост цен обусловлен появлением на рынке новых, более дорогих ЛП. Следовательно, основным драйвером увеличения средней цены является выход новых ЛП в высоком ценовом сегменте.

Более корректным показателем по сравнению с объемом рынка для описания лекарственной обеспеченности населения является среднее количество упаковок ЛП на 1 человека. Установлено, что данный показатель в денежном выражении с 2010 года по 2025 вырос с 69,1 до 148,2 USD. В натуральном выражении лекарственное обеспечение сократилось с 38,1 уп/человека до 35,6 уп/человека. Таким образом, падение объема рынка в натуральном выражении на 9,4% сопровождалось сокращением потребления ЛП на 1 человека всего на 6,6%. С одной стороны, это уменьшение связано с ростом цен, с другой, с выходом на фармацевтический рынок более эффективных ЛП и общей тенденцией на увеличение доз в одной упаковке.

В таблице 1 показано разделение ЛП отечественного и импортного производства по ценам.

Установлено, что основная доля отечественных и импортных ЛП имеет цену от 1 до 5 USD. Всего 11,0% отечественных ЛП стоят более 10 USD. Доля импортных ЛП с ценой более 10 USD значительно превосходит количество отечественных ЛП этого же ценового диапазона. Фармацевтическая промышленность РБ концентрируется больше на ЛП низкого и среднего ценового диапазона, дорогостоящие позиции в страну ввозят из-за рубежа.

Таблица 1. – Группировка ЛП отечественного и импортного производства в зависимости от оптовой цены

	Отечественные ЛП	Импортные ЛП
Средняя цена, USD	2,04	8,52
Мин и макс цена, USD	0,16–778,04	0,09–14 767,78
Менее 1 USD, %	15,8	5,0
1–4,9 USD, %	58,1	31,2
5–9,9 USD, %	15,1	23,3
10–49,9 USD, %	7,4	21,8
50–99,9 USD, %	1,9	6,6
100–999,9 USD, %	1,7	8,4
1 000–9 999,9 USD, %	0,0	3,5
> 10 000 USD, %	0,0	0,2

Определено, что в пересчете на 1 жителя во всех областях РБ примерно одинаковое потребление ЛП. Меньше всего это значение в Брестской и Гомельской областях (34,1 и 34,7 уп. на человека), больше всего в Могилевской области (37,1 уп. на человека). Самые дешевые ЛП в 2025 году можно было приобрести в Могилевской области. Значительно более высокая средняя цена за упаковку наблюдалась в Минской области и городе Минске, однако скорее это связано с большим количеством крупных лечебных учреждений республиканского значения, где используются наиболее дорогостоящие ЛП (первая цифра в верхней строке) (рисунок 3). Эту мысль

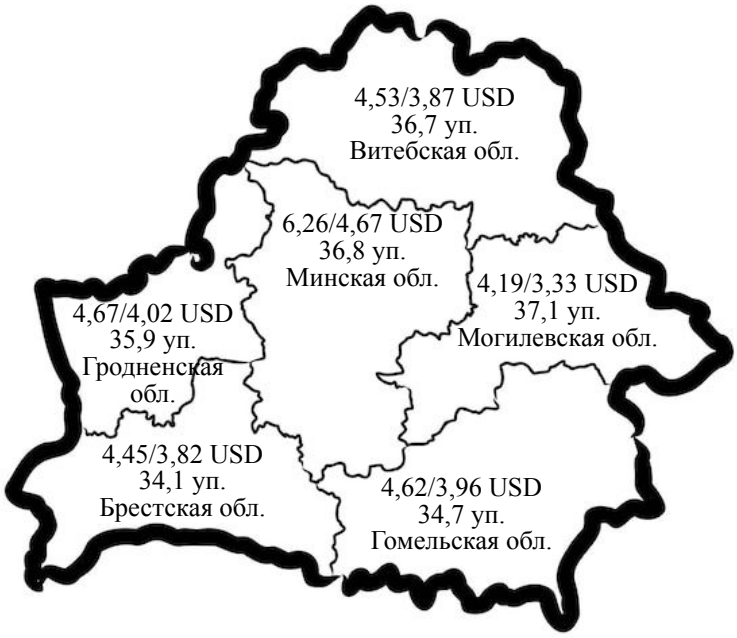


Рисунок 3. – Обеспечение ЛП в пересчете на 1 жителя и средние розничные цены по областям РБ. Первая цифра в верхней строке показывает среднюю цену для всех ЛП (и в госпитальном, и в аптечном сегменте), вторая цифра показывает цену ЛП только в аптечном сегменте

подтверждает анализ цен аптечного сегмента фармацевтического рынка (вторая цифра в верхней строке). Цены в столичном регионе на все ЛП превышают цены по стране на 20,9%, в то время как цены на ЛП аптечного сегмента – только на 11,8%.

Результаты изучения объемов продаж ЛП на территории РБ представлены на рисунке 4.

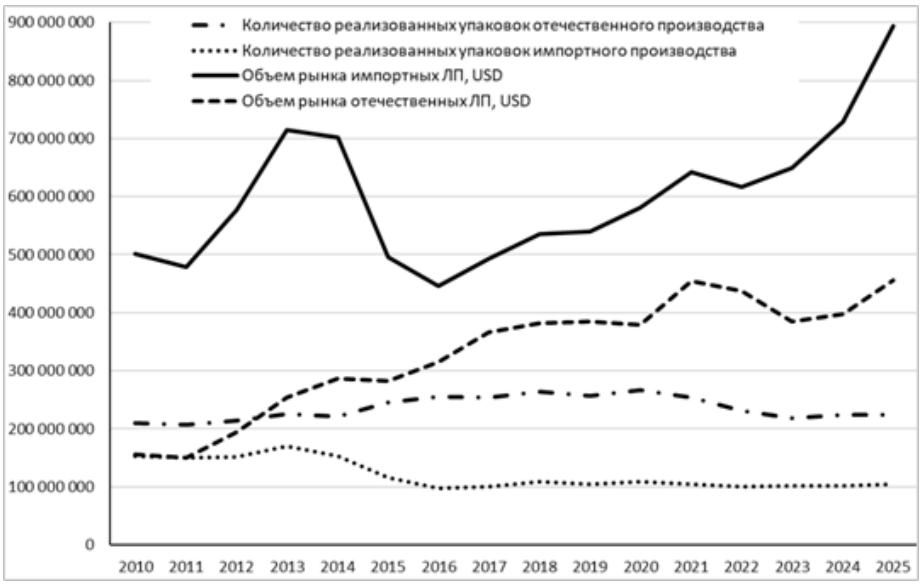


Рисунок 4. – Объемы продаж отечественных и импортных ЛП на рынке РБ за 2010–2025 годы

Установлено, что с 2010 по 2020 год производство ЛП в РБ имело долгосрочный повышательный тренд. В разные годы темпы роста выпуска ЛП могли варьировать от +10,9% до -2,4%, однако средний рост составлял +2,5%. Это хороший показатель для развитой экономики, тем более с учетом того, что речь идет о выпуске реальной продукции. Фармацевтический рынок ЛП отечественного производства в денежном выражении рос в среднем на 9,9% и характеризовался некоторой волатильностью.

В 2021–2023 годах наблюдалось некоторое охлаждение рынка отечественных ЛП. Это связано с торговыми ограничениями, наложенными на РБ, и окончанием ковидного влияния. Спад реализации упаковок отечественных ЛП составил 18,1% по сравнению с рекордным 2020 годом. С 2024 года можно вновь говорить о возвращении повышательного тренда как для реального производства, так и для финансовых показателей.

При рассмотрении динамики продаж импортных ЛП на фармацевтическом рынке РБ можно отметить значительное сокращение продаж как в натуральном, так и денежном выражении в 2013–2016 годах. С тех пор в нашей стране каждый год продается около 100 000 000 упаковок импортных ЛП без существенных изменений, однако в денежном выражении этот сегмент с 2016 года вырос ровно в 2 раза.

По данным компании Интелликс-М, на конец 2025 года в РБ соотношение ЛП импортного и отечественного производства в натуральном выражении составляло 32,0% к 68,0%. В денежном выражении соотношение обратное – 66,2% к 33,8%. Ближе всего к паритету по объему продаж ЛП в денежном выражении мы приближались в 2018–2019 годах, когда доля отечественной продукции составляла 41,6–41,7%. С 2023 года в первую очередь из-за увеличения цен на импортные ЛП эта доля сокращается.

В 2025 году на фармацевтический рынок РБ свои ЛП поставляли 48 государств, что свидетельствует о значительной диверсификации импорта. С 2010 года это количество всегда оставалось в пределах 44–49 стран. При АВС-анализе этих поставщиков установлено, что группу А по натуральным показателям составляют 10 стран (таблица 2).

Таблица 2. – Крупнейшие экспортеры ЛП на территорию РБ в 2025 году

Страна	Удельный вес от всех поставок, %	Количество наименований	Количество групп по АТХ классификации 3 уровня	Средняя цена за упаковку, USD
Германия	15,4	272	123	8,96
Россия	14,7	415	152	4,83
Словения	11,1	102	40	5,54
Франция	8,3	113	64	9,48
Индия	7,7	194	87	5,43
Венгрия	7,0	98	54	6,27
Польша	5,4	86	58	3,86
Швейцария	3,6	101	46	32,88
Болгария	3,6	37	24	3,81
Латвия	2,8	40	29	7,99

Показано, что лидерами по поставкам ЛП в РБ являются Германия и Россия. Однако их доля составляет всего около 15%, что говорит о высокой конкуренции и отсутствии одного ведущего поставщика. В 2025 году Германия поставила немного больше упаковок, чем Россия, однако ассортимент у восточного соседа значительно больше. Установлено, что Индия занимает 5 место по объему поставок среди стран-импортеров, однако, по некоторым данным, она же занимает первое место по количеству отозванной продукции из-за выявления некачественных ЛП.

Динамика поставок ЛП некоторых стран на фармацевтический рынок РБ представлена на рисунке 5.

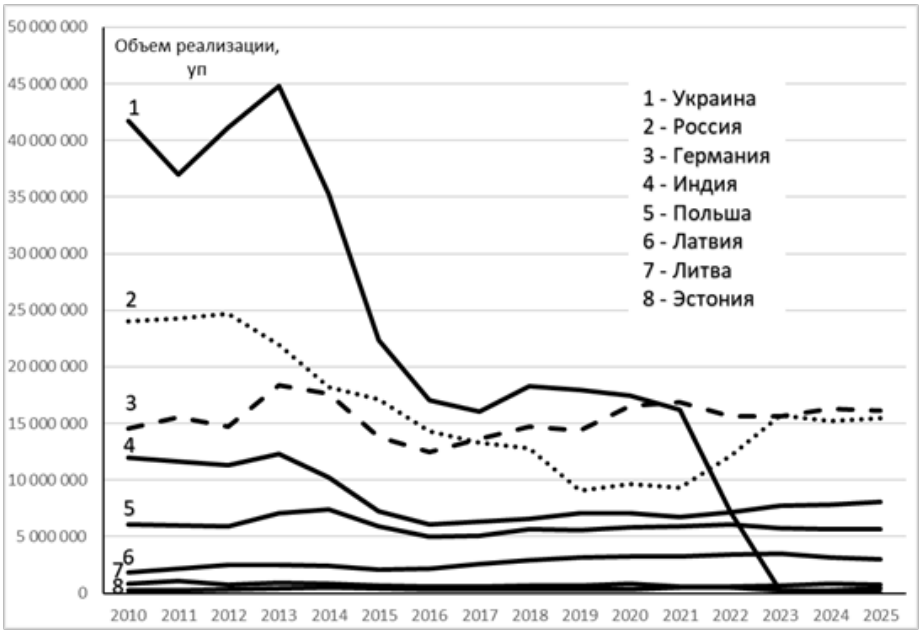


Рисунок 5. – Динамика поставок ЛП некоторых стран на фармацевтический рынок РБ по годам

Установлено, что до 2020 года основным поставщиком ЛП на территорию РБ была Украина. В некоторые годы ее доля рынка среди всех импортных ЛП составляла больше 27%. В 2013–2016 годах эта доля сократилась на фоне общего сокращения импорта, однако страна сохранила лидерство по поставкам. В 2021 году лидером стала Россия, а с 2022 года наблюдается резкое падение импорта из Украины. Тем не менее, даже в 2025 году на территории РБ было реализовано чуть меньше

2000 упаковок, выпущенных украинскими производителями.

Стабильно высокими остаются поставки из России и Германии. Динамика объемов их продаж разнонаправленная, однако они на протяжении всех 15 лет уверенно занимают вначале 2 и 3 места, а потом 1 и 2 места среди импортеров.

Установлено, что, несмотря на политические и экономические кризисы, стабильными остаются поставки из Польши и стран Прибалтики. Также показано, что с 2022 года на 7,9% увеличились поставки из стран, которые согласно постановлению Совета Министров РБ от 6 апреля 2022 г. № 209 [8] отнесены к перечню иностранных государств, совершающих недружественные действия в отношении белорусских юридических и (или) физических лиц (рисунок 6). Ни одна из стран, входящих в данный перечень и осуществлявших поставки ЛП до 2022 года, после начала специальной военной операции с белорусского фармацевтического рынка не ушла.

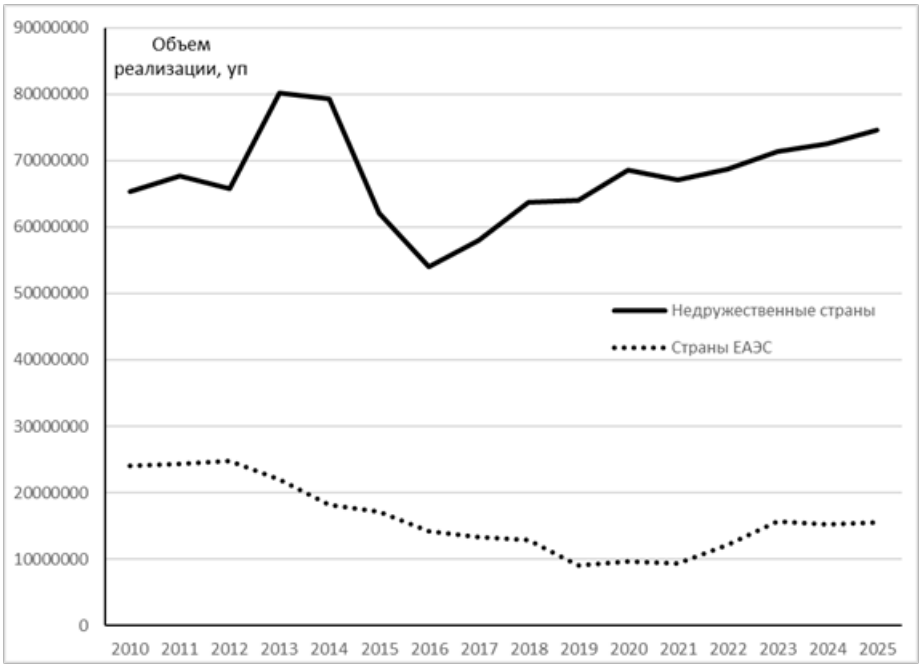


Рисунок 6. – Динамика поставок ЛП из стран, отнесенных к перечню иностранных государств, совершающих недружественные действия в отношении белорусских юридических и (или) физических лиц и стран ЕАЭС

Установлено, что белорусский фармацевтический рынок остается зависимым от импорта, причем значительная часть этого импорта осуществляется из стран, совершающих недружественные действия по отношению к нашей стране, что создает определенные риски. Давление на фармацевтическую промышленность РБ осуществляется путем ограничения закупки и технического обслуживания технологического и аналитического оборудования, отсутствия возможности приобретения целого ряда важных реактивов, субстанций, упаковочных материалов, ограничения логистики, однако поставки готовых ЛП растут.

В таблице 3 показаны 5 наименований ЛП отечественного производства с самой большой долей рынка в натуральных показателях.

Установлено, что даже лидер рынка по объему реализации ЛП Омепразол занимает всего 1,1% рынка (более 3,6 млн упаковок), что свидетельствует о его высокой конкурентности. Показано, что самые востребованные ЛП на белорусском рынке имеют цену ниже 1 USD. Определено, что 3 из 5 самых массовых ЛП производятся на ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». В таблице 4 представлен ТОП-5 отечественных ЛП по объему реализации в USD.

Таблица 3. – ТОП-5 отечественных ЛП
по объему реализации в натуральном выражении

Наименование ЛП	Производитель	Средняя цена, USD	Удельный вес от всех отечественных ЛП, %	Удельный вес от всех ЛП, %
ОМЕПРАЗОЛ, капсулы 20 мг № 30	СООО «Лекфарм»	0,63	1,6	1,1
ЦИТРАМОН-БОРИМЕД, таблетки № 20	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»	0,49	1,5	1,0
АСПИКАРД, таблетки покрытые оболочкой 75 мг № 50	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»	0,69	1,1	0,7
БОЯРЫШНИКА НАСТОЙКА, настойка 50 мл № 1	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»	0,28	1,0	0,7
НАТРИЯ ХЛОРИД, раствор для инфузий 9 мг/мл 100 мл № 1	СП ООО «Фармлэнд»	0,47	0,9	0,6

Таблица 4. – ТОП-5 отечественных ЛП по объему реализации в USD

Наименование ЛП	Производитель	Средняя цена, USD	Удельный вес от всех отечественных ЛП, %	Удельный вес от всех ЛП, %
ЦЕРЕПРО, капсулы 400 мг № 14	РУП «Минскинтеркапс»	7,96	1,4	0,5
ВИТАВИРИН, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 90 мг № 7	ООО «АмантисМед»	6,04	1,3	0,4
НЕЙРОХОЛИН, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 600 мг № 10	«Мед-Интерпласт» Несвиж	7,68	0,9	0,3
ГЛИКЛАЗИД МВ, таблетки ретард 60 мг № 60	СООО «Лекфарм»	5,74	0,8	0,3
МЕРОПЕНЕМ-ТФ, порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг № 5	СООО «ТрайплФарм»	19,38	0,8	0,3

Установлено, что ТОП-5 по количеству проданных упаковок не соответствует ТОП-5 по объему реализации в USD. Несмотря на то, что реализуется больше всего ЛП низкого ценового диапазона, больше всего выручки приносят ЛП с ценой от 5 до 20 USD. Определено, что среди производителей указанных ЛП нет многолетних лидеров фармацевтического рынка РБ: предприятий РУП «Белмедпрепараты» и ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов».

Установлено, что самыми востребованными иностранными ЛП с объемом реализации более 1 000 000 упаковок являются дешевые ЛП российского производства. Находящийся на 3 месте по объему реализации немецкий АЦЦ продается в меньшем объеме (менее 800 000 упаковок). Показано, что Румыния поставляет на фармацевтический рынок РБ всего 28 наименований ЛП и не входит в десятку крупнейших поставщиков, однако ЛП Кетанов, произведенный на фармацевтическом предприятии этой страны, занимает 4 место по объему реализации в РБ.

Установлено, что среди ЛП иностранного производства, занимающих наибольшую долю фармацевтического рынка РБ по объему реализации в USD, 3 ЛП изготовлены на основе моноклональных антител (Фесго, Тецентрик, Адцетрис). Их общий объем реализации составляет почти 50 000 USD.

5 место занимает ЛП, содержащий иммуноглобулин человека. Все эти весьма дорогостоящие средства произведены в Западной Европе и Японии.

Заканчивая оценку таблиц 3–6, стоит отметить, что как по индексу концентрации CRn, так и по индексу Герфиндаля-Гиршмана, которые описывают долю крупнейших фирм или товаров в общем объеме рынка, белорусский фармацевтический рынок ЛП определяется как рынок с низкой концентрацией и высокой конкурентностью. Ни один ЛП или страна-поставщик не обладают на нем доминирующим положением.

Таблица 5. – ТОП-5 импортных ЛП по объему реализации в натуральном выражении

Наименование ЛП	Производитель	Средняя цена, USD	Удельный вес от всех импортных ЛП, %	Удельный вес от всех ЛП, %
ВАЛИДОЛ-ФАРМСТАНДАРТ, таблетки 60 мг № 10	«Фармстандарт-Лексредства», Россия	0,33	3,1	1,0
КОРВАЛОЛ-ФАРМСТАНДАРТ, капли для приема внутрь 25 мл № 1	«Фармстандарт-Лексредства», Россия	0,41	1,1	0,4
АЦЦ 600, таблетки шипучие 600 мг № 10	Гексал АГ, Германия	3,91	0,7	0,2
КЕТАНОВ, таблетки покрытые оболочкой 10 мг № 20	Терапия С.А., Румыния	1,42	0,7	0,2
НИФЕКАРД XL, таблетки с контролируемым высвобождением 30 мг № 30	Компания группы «Сандоз», Словения	3,79	0,7	0,2

Таблица 6. – ТОП-5 импортных ЛП по объему реализации в USD

Наименование ЛП	Производитель	Средняя цена, USD	Удельный вес от всех импортных ЛП, %	Удельный вес от всех ЛП, %
ФЕСГО, раствор для инъекций (600 мг + 600 мг)/10 мл № 1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	3 345,17	3,1	2,1
ТЕЦЕНТРИК, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1200 мг/20 мл № 1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	3 810,64	1,6	1,0
ЛИНПАРЗА, таблетки покрытые оболочкой 150 мг № 56	АстраЗенека, Великобритания	2 801,58	1,1	0,7
АДЦЕТРИС, порошок для приготовления раствора для инъекций 50 мг № 1	Такеда, Япония	3 670,29	0,9	0,6
ОКТАГАМ, раствор для инфузий 50 мг/мл 50 мл №1	Октафарма АГ, Австрия	231,22	0,9	0,6

Установлено, что год от года разные фармакологические группы по АТХ классификации оказываются лидерами продаж в РБ. В 2025 году самой большой в денежном выражении фармакотерапевтической группой сказалась группа L01F – моноклональные антитела и конъюгаты антител (таблица 7).

100% ЛП данной фармакологической группы поступают на наш фармацевтический рынок из-за рубежа и составляют 7,0% от всего объема продаж ЛП.

Несмотря на относительно низкую среднюю цену ЛП, большую долю фармацевтического рынка занимают ЛП, относящиеся к группам M01A, B01A, N02B. В данных группах серьезную конкуренцию импортным средствам составляет продукция белорусских фармацевтических предприятий.

Таблица 7. – Фармакотерапевтические группы ЛП – лидеры продаж на фармацевтическом рынке РБ в 2025 году

Название группы по АТХ классификации 3 уровня	Объем группы в денежном выражении, млн USD	Доля в денежном выражении, %		Средняя цена, USD
		Импортные ЛП	Отечественные ЛП	
L01F – моноклональные антитела и конъюгаты антител	95, 4	100	0	835,55
M01A – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	54,7	64,7	35,3	3,56
B01A – антитромботические средства	39,0	54,2	45,8	5,78
L01E – ингибиторы протеинкиназы	38,4	91,9	8,1	907,82
N02B – другие анальгетики и антипиретики	35,9	54,3	45,7	2,57

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 15 лет РБ добилась значительных успехов в импортозамещении, 68% всех упаковок ЛП, реализуемых на территории страны, выпускаются отечественными производителями. В 2,06 раза до 1,35 млрд USD увеличился объем рынка в денежном выражении. В то же время остается зависимость от импорта в сегменте инновационных ЛП. В среднем импортные ЛП дороже отечественных в 4,2 раза. Показано, что белорусские производители уверенно занимают массовый, бюджетный сегмент, но в дорогих и высокотехнологичных нишах по-прежнему доминирует импорт. Появление высокотехнологичных ЛП отечественного производства говорит о том, что белорусские производители работают над тем, чтобы переломить данную ситуацию.

Индексы концентрации (CRn и индекс Герфиндаля-Гиршмана) показывают высокую конкурентность – ни один препарат или страна не доминируют на рынке. Однако сохраняется высокая доля поставок ЛП из стран, входящих в список недружественных. С учетом геополитических рисков, обусловленных современной международной обстановкой, актуальным является дальнейшая диверсификация импорта и усиление локализации фармацевтического производства.

Полученные выводы позволяют не только дать объективную характеристику современного состояния фармацевтического рынка Беларуси, но и могут послужить основой для разработки стратегических решений в сфере лекарственной политики, локализации производств и укрепления фармацевтической безопасности страны.

SUMMARY

S. E. Rzheussky, A. G. Rzheuskaya, M. L. Pivavar, M. N. Sabodina

STRUCTURAL AND DYNAMIC ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN THE REPUBLIC OF BELARUS (2010–2025)

The purpose of the work was to conduct a comprehensive analysis of the pharmaceutical market of the Republic of Belarus in 2010–2025. Statistical data and secondary information provided by Medmarket, the State Register of Medicinal Products and the National Statistical Committee of the Republic of Belarus were used.

The article presents the trends of the pharmaceutical market in terms of the quantity and the country of medicinal products manufacture in natural and monetary terms, the average cost of a package, and medicinal products consumption per capita taking into account current population of the country. The article also examines the import of medicinal products according to the manufacturing countries and pharmacotherapeutic groups.

Based on the information studied it is shown that over the past and a half decade, Belarus has made significant progress in its import substitution policy: 68% of all the packages of medicinal products sold in the country are produced by local manufacturers. Nevertheless, there is still import dependence in the field of innovative medicinal products. Taking into account current geopolitical

challenges, it is crucial to further reduce dependence on external supplies and deepen localization of pharmaceutical manufacture.

Keywords: pharmaceutical market, medicinal product, market dynamics, pharmaceutical manufacturing, price, sales volume, innovative medicinal product, diversification.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ржеусский, С. Э. Фармацевтическое производство в Республике Беларусь в 2010–2019 годах / С. Э. Ржеусский, Е. В. Игнатьева // Вестник фармации. – 2020. – № 2. – С. 14–22.

2. Бобкова, Л. О. Особенности развития белорусского фармацевтического рынка / Л. О. Бобкова // Государственное регулирование экономики и повышение эффективности деятельности субъектов хозяйствования : сб. науч. статей XVII Междунар. науч.-практ. конф., посвященной памяти проф. С. А. Пелиха (Минск, 20 апреля 2023 года) / редкол.: В. В. Данилович [и др.]. – Минск, 2023. – С. 89–95.

3. Фармацевтический рынок Республики Беларусь: динамика и текущее состояние / С. Э. Ржеусский, М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина, А. А. Якубовский // Вестник фармации. – 2022. – № 4. – С. 25–30. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.4.25.

4. Лавник, Е. Б. Фармацевтический рынок Республики Беларусь на современном этапе формирования общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза: пути развития и интеграции / Е. Б. Лавник // Вестник фармации. – 2024. – № 4. – С. 18–24. – DOI: 10.52540/2074-9457.2024.4.18.

5. Medmarket Web. – URL: http://pharm.by/Home/Index (дата обращения: 18.01.2026).

6. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – URL: https://www.rceth.by/ Refbank (дата обращения: 21.01.2026).

7. Национальный статистический комитет Республики Беларусь : [сайт]. – URL: https:// https://www.belstat.gov.by/ (дата обращения: 18.01.2026).

8. О перечне иностранных государств, совершающих недружественные действия в отношении белорусских юридических и (или) физических лиц : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 6 апр. 2022 г. № 209. – URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200209 (дата обращения: 18.01.2026).

REFERENCES

1. Rzheusskii SE, Ignat'eva EV. Pharmaceutical production in the Republic of Belarus in 2010–2019. Vestnik farmatsii. 2020;(2):14–22. (In Russ.)

2. Bobkova LO. Features of the development of the Belarusian pharmaceutical market. V: Danilovich VV, Soldatova ON, Rutko DF, Rusak ES, Brass AA, Gerasenko VP, i dr, redkollegiia. Gosudarstvennoe regulirovanie ekonomiki i povyshenie effektivnosti deiatel'nosti sub"ektov khoziaistvovaniia: sb nauch statei XVII Mezhdunar nauch-prakt konf, posviashchennoi pamiati prof S. A. Pelikha (Minsk, 20 aprelia 2023 goda). Minsk, RB; 2023. s. 89–95. (In Russ.)

3. Rzheusskii SE, Pivovar ML, Sabodina MN, Iakubovskii AA. The pharmaceutical market of the Republic of Belarus: dynamics and current state. Vestnik farmatsii. 2022;(4):25–30. doi: 10.52540/2074-9457.2022.4.25. (In Russ.)

4. Lavnik EB. The pharmaceutical market of the Republic of Belarus at the current stage of formation of the common market of medicines of the Eurasian Economic Union: paths of development and integration. Vestnik farmatsii. 2024;(4):18–24. doi: 10.52540/2074-9457.2024.4.18. (In Russ.)

5. Medmarket Web. URL: http://pharm.by/Home/Index (data obrashcheniia: 18.01.2026). (In Russ.)

6. Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhranenii. Registers of the State Enterprise "Center for Expertise and Testing in Healthcare". URL: https://www.rceth.by/ Refbank (data obrashcheniia: 21.01.2026). (In Russ.)

7. National Statistical Committee of the Republic of Belarus: [sait]. URL: https:// https://www.belstat.gov.by/ (data obrashcheniia: 18.01.2026). (In Russ.)

8. On the list of foreign states committing unfriendly actions against Belarusian legal entities and (or) individuals: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' ot 6 apr 2022 g № 209. URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200209 (data obrashcheniia: 18.01.2026). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:
210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики фармации,
тел. + 375 29 710 59 70,
e-mail sirrr@inbox.ru,
Ржеусский С. Э.

Поступила 13.05.2026 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 631.42:631.41 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.15

Г. Н. Бузук

ФАЗОВО-ГИДРОФИЗИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ И РЕАЛЬНОЙ ТРОФНОСТИ ПОЧВ

г. Витебск, Республика Беларусь

Предложена методика комплексной оценки трофического состояния почв, основанная на фазовом анализе системы «твердая фаза – почвенный раствор – ионная подвижность». Метод сочетает полевой отбор кернов с лабораторным определением плотности сложения, удельного объема набухания и электропроводности. Введен интегральный трофический индекс (ITI), позволяющий количественно разделить потенциальную и реальную трофность почв без применения трудоемких гранулометрических и химических анализов. Установлено, что параметры набухания почвенной матрицы отражают мощность органо-минеральных «чехлов» (потенциальная трофность), в то время как электропроводность характеризует степень мобилизации ионов при увлажнении (реальная трофность). Выявлен эффект «структурного запирания» ресурсов, при котором высокая плотность сложения ограничивает реализацию трофического потенциала. Метод применим для экспресс-диагностики почв различного генезиса, мониторинга деградационных процессов и оценки агроэкологического состояния земель.

Ключевые слова: трофность почв, набухаемость, удельный объем, электропроводность, органо-минеральный гель, интегральный трофический индекс (ITI).

ВВЕДЕНИЕ

Трофность почв традиционно рассматривается как совокупность запасов и доступности элементов минерального питания. В классическом почвоведении она связана преимущественно с химическими показателями: запасами гумуса, глинистых минералов, емкостью катионного обмена (ЕКО) и содержанием доступных форм элементов минерального питания. Однако наличие элементов в почве не эквивалентно их реальной доступности, которая во многом определяется состоянием почвенной влаги и ее структуры (текстуры).

Фундаментальные работы А. А. Роде заложили представление о почве как о многофазной системе, в которой водная фаза играет ключевую роль в реализации ее свойств [1]. Современные исследования все чаще используют электропроводность (ЕС) как интегральный показатель ионной активности почвенного раствора [2, 3]. Однако значения ЕС сильно зависят от влажности и структуры [4, 5]. С другой стороны, способность почвенной матрицы к набуханию отражает ее активную поверхность и потенциальную емкость по отношению к питательным элементам [6, 7].

Цель работы – разработать методику функциональной оценки трофности почв, основанную на совместном анализе набухаемости и электропроводности водной фазы, и предложить интегральный показатель для разделения потенциальной и реальной трофности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор образцов и полевые измерения

В исследовании использовались образцы почв (суглинистые, песчаные, пирогенные) из окрестностей г. Витебска (Республика Беларусь). Отбор осуществлялся в период минимальной почвенной влажности (конец лета – начало осени) для минимизации вариабельности показателей [8].

Для взятия образца почвы использовалось устройство на базе сверла Левиса диаметром 20–30 мм (рисунок 1) [8]. Данный метод минимизирует вертикальное давление и деформацию стенок, обеспечивая высокую воспроизводимость объема [9, 10].

Отобранный образец почвы помещали



Рисунок 1. – Устройство для отбора проб почвы

в бумажный пакет и взвешивали в полевых условиях на электронных весах. Масса влажной почвы и почвы после высушивания использовалась для расчета полевой весовой влажности.

Объем керна (V) рассчитывался по формуле цилиндра:

$$V = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot h\,, \qquad (1)$$

где d – диаметр сверла;
h – глубина скважины [11, 12].

На основании массы сухой почвы (m_d) и ее объема (V) определяли плотность сложения (ρ_b) и удельный объем в полевых условиях [13–16].

Плотность сложения почвы (ρ_b):

$$\rho_b = \frac{m_d}{V}, \qquad (2)$$

где m_d – масса сухой почвы, г;
V – объем почвы, см^3.

Удельный объем в полевых условиях (v_{field}):

$$v_{field} = \frac{1}{\rho_b}. \qquad (3)$$

Полевая весовая влажность:

$$\theta_{field} = \frac{m_w - m_d}{m_d}, \qquad (4)$$

где m_w – масса влажной почвы, г;
m_d – масса сухой почвы, г.

Лабораторный анализ

Навеску почвы (2,0 г) помещали в 8 мл дистиллированной воды. После экспозиции в течение (1–2 ч) с периодическим перемешиванием для завершения гидратации и набухания суспензию после интенсивного встряхивания центрифугировали при 1000 g в течение 15 мин на центрифуге 800D.

Такое ускорение удаляет гравитационную воду, оставляя капиллярно-связанную и адсорбированную влагу [17–19]. После удаления фугата с помощью отсасывания шприцем с тонкой иглой со стенок пробирок с влажным осадком удаляли капельки воды (при их наличии) с помощью полоски фильтровальной бумаги, а затем пробирки с осадком взвешивали.

Электропроводность фугата (EC) измеряли LCR-метром FNIRSI LC1020E (частота 10 кГц, напряжение 0,6 В) с учетом температурной поправки и геометрического коэффициента ячейки [20, 21].

Удельный объем набухшей почвы (v_{lab}) рассчитывали по формуле:

$$v_{lab} = \frac{1}{\rho_s} + \frac{m_{wet} - m_{soil}}{m_{soil} \cdot \rho_{sol}}, \qquad (5)$$

где m_{wet} – масса влажного осадка;
m_{soil} – масса сухой почвы, г;
ρ_s – плотность твердой фазы (2,65 г/см^3);
ρ_{sol} – плотность раствора (дистиллированная вода = 1,00 г/см^3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование сверла Левиса вместо традиционного режущего кольца обосновано нестабильностью данных в услови-

ях изменяющейся влажности [22–26]. Бурение в период минимальной влажности фиксирует точку максимальной усадки почвенной матрицы, что служит стабильной точкой отсчета.

В отличие от классических коэффициентов набухания, часто дающих неопределенные результаты из-за выбора «сухой» точки [27–30], используемый параметр v_{lab} (удельный объем набухшей почвы) опирается на центрифужный эквивалент влажности Бриггса–Маклейна [31] и седиментационный объем Гюбнера [32]. Современные исследования подтверждают точность этого подхода для моделирования матричного потенциала [33–37].

Индексы трофности и состояния геля

Индекс гелеобразного состояния. Это количество воды, удерживаемое органо-минеральным гелем после удаления свободной воды:

$$G = \frac{m_{wet} - m_{dry}}{m_{dry}}, \qquad (6)$$

При значениях G < 0,3 формируется слабый гель, характерный для песков и почв с низким содержанием глинистых частиц; в интервале 0,3–0,8 наблюдается умеренно развитый гель, типичный для суглинков; при 0,8–1,5 формируется развитый гель; значения G > 1,5 соответствуют сильному коллоидному гелю, характерному для смектитовых систем. Усиление гелеобразных свойств тесно связано с ростом ЕКО и содержанием органического вещества [38–41].

Этот индекс отражает толщину гидратных оболочек, емкость двойного электрического слоя, степень дисперсности, способность удерживать воду против внешнего поля (центрифуги).

Индекс набухания (SI):

$$SI = \frac{v_{lab}}{v_{field}}. \qquad (7)$$

Характеризует емкость матрицы по аккумуляции связанной воды. Показатель отражает соотношение между фактической структурной организацией почвы и ее предельным гидратационным состоянием, обусловленным свойствами органо-минерального геля. В отличие от традиционных показателей структуры, коэффициент (*SI*) учитывает не только текущее состояние почвы, но и ее потенциальную склонность к набуханию и дисперсии.

Интегральный трофический индекс (ITI):

$$ITI = \frac{SI \cdot EC}{\rho_b}. \qquad (8)$$

ITI объединяет гидрофизические и ионные аспекты, описывая способность почвы одновременно удерживать и мобилизовать питательные элементы [50, 51].

Функциональная интерпретация

Величина v_{lab} отражает функционально активную водную среду, находящуюся в непосредственном контакте с поверхностью почвенных частиц и микропор [52–57]. Согласно А. А. Роде, именно эти формы воды определяют интенсивность биогеохимических процессов [58–62]. Эта фракция воды включает как сильно связанную (адсорбционную), так и слабо связанную (капиллярно-конденсационную) воду, которые являются основными носителями ионов и субстратом для ионного обмена.

Высокие значения удельного объема набухшей почвы и индекса набухания (SI) указывают на развитую дисперсную фазу и высокую удельную поверхность почвенной матрицы. Ряд исследований демонстрирует тесную связь между удельной поверхностью, минералогическим составом (особенно содержанием монтмориллонита) и количеством связанной воды. Эти параметры, в свою очередь, тесно коррелируют с емкостью катионного обмена и сорбционной способностью почв. В данном контексте SI может быть интерпретирован как интегральный показатель потенциальной трофности, отражающий способность почвы аккумулировать воду и ионы независимо от их текущей доступности растениям. В отличие от традиционной CEC, индекс SI учитывает не только химические сорбционные центры, но и их гидрофизическую реализацию, что особенно важно для почв с выраженной структурной неоднородностью.

Таким образом, **потенциальная трофность** определяется через SI и связана с удельной поверхностью и минералогическим составом [6, 63–66].

Электропроводность центрифугата (EC) отражает концентрацию ионов, реально мобилизованных в удержанной водной фазе при стандартных условиях гидратации. Многочисленные работы показывают, что EC почвенного раствора тесно связана с доступностью элементов питания и может служить индикатором текущего трофического состояния почв, особенно при сопоставимых условиях влажности.

Таким образом, р**еальная трофность** определяется через EC (мобилизованные ионы) [67, 68].

Разработанный метод позволяет выделить три сценария:

- Высокий SI, низкий EC: богатые, но «инертные» почвы.
- Низкий SI, высокий EC: временно высокая трофность при малом потенциале.
- Высокие SI и EC: функционально устойчивая трофность [69–72].

Показатель SI интегрирует не только химический потенциал (как ЕКО), но и гидрофизическую составляющую, отражая вклад структуры и степени гидратации [51, 73–75]. Интегральный индекс ITI рассматривает трофность как системное свойство почвенной матрицы [76–78].

Для оценки связей электрофизических параметров и показателей набухания нами проведен регрессионный анализ полученных результатов (таблица 1, рисунок 2).

Таблица 1. – Физико-химические и электрофизические показатели почвенных образцов в различных условиях структурного состояния

Name	w	v_{field}	p_b	v_{lab}	G	EC	SI	ITI
S-26	0,19	1,56	0,64	0,94	0,56	147,36	0,60	138,37
S-18	0,10	1,02	0,98	0,83	0,45	46,41	0,81	38,43
S-33	0,11	0,91	1,09	0,82	0,44	34,80	0,90	28,52
S-16	0,15	0,99	1,01	0,87	0,49	28,45	0,88	24,69
S-15	0,05	0,95	1,05	0,88	0,50	33,06	0,92	29,01
S-13	0,09	1,46	0,69	0,76	0,38	17,77	0,52	13,50
S-12	0,02	0,79	1,27	0,76	0,38	18,91	0,97	14,39
S-27	0,15	1,43	0,70	1,07	0,69	111,96	0,74	119,39
S-25	0,06	1,20	0,84	0,87	0,49	21,18	0,73	18,43
S-24	0,12	0,76	1,32	0,74	0,36	14,01	0,98	10,39
S-21	0,07	1,25	0,80	0,81	0,43	25,43	0,65	20,56
S-22	0,04	1,25	0,80	0,81	0,43	27,88	0,65	22,51
S-23	0,09	1,14	0,88	0,93	0,55	31,93	0,82	29,69

Примечание: **Name** – код образца почвы.

Полученные экспериментальные данные, представленные в таблице 1 и на графиках регрессионного анализа (рисунок 2), позволяют провести развернутое обсуждение механизмов формирования и трансформации трофического статуса почв.

Физико-химические детерминанты трофического статуса почв

Комплексный анализ экспериментального материала показывает, что функционирование почвенного матрикса определяется взаимодействием его структурных характеристик и электрофизических параметров, отражающих состояние органо-минеральной фазы.

1. Роль органо-минерального геля в формировании трофности

Корреляционная матрица (рисунок 2) подтверждает центральную роль лабораторного удельного объема (v_{lab}) в определении ресурсного потенциала почвенной системы.

– Связь с электропроводностью. Обнаружена сильная положительная корреляция между v_{lab} и удельной электропроводностью (EC, r = +0,74), что указывает на прямую зависимость между мощностью органо-минеральных «чехлов» на поверхности частиц и количеством доступных носителей заряда. Высокая степень корреляции между EC и v_{lab} подтверждает гипотезу о ключевой роли органо-минерально-

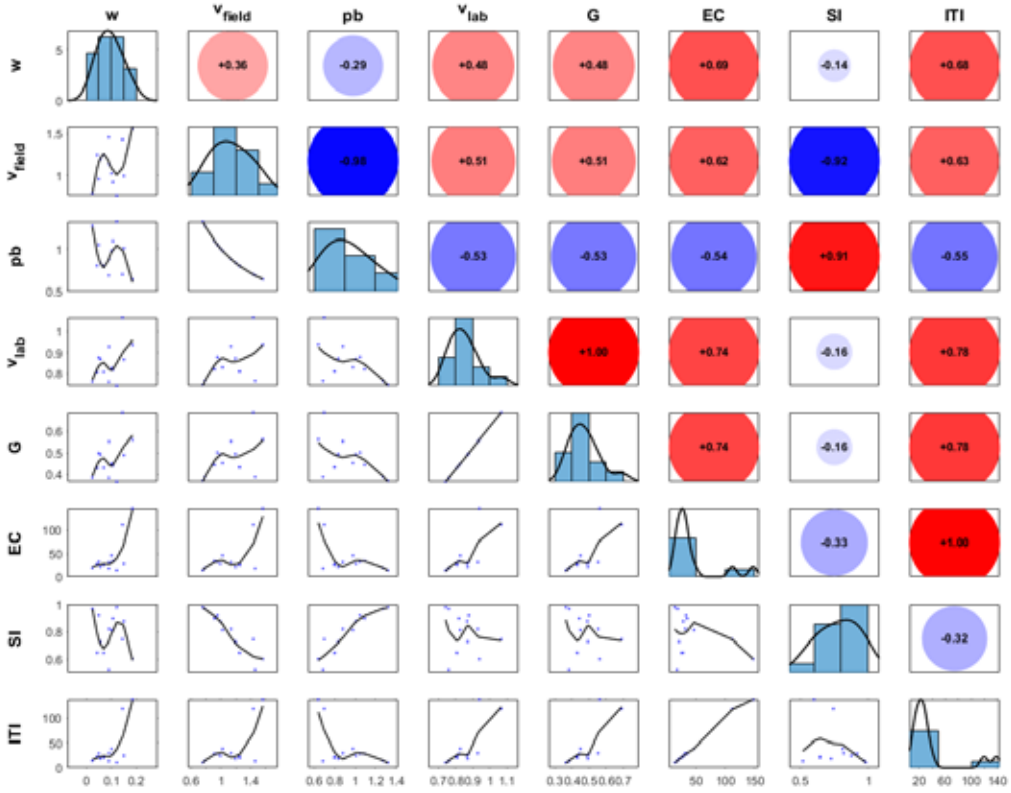


Рисунок 2. – Корреляционные зависимости между электрофизическими параметрами и показателями набухания почвенных образцов

го геля как основного аккумулятора ионов в исследуемых почвах. Рост v_{lab} отражает увеличение мощности адсорбционных слоев и органо-минеральных «чехлов» на минеральных частицах, что ведет к расширению потенциального фонда трофности. В момент измерения EC фиксируется переход этого потенциала в реальную трофность за счет гидратации и диссоциации удерживаемых ионов.

– **Интегральный показатель.** Значимая корреляция v_{lab} с интегральным трофическим индексом (ITI, r = +0,78) подтверждает, что параметры набухаемости служат надежным предиктором емкости питательной среды и обобщенной обеспеченности элементами питания.

– **Эквивалентность индексов.** Идеальная корреляция между v_{lab} и коэффициентом потенциала набухания (G, r = +1,00) свидетельствует о функциональной эквивалентности этих показателей и их идентичной способности описывать гидрофильность и активную поверхность почвенных коллоидов.

2. Архитектоника матрицы как фактор блокировки ресурсов

Анализ графиков рассеяния и коэффициентов корреляции (рисунок 2) выявляет выраженный антагонизм между механической устойчивостью почвенной структуры и мобильностью нутриентов.

– **Механическая фиксация.** Полевой удельный объем (v_{field}) находится в жесткой обратной зависимости от плотности сложения (ρ_b, r = -0,98) и индекса структурной устойчивости (SI, r = -0,92), что указывает на решающую роль архитектоники агрегатов.

– **Ограничение доступности.** Высокие значения SI (например, 0,98 у образца S-24) соответствуют низким значениям электропроводности (14,01 мкСм·см$^{-1}$), что указывает на «запирание» органо-минерального геля внутри устойчивых агрегатов. Такая фиксация препятствует его гидратации и переходу элементов в активный почвенный раствор.

– **Плотность и SI.** Положительная корреляция между ρ_b и SI (r = +0,91) подтверждает, что уплотнение повышает механическую стабильность почвы, но одновременно снижает ее текущую трофическую отдачу.

– **Роль архитектоники.** Более низкий коэффициент корреляции на графике EC–

v_{field} (r= +0,62) по сравнению с лабораторными данными подчеркивает значимость пространственной организации почвенного матрикса. В полевых условиях стабильность порового пространства и агрегатов ограничивает мобильность ионов, «запирая» их внутри структурных элементов. Это объясняет более высокую вариативность полевых измерений, где реальная трофность жестко лимитирована текущим гидротермическим режимом и доступностью поверхностей, покрытых гелем.

3. Динамика ITI и влажности

– **Функциональная зависимость.** Линейная зависимость ITI от EC с коэффициентом корреляции r = +1,00 делает электропроводность прямым индикатором реализованного трофического потенциала в рамках данной модели.

– **Влияние влажности.** Умеренная положительная корреляция полевой весовой влажности (w) с EC (r = +0,69) и ITI (r = +0,68) подчеркивает лабильность реальной трофности и необходимость учета гидрологического состояния при интерпретации электрофизических данных. Это обосновывает применение температурной и влажностной коррекции для сопоставимых полевых оценок.

4. Динамика и расхождение параметров v_{lab} и v_{field}

Сравнительный анализ удельного объема в лабораторных и полевых условиях представляет особый интерес. Несмотря на схожую направленность тренда, сравнительно низкое значение коэффициента детерминации (r = +0,51) свидетельствует о существенной физической трансформации почвенного матрикса при подготовке проб.

– **Эффект деструкции архитектоники.** Значения v_{lab} отражают «истинный» потенциал набухания органо-минеральных коллоидов, высвобождаемый после диспергирования и разрушения естественной структуры. В полевых условиях (v_{field}) этот потенциал часто остается скрытым из-за жесткой архитектоники, ограничивающей доступ воды к центрам гидратации внутри агрегатов.

– **«Запирание» потенциала.** Разница между v_{lab} и v_{field} может рассматриваться как количественный индикатор структурной устойчивости. Значительный разрыв между величинами указывает на наличие существенного резерва потенциальной трофности, изолированного внутри структурных отдельностей и временно выключенного из биогеохимического оборота.

5. Прогностическое значение соотношения параметров

Совместный анализ v_{lab} и v_{field} позволяет оценивать не только текущую обеспеченность элементами питания, но и ресурсную устойчивость почвы во времени.

– Высокие значения v_{lab} при низком v_{field} указывают на наличие мощного, но труднодоступного резерва, который может быть мобилизован лишь при интенсивных внешних воздействиях (механическая обработка, мелиорация).

– Сближение этих показателей характерно для бесструктурных или деградированных почв, где органо-минеральный гель лишен физической защиты и подвержен быстрым климатическим флуктуациям.

Таким образом, слабая корреляция между полевым и лабораторным удельными объемами не может рассматриваться как диагностический признак низкой буферности. Напротив, она отражает разрыв между фундаментальной емкостью потенциальной трофности и ее реальным проявлением в конкретный физиологический момент.

В целом статистический анализ подтверждает, что почвенный матрикс функционирует как динамическая система, в которой потенциальная трофность, аккумулированная в органо-минеральном геле, трансформируется в реальную под влиянием гидротермических факторов и степени деструкции почвенной архитектоники. Высокая чувствительность электрофизических параметров к изменениям удельного объема позволяет использовать их для оперативной диагностики состояния «чехлов» на минеральных частицах, что особенно важно при изучении воздействия внешних факторов на плодородие почв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе разработан фазово-гидрофизический подход, позволяющий количественно разграничивать потенциальную и реальную трофность почв на основе совокупного анализа набухаемости, ионной подвижности и плотности сложения. Впервые трофический статус формализован как функция взаимодействия органо-

минерального геля и архитектоники почвенного матрикса, а не как статическое содержание элементов.

Показано, что лабораторный удельный объем отражает фундаментальный резерв питательных веществ, аккумулированный в органо-минеральных «чехлах», тогда как полевой удельный объем характеризует степень его текущей биогеохимической реализации. Электропроводность при этом выступает интегральным индикатором перехода потенциальной трофности в реальную.

Методика позволяет проводить экспресс-диагностику по одному керну без разрушения почвенного профиля и может быть использована для оценки устойчивости трофического режима, прогнозирования реакции почв на внешние воздействия и мониторинга деградационных процессов. Особую практическую значимость подход представляет для оценки условий выращивания в культуре и произрастания лекарственных растений в природных условиях, биосинтез вторичных метаболитов которых чувствителен не столько к валовому содержанию элементов, сколько к динамике их доступности в почвенном растворе.

SUMMARY

G. N. Buzuk

PHASE-BASED HYDROPHYSICAL EVALUATION OF POTENTIAL AND ACTUAL TROPHIC STATES OF SOILS

A comprehensive method for evaluating the trophic state of soils is proposed, based on a phase analysis of the system "solid phase – soil solution – ionic mobility". The method integrates field core sampling with laboratory measurements of bulk density, swelling ability specific volume and conductivity. An Integral Trophic Index (ITI) is introduced allowing to quantitatively differentiate between potential and actual soil trophic state avoiding labor-intensive granulometric and chemical analyses. It is stated that swelling ability parameters of the soil matrix reflect thickness of organo-mineral "coatings" (potential trophic state), while conductivity characterizes the degree of ion mobilization upon moistening (actual trophic state). A "structural locking" effect of resources where high bulk density limits soil trophic potential realization was revealed. This method is applicable for express diagnostics of the soils of various genesis, monitoring degradation processes and assessing agro-ecological status of lands.

Keywords: soil trophic state, swelling ability, specific volume, conductivity, organo-mineral gel, Integral Trophic Index (ITI).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шеин, Е. В. Теоретические основы гидрологии почв в трудах А. А. Роде и современные подходы к описанию движения и равновесия / Е. В. Шеин // Бюллетень Почвенного института им. В. В. Докучаева. – 2016. – № 83. – С. 11–21. – DOI: 10.19047/0136-1694-2016-83-11-21.

2. Soil Electrical Conductivity / USDA. Natural Resources Conservation Service. – 2022. – URL: https://www.nrcs.usda.gov/sites/default/files/2022-10/Soil%20Electrical%20Conductivity.pdf (date of access: 12.04.2026).

3. Kim, H. N. Monitoring of soil EC for the prediction of soil nutrient regime under different soil water and organic matter contents / H. N. Kim, J. H. Park // Applied biological chemistry. – 2024. – Vol. 67, N 1. – Art. 1. – DOI: 10.1186/s13765-023-00849-4.

4. Soil Health – Electrical Conductivity (EC). – Washington : Natural Resources Conservation Service, 2014.

5. Weil, R. R. The Nature and Properties of Soils / R. R. Weil, N. C. Brady. – 15th ed. – Boston : Pearson Education, 2016. – 1104 p.

6. Ross, G. J. Relationships of specific surface area and clay content to shrink–swell potential of soils having different clay mineralogical compositions / G. J. Ross // Canadian journal of soil science. – 1978. – Vol. 58. – P. 159–166. – DOI: 10.4141/cjss78-020.

7. Бузук, Г. Н. Определение почвенных индексов в качестве показателей трофности почв в фитоценозах / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2022. – № 4. – С. 46–54. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.4.46.

8. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 4. Почвенная матрица / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2022. – № 1. – С. 56–62. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.1.56.

9. Soil Sampling Instructions / Colorado State University. – 2025. – URL: https://agsci.colostate.edu/soiltestinglab/wp-content/uploads/sites/140/2025/03/SOIL-SAMPLING-INSTRUCTIONS-03192025.pdf (date of access: 12.04.2026).

10. Soil Sampling. Standard Operating Procedures / Nevada Division of Environmental Protection. – URL: https://ndep.nv.gov/uploads/env-brownfields-qaplans-docs/SOP_Soil_Sam-

pling_ERT.pdf (date of access: 12.04.2026).

11. SOP #SRCOGDEN02. Surface Soil Sampling / U.S. EPA Region 8. – 2001. – URL: https://www.epa.gov/sites/default/files/documents/r8-src_src-ogden-02.pdf (date of access:).

12. Soil Column Cylinder Auger Set / Royal Eijkelkamp. – URL: https://www.royaleijkelkamp.com/products/augers-samplers/soil-samplers/machine-operated-auger-sets/soil-column-cylinder-auger-set/ (date of access: 12.04.2026).

13. Шеин, Е. В. Агрофизика / Е. В. Шеин, В. М. Гончаров. – Москва : Московский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, 2006. – 194 с.

14. Soil quality – Determination of dry bulk density : ISO 11272:2017. – Geneva : ISO, 2017.

15. Blake, G. R. Bulk density / G. R. Blake, K. H. Hartge // Methods of Soil Analysis. Part 1. – Madison : Soil Science Society of America, 1986. – P. 363–375.

16. Soil Health – Bulk Density. – Washington : Natural Resources Conservation Service, 2014. – 12 p.

17. Soil Sampling Protocols / USDA, Agricultural Research Service. – URL: https://www.ars.usda.gov/arsuserfiles/20361500/pdf_pubs/P1080.pdf (date of access: 12.04.2026).

18. Gunasekaran, K. Real-time soil fertility analysis / K. Gunasekaran, A. Karmel, P. Sreevardhan // Frontiers in soil science. – 2025. – Vol. 5. – DOI: 10.3389/fsoil.2025.1652058.

19. Sanchez, P. A. Soil Fertility Principles / P. Sanchez // Properties and Management of Soils in the Tropics / P. Sanchez. – 2nd ed. – Cambridge : Cambridge University Press, 2019. – P. 309–325.

20. Бузук, Г. Н. Метод изменяющегося геометрического коэффициента для определения электропроводности/ электросопротивления почв / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 2. – С. 41–53. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.2.

21. Бузук, Г. Н. Многочастотный импедансный анализ почв: методология / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 4 (110). – С. 42–58.

22. Методические принципы определения плотности сложения черноземных почв / И. В. Морозов, Д. Э. Варельджан, Я. В. Боровикова, Н. А. Колесникова // Живые и биокосные системы. – 2017. – № 22. – DOI: 10.18522/2308-9709-2017-22-9.

23. К вопросу об определении плотности сложения для оценки агрофизического состояния набухающих почв и грунтов / И. В. Морозов, В. Э. Болдырева, Д. Э. Варельджан, Н. А. Колесникова // Живые и биокосные системы. – 2020. – № 32. – DOI: 10.18522/2308-9709-2020-32-7.

24. Королев, В. А. К методике определения плотности сложения почв тяжелого гранулометрического состава / В. А. Королев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 1. – С. 76–79.

25. Равновесная плотность почвы: анализ дефиниций и методология / Ф. Г. Бакиров, Ю. М. Нестеренко, Д. Г. Поляков, А. В. Халин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2018. – № 2. – С. 11–13.

26. Варельджан, Д. Э. Определение плотности твердой фазы набухающих почв расчетным методом / Д. Э. Варельджан, Я. В. Хорькова, И. В. Морозов // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации : сб. статей VII Междунар. науч.-практ. конф. : в 4 ч. / ред. Г. Ю. Гуляев. – 2019. – Ч. 1. – С. 76–80.

27. Elsaidy, H. A novel formula for the prediction of swelling pressure of compacted expansive soils / H. Elsaidy, W. M. Yan, M. J. Pender // Géotechnique Letters. – 2019. – Vol. 9, N 3. – P. 231–237. – DOI: 10.1680/jgele.18.00203.

28. Erguler, Z. A. A simple test and predictive models for assessing swell potential of Ankara (Turkey) Clay / Z. A. Erguler, R. Ulusay // Engineering geology. – 2003. – Vol. 67, N 3/4. – P. 331–352. – DOI: 10.1016/S0013-7952(02)00205-3.

29. Prakash, K. Free swell ratio and clay mineralogy of fine-grained soils / K. Prakash, A. Sridharan // Geotechnical testing journal. – 2004. – Vol. 27, N 2. – P. 220–225. – DOI: 10.1520/GTJ10860.

30. Varma, S. S. Predictive models for estimation of swelling characteristics of expansive soils based on the index properties / S. S. Varma, M. Gupta, R. Chitra // Problematic Soils and Geoenvironmental Concerns, Proceedings of IGC 2018 / ed.: M. L. Gali, P. R. Rao. – Singapore : Springer, 2020. – P. 537–548.

31. Briggs, L. J. The moisture equivalent of soils / L. J. Briggs, J. W. McLane. – Washington : USDA, 1907. – 23 p.

32. Круглова, Г. И. Методы исследования физико-химических свойств глинистых минералов / Г. И. Круглова. – Ташкент : Изд-во АН УзССР, 1963. – 124 с.

33. Methods of Soil Analysis. Part 4 : Physical Methods / ed.: J. H. Dane, G. C. Topp. – Madison : Soil Science Society of America, 2002. – 1692 p.

34. Воронин, А. Д. Структурно-функциональная гидрофизика почв / А. Д. Воронин. – Москва : Изд-во Московского гос. ун-та, 1984. – 204 с.

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

36. Experimental Data on Maximum Swelling Pressure of Clayey Soils and Related Soil

Properties / R. Taherdangkoo, M. Shehab, T. Nagel [et al.] // Data. – 2024. – Vol. 9, N 4. – Art. 57. – DOI: 10.3390/data9040057.

37. Smagin, A. V. Column-centrifugation method for determining water retention curves of soils and disperse sediments / A. V. Smagin // Eurasian soil science. – 2012. – Vol. 45, N 4. – P. 416–422. – DOI: 10.1134/S1064229312040126.

38. Mesurer la capacite de retention en eau d'un sol par centrifugation : une methode fiable, facile et rapide a mettre en œuvre dans un laboratoire / S. Revaillot, C. Pouget, G. Alvarez, S. Fontaine // NOV'AE. – 2021. – N 107.

39. Aylmore, L. A. G. The chemistry of clay–cation interaction / L. A. G. Aylmore, J. P. Quirk // Advances in Agronomy. – 1969. – Vol. 21. – P. 1–40.

40. Rengasamy, P. Exchangeable cations and clay dispersion : net dispersive charge, a new concept for dispersive soil / P. Rengasamy, E. Tavakkoli, G. K. McDonald // European journal of soil science. – 2016. – Vol. 67. – P. 1–14. – DOI: 10.1111/ejss.12369.

41. Dispersed clay and organic matter in soil : their nature and associations / P. N. Nelson, A. Baldock, P. Clarke [et al.] // Australian journal of soil research. – 1999. – Vol. 37, N 2. – P. 289–316. – DOI: 10.1071/S98076.

42. Sumner, M. E. Cation exchange capacity and exchange coefficients / M. E. Sumner, W. P. Miller // Methods of Soil Analysis. Part 3 / ed. D. L. Sparks. – Madison : Soil Science Society of America, 1996. – P. 1201–1229.

43. Tang, L. Soil fertility, plant nutrition and nutrient management / L. Tang // Plants. – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. 34. – DOI: 10.3390/plants14010034.

44. Kargas, G. Comparison of soil EC values from methods based on 1:1 and 1:5 soil to water ratios and EC_e from saturated paste extract based method / G. Kargas, P. Landra, A. Sgoubopoulou // Water. – 2020. – Vol. 12, N 4. – Art. 1010. – DOI: 10.3390/w12041010.

45. Corwin, D. L. Salinity: Electrical conductivity and total dissolved solids / D. L. Corwin, K. Yemoto // Methods of Soil Analysis. – Madison : Soil Science Society of America, 2017.

46. Hanson, B. R. Salinity and leaching in irrigated soils / B. R. Hanson. – Davis : UC ANR, 2015.

47. Alkayış, M. H. Laboratory-scale geotechnical centrifuge test system desing and consolidation behavior analysis / M. H. Alkayış, M. İ. Onur // Arabian journal of geosciences. – 2022. – Vol. 15, N 10. – Art. 995. – DOI: 10.1007/s12517-021-09375-3.

48. Khanzode, R. M. Measurement of soil-water characteristic curves for fine-grained soils using a small-scale centrifuge / R. M. Khanzode, S. K. Vanapall, D. G. Fredlund // Canadian geotechnical journal. – 2002. – Vol. 39, N 5. – P. 1209–1217. – DOI: 10.1139/t02-060.

49. Бузук, Г. Н. Определение трофности почв электрофизическим методом. Сообщение 9. От линеаризации к экспоненциальной регрессии и корректировке влажности / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 1. – С. 58–69. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.1.58.

50. Hawkins, E. Using Soil Electrical Conductivity (EC) to Delineate Field Variation / E. Hawkins, J. Fulton, K. Port // Ohio State University Extension. – 2017.

51. Soil electrical conductivity: The complete guide to measurements / METER Group. – URL: https://metergroup.com/education-guides/soil-electrical-conductivity-the-complete-guide-to-measurements/ (date of access: 12.04.2026).

52. Rapid Estimation of Soil Electrical Conductivity (ECe) in Arid Regions Using Pedotransfer Functions, FTIR Spectroscopy and Machine Learning / A. Lazaar, T. E. Moatassem, L. Tajeddine [et al.] // Earth systems and environment. – 2025. – P. 1–23. – DOI: 10.1007/s41748-025-00800-1.

53. Evaluation of soil water content and bulk electrical conductivity across the U.S. Climate Reference Network using two electromagnetic sensors / T. B. Wilson, J. Kochendorfer, H. J. Diamond [et al.] // Vadose zone journal. – 2024. – Vol. 23, N 4. – Art. e20336. – DOI: 10.1002/vzj2.20336.

54. Bazykina, G. S. In memory of a classic of Dokuchaev's Pedology Aleksei Andreevich Rode (1896–1979) / G. S. Bazykina // Eurasian soil science. – 2006. – Vol. 39, N 11. – P. 1255–1256. – DOI: 10.1134/S1064229306110147.

55. Rode A. A. Works by A. A. Rode // Open Library. – URL: https://openlibrary.org/authors/OL2193962A/A._A._Rode.

56. Роде, А. А. Основы учения о почвенной влаге. Т. 1 / А. А. Роде. – Ленинград : Гидрометеоиздат, 1965. – 664 с.

57. Роде, А. А. Основы учения о почвенной влаге / А. А. Роде. – Москва : Изд-во Академии наук СССР, 1956.

58. Шеин, Е. В. Теоретические основы гидрологии почв в трудах А. А. Роде и современные подходы к описанию движения и равновесия / Е. В. Шеин // Бюллетень Почвенного института им. В. В. Докучаева. – 2016. – № 83. – С. 11–21. – DOI: 10.19047/0136-1694-2016-83-11-21.

59. How to Calculate Soil Water Content? / The Institute for Environmental Research and Education. – 2024. – URL: https://iere.org/how-to-calculate-soil-water-content/ (date of access: 12.04.2026).

60. How to calculate volumetric water content of soil? / GardenerBible. – 2025. – URL: https://gardenerbible.com/how-to-calculate-volumetric-water-content-of-soil/ (date of access:

12.04.2026).

61. Combined effect of mineralogical and chemical parameters on swelling behaviour of expansive soils / B. H. Rao, P. S. Reddy, B. Mohanty, K. R. Reddy // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11. – Art. 16562. – DOI: 10.1038/s41598-021-95746-5.

62. Specific surface area of soils can be estimated from hygroscopic water content / F. Yan, M. Tuller, L. W. Jonge [et al.] // Geoderma. – 2023. – Vol. 438. – Art. 116614. – DOI: 10.1016/j.geoderma.2023.116614.

63. Cerato, A. B. Activity, relative activity and specific surface area of fine-grained soils Activité, Activité Relative и Superficie Specifique de Sols Granuleux Fins / A. B. Cerato, A. J. Lutenegger // Conference : proceedings of the 16th International Conference of Soil Mechanics and Geotechnical Engineering. – Osaka, 2005. – P. 325–330.

64. Monitoring of soil fertility using in situ soil electrical conductivity sensor in sports turf field / K. A. Anselmi, N. C. Hansen, B. G. Hopkins, A. Hulet // International Turfgrass Society research journal. – 2025. – Vol. 15, N 1. – P. 1135–1138. – DOI: 10.1002/its2.70080.

65. What is EC in soil testing? / GardenerBible. – 2025. – URL: https://gardenerbible.com/what-is-ec-in-soil-testing/ (date of access: 12.04.2026).

66. Improvement of the chemical properties and buffering capacity of coastal sandy soil as affected by clays and organic by-product application / F. Minhal, A. Maas, E. Hanudin, P. Sudira // Soil and water research. – 2020. – Vol. 15, N 2. – P. 93–100. – DOI: 10.17221/55/2019-SWR.

67. Effect of Clay and Organic Matter Amendments on Water and Nutrient Retention of Sandy Soils: Column Leaching Experiment / J. E. Ogunniyi, B. T. Olowookere, I. G. Burns [et al.] // International journal of agriculture and earth science. – 2021. – Vol. 7, N 2. – P. 1–16.

68. Sandy soil reclamation technologies to improve crop productivity and soil health: a review / S. K. Musei, S. Kuyah, S. Nyawira [et al.] // Frontiers in soil science. – 2024. – Vol. 4. – Art. 1345895. – DOI: 10.3389/fsoil.2024.1345895.

69. Yilmaz, I. Relationships between liquid limit, cation exchange capacity, and swelling potentials of clayey soils / I. Yilmaz // Eurasian soil science. – 2004. – Vol. 37, N 5. – P. 506–512. – DOI: 10.1023/B:EURS.0000029883.33707.95.

70. Spagnoli, G. A statistical reappraisal of the relationship between liquid limit and specific surface area, cation exchange capacity and activity of clays / G. Spagnoli, S. Shimobe // Journal of Rock Mechanics and Geotechnical Engineering. – 2019. – Vol. 11, N 4. – DOI: 10.1016/j.jrmge.2018.11.007. – URL: https://www.academia.edu/110436538 (date of access: 12.04.2026).

71. Asghari, S. Role of cation exchange and SSA in microbial calcite precipitation / S. Asghari, B. C. S. Chittoori, J. Pierce // Discover soil. – 2025. – Vol. 2, N 1. – Art. 55. – DOI: 10.1007/s44378-025-00079-8.

72. Rode, A. A. Water regime of certain important soil types of the USSR / A. A. Rode. – Jerusalem : IPST, 1970. – 48 p.

73. Romanova, T. The essence of soil formation in accordance with soil water regime / T. Romanova, A. Chervan, N. Ivakhnenko // Journal of Geography and Cartography. – 2024. – Vol. 7, N 2. – Art. 6271. – DOI: 10.24294/jgc.v7i2.6271.

74. Rode, A. A. Theory of Soil Moisture. Vol. 1 / A. A. Rode. – Jerusalem : IPST, 1969. – 570 p.

REFERENCES

1. Shein EV. Theoretical foundations of soil hydrology in the works of A. A. Rode and modern approaches to the description of movement and equilibrium. Biulleten' Pochvennogo instituta im. V. V. Dokuchaeva. 2016;(83):11–21. doi: 10.19047/0136-1694-2016-83-11-21. (In Russ.)

2. USDA. Natural Resources Conservation Service. Soil Electrical Conductivity. 2022. URL: https://www.nrcs.usda.gov/sites/default/files/2022-10/Soil%20Electrical%20Conductivity.pdf (date of access: 12.04.2026)

3. Kim HN, Park JH. Monitoring of soil EC for the prediction of soil nutrient regime under different soil water and organic matter contents. Appl Biol Chem. 2024;67(1 Art 1). doi: 10.1186/s13765-023-00849-4

4. Soil Health – Electrical Conductivity (EC). Washington, USA: Natural Resources Conservation Service; 2014

5. Weil RR, Brady NC. The Nature and Properties of Soils. 15th ed. Boston, USA: Pearson Education; 2016. 1104 p

6. Ross GJ. Relationships of specific surface area and clay content to shrink–swell potential of soils having different clay mineralogical compositions. Can J Soil Sci. 1978;58:159–66. doi: 10.4141/cjss78-020

7. Buzuk GN. Determination of soil indices as indicators of soil trophism in phytocenoses. Vestnik farmatsii. 2022;(4):46–54. doi: 10.52540/2074-9457.2022.4.46. (In Russ.)

8. Buzuk GN. Determination of soil trophicity by the electrophysical method. Message 4. Soil matrix. Vestnik farmatsii. 2022;(1):56–62. doi: 10.52540/2074-9457.2022.1.56. (In Russ.)

9. Colorado State University. Soil Sampling Instructions. 2025. URL: https://agsci.colostate.edu/soiltestinglab/wp-content/uploads/sites/140/2025/03/SOIL-SAMPLING-INSTRUCTIONS-03192025.pdf (date of access: 12.04.2026).

10. Nevada Division of Environmental Protection. Soil Sampling. Standard Operating Pro-

cedures. URL: https://ndep.nv.gov/uploads/env-brownfields-qaplans-docs/SOP_Soil_Sampling_ERT.pdf (date of access: 12.04.2026)

11. U.S. EPA Region 8. SOP #SRCOG-DEN02. Surface Soil Sampling. 2001. URL: https://www.epa.gov/sites/default/files/documents/r8-src_src-ogden-02.pdf (date of access: 12.04.2026)

12. Royal Eijkelkamp. Soil Column Cylinder Auger Set. URL: https://www.royaleijkelkamp.com/products/augers-samplers/soil-samplers/machine-operated-auger-sets/soil-column-cylinder-auger-set/ (date of access: 12.04.2026)

13. Shein EV, Goncharov VM. Agrophysics. Moskva, RF: Moskovskii gos un-t im MV Lomonosova; 2006. 194 s. (In Russ.)

14. Soil quality – Determination of dry bulk density: ISO 11272:2017. Geneva, Switzerland: ISO; 2017

15. Blake GR, Hartge KH. Bulk density. Methods of Soil Analysis. Part 1. Madison, USA: Soil Science Society of America; 1986. p. 363–75

16. Soil Health – Bulk Density. Washington, USA: Natural Resources Conservation Service; 2014. 12 p

17. USDA, Agricultural Research Service. Soil Sampling Protocols. URL: https://www.ars.usda.gov/arsuserfiles/20361500/pdf_pubs/P1080.pdf (date of access: 12.04.2026)

18. Gunasekaran K, Karmel A, Sreevardhan P. Real-time soil fertility analysis. Front Soil Sci. 2025;5. doi: 10.3389/fsoil.2025.1652058

19. Sanchez P. A. Soil Fertility Principles. In: Sanchez P. Properties and Management of Soils in the Tropics. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2019. p. 309–25

20. Buzuk GN. Variable geometric coefficient method for determining the electrical conductivity/resistivity of soils. Vestnik farmatsii. 2025;(2):41–53. doi: 10.52540/2074-9457.2025.2. (In Russ.)

21. Buzuk GN. Multifrequency impedance analysis of soils: methodology. Vestnik farmatsii. 2025;(4):42–58. (In Russ.)

22. Morozov IV, Varel'dzhan DE, Borovikova IaV, Kolesnikova NA. Methodological principles for determining the bulk density of chernozem soils. Zhivye i biokosnye sistemy. 2017;(22). doi: 10.18522/2308-9709-2017-22-9. (In Russ.)

23. Morozov IV, Boldyreva VE, Varel'dzhan DE, Kolesnikova NA. On the issue of determining the bulk density for assessing the agrophysical state of swelling soils and grounds. Zhivye i biokosnye sistemy. 2020;(32). doi: 10.18522/2308-9709-2020-32-7. (In Russ.)

24. Korolev VA. To the method of determining the bulk density of soils with heavy granulometric composition. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriia: Khimiia. Biologiia. Farmatsiia. 2007;(1):76–9. (In Russ.)

25. Bakirov FG, Nesterenko IuM, Poliakov DG, Khalin AV. Equilibrium density of soil: analysis of definitions and methodology. Izvestiia Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2018;(2):11–3. (In Russ.)

26. Varel'dzhan DE, Khor'iakova IaV, Morozov IV. Determination of the density of the solid phase of swelling soils by the calculation method. V: Guliaev GIu, redaktor. Sovremennaia nauka: aktual'nye voprosy, dostizheniia i innovatsii : sb statei VII Mezhdunar nauch-prakt konf : v 4 ch 2019. Ch. 1. s. 76–80. (In Russ.)

27. Elsaidy H, Yan WM, Pender MJ. A novel formula for the prediction of swelling pressure of compacted expansive soils. Géotechnique Letters. 2019;9(3):231–7. doi: 10.1680/jgele.18.00203

28. Erguler ZA, Ulusay R. A simple test and predictive models for assessing swell potential of Ankara (Turkey) Clay. Eng Geol. 2003;67(3-4):331–52. doi: 10.1016/S0013-7952(02)00205-3

29. Prakash K, Sridharan A. Free swell ratio and clay mineralogy of fine-grained soils. Geotechnical Testing Journal. 2004;27(2):220–5. doi: 10.1520/GTJ10860

30. Varma SS, Gupta M, Chitra R. Predictive models for estimation of swelling characteristics of expansive soils based on the index properties. In: Gali ML, Rao PR, editors. Problematic Soils and Geoenvironmental Concerns, Proceedings of IGC 2018. Singapore: Springer; 2020. p. 537–48

31. Briggs LJ, McLane JW. The moisture equivalent of soils. Washington, USA: USDA; 1907. 23 p

32. Kruglova GI. Methods for studying the physical and chemical properties of clay minerals. Tashkent, Uzbekistan: Izd-vo Akademii nauk Uzbekskoi SSR, 1963. 124 s. (In Russ.)

33. Dane JH, Topp GC, editors. Methods of Soil Analysis. Part 4: Physical Methods. Madison, USA: Soil Science Society of America; 2002. 1692 p

34. Voronin AD. Structural and functional hydrophysics of soils. Moskva, RF: Izd-vo Moskovskogo gos un-ta; 1984. 204 s. (In Russ.)

35. Vadiunina AF, Korchagina ZA. Methods for studying the physical properties of soils. Moskva, RF: Agropromizdat; 1986. 416 s. (In Russ.)

36. Taherdangkoo R, Shehab M, Nagel T, Ardejani FD, Butscher C. Experimental Data on Maximum Swelling Pressure of Clayey Soils and Related Soil Properties. Data. 2024;9(4 Art 57). doi: 10.3390/data9040057

37. Smagin AV. Column-centrifugation method for determining water retention curves of soils and disperse sediments. Eurasia Soil Sci. 2012;45(4):416–22. doi: 10.1134/S1064229312040126

38. Revaillot S, Pouget C, Alvarez G, Fontaine S. Mesurer la capacite de retention en eau d'un sol par centrifugation : une methode fiable, facile et rapide a mettre en œuvre dans un labora-

toire. NOV'AE. 2021;(107). (French)

39. Aylmore LAG, Quirk JP. The chemistry of clay–cation interaction. Advances in Agronomy. 1969;21:1–40

40. Rengasamy P, Tavakkoli E, McDonald GK. Exchangeable cations and clay dispersion : net dispersive charge, a new concept for dispersive soil. Eur J Soil Sci. 2016;67:1–14. doi: 10.1111/ejss.12369

41. Nelson PN, Baldock A, Clarke P, Oades JM, Churchman GJ. Dispersed clay and organic matter in soil : their nature and associations. Australian Journal of Soil Research. 1999;37(2):289–316. doi: 10.1071/S98076

42. Sumner ME, Miller WP. Cation exchange capacity and exchange coefficients. In: Sparks DL, editor. Methods of Soil Analysis. Part 3. Madison, USA: Soil Science Society of America; 1996. p. 1201–29

43. Tang L. Soil fertility, plant nutrition and nutrient management. Plants (Basel). 2024;14(1):34. doi: 10.3390/plants14010034

44. Kargas G, Landra P, Sgoubopoulou A. Comparison of soil EC values from methods based on 1:1 and 1:5 soil to water ratios and EC_e from saturated paste extract based method. Water (Basel). 2020;12(4 Art 1010). doi: 10.3390/w12041010

45. Corwin DL, Yemoto K. Salinity: Electrical conductivity and total dissolved solids. In: Methods of Soil Analysis. Madison, USA: Soil Science Society of America; 2017

46. Hanson BR. Salinity and leaching in irrigated soils. Davis, USA: UC ANR; 2015

47. Alkayış MH, Onur Mİ. Laboratory-scale geotechnical centrifuge test system desing and consolidation behavior analysis. Arabian Journal of Geosciences. 2022;15(10 Art 995). doi: 10.1007/s12517-021-09375-3

48. Khanzode RM, Vanapall SK, Fredlund DG. Measurement of soil-water characteristic curves for fine-grained soils using a small-scale centrifuge. Canadian Geotechnical Journal. 2002;39(5):1209–17. doi: 10.1139/t02-060

49. Buzuk GN. Determining Soil Trophicity by the Electrophysical Method. Message 9. From Linearization to Exponential Regression and Moisture Correction. Vestnik farmatsii. 2025;(1):58–69. doi: 10.52540/2074-9457.2025.1.58. (In Russ.)

50. Hawkins E, Fulton J, Port K. Using Soil Electrical Conductivity (EC) to Delineate Field Variation. Ohio State University Extension. 2017

51. METER Group. Soil electrical conductivity: The complete guide to measurements. URL: https://metergroup.com/education-guides/soil-electrical-conductivity-the-complete-guide-to-measurements/ (date of access: 12.04.2026)

52. Lazaar A, Moatassem TE, Tajeddine L, Mansour LA, Kebede F. Rapid Estimation of Soil Electrical Conductivity (ECe) in Arid Regions Using Pedotransfer Functions, FTIR Spectroscopy and Machine Learning. Earth syst Environ. 2025:1–23. doi: 10.1007/s41748-025-00800-1

53. Wilson TB, Kochendorfer J, Diamond HJ, Meyers TP, Hall M, Lee TR, et al. Evaluation of soil water content and bulk electrical conductivity across the U.S. Climate Reference Network using two electromagnetic sensors. Vadose Zone J. 2024;23(4 Art e20336). doi: 10.1002/vzj2.20336

54. Bazykina GS. In memory of a classic of Dokuchaev's Pedology Aleksei Andreevich Rode (1896–1979). Eurasia Soil Sci. 2006;39(11):1255–6. doi: 10.1134/S1064229306110147

55. Rode AA. Works by A. A. Rode. Open Library. URL: https://openlibrary.org/authors/OL2193962A/A._A._Rode (date of access: 12.04.2026)

56. Rode AA. Fundamentals of the Doctrine of Soil Moisture. Vol. 1. Leningrad, RF: Gidrometeoizdat; 1965. 664 s. (In Russ.)

57. Rode AA. Fundamentals of the Doctrine of Soil Moisture. Moskva, RF: Izd-vo Akademii nauk SSSR; 1956. (In Russ.)

58. Shein EV. Theoretical foundations of soil hydrology in the works of A. A. Rode and modern approaches to the description of movement and equilibrium. Biulleten' Pochvennogo instituta im VV. Dokuchaeva. 2016;(83):11–21. doi: 10.19047/0136-1694-2016-83-11-21. (In Russ.)

59. The Institute for Environmental Research and Education. How to Calculate Soil Water Content? 2024. URL: https://iere.org/how-to-calculate-soil-water-content/ (date of access: 12.04.2026)

60. GardenerBible. How to calculate volumetric water content of soil? 2025. URL: https://gardenerbible.com/how-to-calculate-volumetric-water-content-of-soil/ (date of access: 12.04.2026)

61. Rao BH, Reddy PS, Mohanty B, Reddy KR. Combined effect of mineralogical and chemical parameters on swelling behaviour of expansive soils. Sci Rep. 2021;11(Art 16562). doi: 10.1038/s41598-021-95746-5

62. Yan F, Tuller M, Jonge LW, Moldrup P, Arthur E. Specific surface area of soils can be estimated from hygroscopic water content. Geoderma. 2023;438(Art 116614). doi: 10.1016/j.geoderma.2023.116614

63. Cerato AB, Lutenegger AJ. Activity, relative activity and specific surface area of fine-grained soils Activité, Activité Relative и Superficie Specifique de Sols Granuleux Fins. Conference: proceedings of the 16th International Conference of Soil Mechanics and Geotechnical Engineering. Osaka, Japan; 2005. p. 325–30

64. Anselmi KA, Hansen NC, Hopkins BG, Hulet A. Monitoring of soil fertility using in situ soil electrical conductivity sensor in sports turf field. Int Turfgrass Soc Res J. 2025;15(1):1135–8. doi: 10.1002/its2.70080

65. GardenerBible. What is EC in soil test-

ing? 2025. URL: https://gardenerbible.com/what-is-ec-in-soil-testing/ (date of access: 12.04.2026)

66. Minhal F, Maas A, Hanudin E, Sudira P. Improvement of the chemical properties and buffering capacity of coastal sandy soil as affected by clays and organic by-product application. Soil and Water Research. 2020;15(2):93–100. doi: 10.17221/55/2019-SWR

67. Ogunniyi JE, Olowookere BT, Burns IG, Lillywhite R, Rickson RJ. Effect of Clay and Organic Matter Amendments on Water and Nutrient Retention of Sandy Soils: Column Leaching Experiment. International Journal of Agriculture and Earth Science. 2021;7(2):1–16

68. Musei SK, Kuyah S, Nyawira S, Ng'ang'a SK, Karugu WN, Smucker A, et al. Sandy soil reclamation technologies to improve crop productivity and soil health: a review. Front Soil Sci. 2024;4(Art 1345895). doi: 10.3389/fsoil.2024.1345895

69. Yilmaz I. Relationships between liquid limit, cation exchange capacity, and swelling potentials of clayey soils. Eurasia Soil Sci. 2004;37(5):506–12. doi: 10.1023/B:EURS.0000029883.33707.95

70. Spagnoli G, Shimobe S. A statistical reappraisal of the relationship between liquid limit and specific surface area, cation exchange capacity and activity of clays. Journal of Rock Mechanics and Geotechnical Engineering. 2019;11(4). doi: 10.1016/j.jrmge.2018.11.007. URL: https://www.academia.edu/110436538 (date of access: 12.04.2026)

71. Asghari S, Chittoori BCS, Pierce J. Role of cation exchange and specific surface area in microbial calcite precipitation in clayey soils. Discov Soil. 2025;2(1 Art 55). doi: 10.1007/s44378-025-00079-8

72. Rode AA. Water regime of certain important soil types of the USSR. Jerusalem, Israel: IPST; 1970. 48 p

73. Romanova T, Chervan A, Ivakhnenko N. The essence of soil formation in accordance with soil water regime. Journal of Geography and Cartography. 2024;7(2 Art 6271). doi: 10.24294/jgc.v7i2.6271

74. Rode AA. Theory of Soil Moisture. Vol. 1. Jerusalem, Israel: IPST; 1969. 570 p

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 15.04.2026 г.

УДК 631.42:631.43 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.27

Г. Н. Бузук

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЧВ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ ГИДРОФИЗИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

г. Витебск, Республика Беларусь

Предложен метод количественной оценки глинистой фракции почв, основанный на определении удельного объема гидратированной системы v_{lab} после стандартизованной физико-химической обработки (увлажнение, ультразвуковое диспергирование и центрифугирование). Показано, что величина v_{lab} интегрально отражает суммарный вклад структурно-минеральной матрицы и процессов гидратации, связанных с тонкодисперсной фазой почвенного профиля. Для интерпретации результатов введена нормированная шкала на основе экспериментальных эталонов чистого кварцевого песка и региональной эталонной глины. Выведена аналитическая формула расчета эффективной (функциональной) глинистости (Clay %).

Введена нормированная шкала интерпретации результатов на основе экспериментальных эталонов песка и глины, позволяющая рассчитывать эффективную (функциональную) долю глинистой фракции. Параллельно проведен анализ частотно-зависимой электропроводности почвенных суспензий, на основании которого предложена интерпретация параметров GR_{1k} и GR_{100k} как индикаторов потенциальной и актуальной трофности почвы.

Показано, что совместный анализ v_{lab} и кондуктометрических характеристик формирует согласованную систему признаков, отражающих как структурное состояние почвы, так и свойства жидкой фазы. Предложенный подход позволяет выявлять скрытые функциональные особенности почвенной системы и может быть использован для экспресс-диагностики ее агрохимического состояния.

Ключевые слова: трофность почв, набухаемость, удельный объем, электропроводность, органо-минеральный гель, ультразвуковое диспергирование.

ВВЕДЕНИЕ

Плодородие почв определяется динамическим комплексом их физических, химических и биологических свойств, среди которых фундаментальную роль играет тонкодисперсная коллоидная фракция [1–3]. Данная фракция, представленная преимущественно вторичными глинистыми минералами и высокомолекулярными компонентами органического вещества (гумусом), формирует основную долю активной поверхности почвы. Именно эта поверхность ответственна за удержание влаги, структурообразование и аккумуляцию биофильных элементов.

Глина и гумус выступают ключевыми носителями постоянного и переменного отрицательного заряда в почвенной системе, обуславливая ее емкость катионного обмена (CEC – *Cation Exchange Capacity*) [4, 5]. Величина CEC традиционно используется в почвоведении и агрохимии как фундаментальный показатель потенциального плодородия, поскольку она строго характеризует способность почвенного поглощающего комплекса (ППК) прочно удерживать катионы основных элементов питания (Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, NH_4^{+}) и эффективно противостоять их вымыванию нисходящими водными токами [6, 7]. В связи с этим глинисто-гумусовый комплекс можно рассматривать как базовую матрицу потенциальной трофности почв – их внутренней способности накапливать и пролонгированно репродуцировать ресурсы, необходимые для физиологического обеспечения фитоценозов.

Фундаментальным проявлением взаимодействия почвенной коллоидной системы с полярными молекулами воды является набухание [2, 8]. Глинистые минералы, обладая высокой удельной поверхностью и слоистой кристаллической структурой, способны поглощать значительные объемы воды, формируя развитые гидратированные слои и существенно увеличивая макрообъем всей системы [2, 4]. Аналогичную роль выполняет высокодисперсное органическое вещество, существенно повышающее водоудерживающую способность и трансформирующее микроструктуру порового пространства. В результате для почв с развитой коллоидной фазой характерны высокая влагоемкость, оптимизированная микропористость и развитая поверхность гетерогенного взаимодействия. Связь между удержанием воды и набуханием имеет глубокую физико-химическую природу: оба процесса детерминированы силами взаимодействия диполей воды с поверхностью минеральных пакетов, а также осмотическим привлечением растворителя в диффузные слои ионов (ДЭС) [4, 9].

С этой точки зрения удельный объем набухшей (гидратированной) системы v_{lab}, определяемый после стандартизированного ультразвукового диспергирования и последующего центрифугирования, может рассматриваться как интегральная количественная характеристика потенциальной трофности почвы, прямо отражающая функциональную емкость глинисто-гумусового комплекса [9, 10].

В отличие от индекса набухания, показатель удельной электрической проводимости (EC) отражает не потенциальную буферную емкость матрицы, а текущее (актуальное) физико-химическое состояние почвенного раствора. Электропроводность почвы детерминируется мгновенной концентрацией свободных растворенных ионов и представляет собой меру способности жидкой фазы проводить электрический ток [11]. Основной вклад в величину EC вносят подвижные макро- и микроэлементы, находящиеся в растворе: катионы кальция, магния, калия, натрия, а также нитрат-, сульфат- и хлорид-анионы. В современной агрохимической практике EC признан важнейшим оперативным индикатором общей минерализации, уровня засоления и косвенной мерой доступности питательных

веществ [6, 11]. Таким образом, если набухание отражает *потенциальную трофность* (резерв и удержание), то электропроводность характеризует *реализованную (актуальную)* трофность почвы, определяемую содержанием доступных растворенных форм элементов в данный момент времени. Совместный анализ данных параметров позволяет совершить методологический переход от простого констатирующего описания элементного состава к комплексной функциональной оценке почвенной системы. Последнее представляет значительный интерес для лекарственного растениеводства в силу зависимости качества лекарственного сырья от свойств почвы.

Целью настоящей работы является разработка методики количественной оценки потенциальной трофности почв, обусловленной глинисто-гумусовой фазой, на основе индекса набухания, а также детальный анализ ее соотношения с частотно-зависимыми показателями электропроводности как характеристиками актуального состояния почвенной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторный протокол подготовки проб

Разделение на фракции и взятие навески: Воздушно-сухую пробу исходной интактной почвы взвешивали, после чего аккуратно растирали в ступке без разрушения первичных минеральных обломков и просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Из подготовленного мелкозема брали рабочую навеску массой ≈ 2,00 г. Точная масса сухой навески (m_{soil}) фиксировалась гравиметрически.

Гидратация: К навеске в пластиковой центрифужной пробирке типа Эппендорф объемом 10 мл добавляли точно 8,00 мл деионизированной воды, после чего систему выдерживали в течение 1–2 часов при периодическом перемешивании для достижения термодинамически равновесного набухания и полного смачивания активных поверхностей [2, 8].

Ультразвуковая обработка (УЗ): Пробирки помещали в горизонтальном положении в ультразвуковую ванну мощностью 30 Вт на 15 минут. Данная стадия необходима для стандартизованного диспергирования микроагрегатов и максимально полного высвобождения тонкодисперсной фракции [12].

Центрифугирование: Суспензию после акустического воздействия и интенсивного встряхивания центрифугировали на установке типа 800D при факторе разделения 1000g в течение 15 минут. Такое центробежное ускорение гарантирует удаление свободной гравитационной воды, оставляя в осадке исключительно прочносвязанную капиллярную и адсорбированную влагу [2, 8]. Сочетание УЗ-диспергирования и центрифугирования формирует воспроизводимое состояние гетерогенной системы «дисперсная твердая фаза – удержанная жидкость». Важно отметить, что в процессе УЗ обработки преобладающая часть коллоидной фракции переходит во взвешенное состояние в жидкой фазе, делая центрифугат (фугат) основным носителем электрохимически активных компонентов [12].

Регистрация электрических параметров: Непосредственно в центрифугате измеряли частотно-зависимые компоненты комплексного импеданса – активное сопротивление R и реактивное сопротивление X на фиксированных частотах сигналов 1, 10 и 100 кГц при амплитудном напряжении 0,6 В. Измерения осуществлялись при параллельной схеме замещения с заглублением электродов в жидкую фазу строго на 30 мм [10, 13].

Удаление центрифугата (фугата) и гравиметрия: Центрифугат аккуратно отсасывали с помощью шприца с тонкой иглой. Остаточные капли влаги со стенок пробирки удаляли полосками фильтровальной бумаги, после чего пробирку с влажным плотным осадком взвешивали для определения массы m_{wet}.

Измерительный комплекс и температурная компенсация

Измерения электрофизических параметров выполнялись квадратной четырехэлектродной установкой с фиксированным межэлектродным расстоянием a = 9 мм и LCR-метром FNIRSI LC1020E. Применение четырехэлектродной схемы (подача тока через внешние электроды и регистрация разности потенциалов на внутренних) позволило радикально снизить контактные и поляризационные искажения на интерфейсе «электрод – раствор» [13].

Для исключения влияния геометрии

датчиков традиционно применяется калибровка по стандартным растворам KCl. Однако в данной работе реализован более точный подход с использованием *динамического геометрического коэффициента*, изменяющегося как функция глубины погружения электродов в исследуемый субстрат и частоты сигнала [10, 14].

Изменение глубины погружения квадратного зонда трансформирует пространственную конфигурацию линий электрического поля и объем зоны чувствительности, что напрямую влияет на регистрируемый комплексный импеданс [10, 13–15].

Поскольку удельная электропроводность растворов критически зависит от температуры (возрастая примерно на 2% на каждый градус Цельсия), все зарегистрированные значения активного сопротивления $R(f)$ приводились к стандартизированной температуре T_{ref} = 25 ˚C по классическому линейному уравнению температурной коррекции (формула 1):

$$R_{25}(f) = \frac{R_T(f)}{1 + \alpha(T - 25)}, \quad (1)$$

где $R_T(f)$ – измеренное активное сопротивление при температуре T ˚C;

α – температурный коэффициент проводимости почвенного раствора, принятый для данных систем равным 0,0201 [6, 11].

Расчетные формулы измеряемых и производных величин

На каждой частоте $f \in \{1,10,100\}$ исходно фиксировали раздельно активное R(f) и реактивное X(f), а также комплексное сопротивление Z(f) [13] (формула 2):

$$Z(f) = R(f) + iX(f)$$
$$|Z(f)| = \sqrt{R(f)^2 + X(f)^2}. \quad (2)$$

Гравиметрическая влажность (удержание раствора) (формула 3):

$$w_g = \frac{m_{\text{wet}} - m_{\text{soil}}}{m_{\text{soil}}}. \quad (3)$$

Удельный объем гидратированной (набухшей) системы v_{lab} ($\text{см}^3\ \text{г}^{-1}$) рассчитывали по уравнению 4:

$$v_{lab} = \frac{1}{\rho_s} + \frac{m_{wet} - m_{soil}}{m_{soil} \cdot \rho_{sol}}, \quad (4)$$

где p_s – плотность твердой фазы почвы (при отсутствии прямых пикнометрических измерений принимается равной 2,65 г/см^3);

p_{sol} – плотность удержанной жидкой фазы центрифугата (в приближении принята за 1,00 г/см^3);

m_{soil} – масса абсолютно сухой навески почвы (г);

m_{wet} – масса системы «почва + удержанная жидкость» после центрифугирования (г).

Величина v_{lab} – характеризует суммарный объем, формируемый 1 г сухой почвы после полного насыщения и разрушения агрегатной структуры [12].

Нормированная электропроводность рассчитывалась как отношение удельной электропроводности раствора к массе сухой почвы (формула 5):

$$GR_f = \frac{1}{R(f) \cdot m_{soil}} \cdot 10000, \quad (5)$$

где $R(f)$ – активное сопротивление системы на частоте f (Ом), скорректированное на геометрический коэффициент установки;

m_{soil} – масса сухой почвы (г);

10000 – пересчет S в μS.

Таким образом, параметр GR_f характеризует электрическую проводимость, отнесенную к единице массы почвы ($\mu S \cdot cm^{-1} \cdot г^{-1}$).

Для расчета эффективного содержания глины (*Clay%*) использовалась нормированная шкала, построенная на двух региональных эталонах: чистом карьерном песке (0% глины → v_{sand}) и карьерной глине (100% глины → v_{clay}), обработанных в идентичных условиях (формула 6):

$$Clay\% = 100 \cdot \frac{v_{lab} - v_{sand}}{v_{clay} - v_{sand}}. \quad (6)$$

Данный параметр отражает не гранулометрическое содержание физической глины, а ее *эффективную (функциональную) долю*, определяющую гидрофильный

потенциал и сорбционную активность среды [2, 4].

В состоянии после УЗ-обработки реальный объем системы v_{lab} может опускаться ниже объема чистого песка v_{sand} из-за ультразвуковой переупаковки частиц или специфического гранулометрического состава, в результате чего числитель ($v_{lab} - v_{sand}$) может стать отрицательным. Поэтому в формулу вводится алгоритм расчета логического ограничения (граничное условие) (формула 7):

$$Clay\% = \max\left(0{,}100 \cdot \frac{v_{lab} - v_{sand}}{v_{clay} - v_{sand}}\right). \quad (7)$$

Математическая модель пересчета параметров на интактную пробу

Поскольку скелетная фракция почв (> 0,5 мм) представлена преимущественно слабовыветрелыми первичными минералами и обломками горных пород, ее собственная удельная поверхность, емкость поглощения и способность к набуханию малы по сравнению с мелкоземом [2, 16]. Специфическая электрическая проводимость и индекс набухания крупнозема в условиях принятого гидротермического режима центрифугирования условно принимаются равными нулю.

Разделение интактной пробы почвы на фракции

Воздушно-сухую пробу исходной интактной почвы взвешивали (m_{int}), после чего аккуратно растирали в ступке без разрушения первичных минеральных обломков и просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм.

Фракцию, прошедшую через сито (мелкозем), собирали для дальнейшего анализа (m_{mz}).

Фракцию, оставшуюся на сите (крупнозем или скелет почвы, частицы > 0,5 мм), взвешивали отдельно (m_{skel}).

Рассчитывали массовую долю мелкозема в интактной пробе (коэффициент мелкозема K_{mz}) по формуле 8:

$$K_{\text{mz}} = \frac{m_{int} - m_{\text{skel}}}{m_{\text{int}}} = 1 - \omega_{\text{skel}} \quad (8)$$

где ω_{skel} – доля почвенного скелета в единице массы исходной почвы.

Для экстраполяции лабораторных данных, полученных для мелкозема, на реальную интактную почву (до просеивания) формулы расчета индекса набухания (v_{int}), эффективного содержания глины ($Clay_{int}$) и нормированной проводимости ($GR(f)_{int}$) преобразуются с учетом коэффициента K_{mz}.

Индекс набухания интактной почвы (формула 9):

$$\begin{aligned} v_{int} &= K_{mz} \cdot v_{lab} + (1 - K_{mz}) \cdot \rho_s^{-1} = \\ &= K_{mz} \cdot v_{lab} + \rho_s^{-1} - K_{mz} \cdot \rho_s^{-1} = \\ &= \rho_s^{-1} + (v_{lab} - \rho_s^{-1}) \cdot K_{mz}. \end{aligned} \quad (9)$$

Объем, занимаемый твердой фазой единицы массы, остается неизменным (при допущении равенства плотностей ρ_s фракций), но объем удержанной упорядоченной влаги масштабируется пропорционально содержанию активного мелкозема. Формула верна только при строгом допущении, что плотность твердой фазы скелета и мелкозема абсолютно идентичны ρ_s.

Эффективное содержание глины (%) в интактной пробе (формула 10):

$$Clay_{\text{int}} = Clay \cdot K_{\text{mz}}. \quad (10)$$

Нормированная частотная проводимость интактной почвы (формула 11):

$$GR(f)_{int} = GR_f \cdot K_{\text{mz}}. \quad (11)$$

Применение данных формул позволяет нивелировать эффект искусственного завышения потенциального плодородия и гидрофильности, который неизбежно возникает при анализе исключительно тонких фракций скелетных, щебнистых или сильнокаменистых почв. Учет фактора скелетности вносит существенные коррективы в агрохимическую интерпретацию [2, 7]. Образец почвы, идентифицированный по свойствам мелкозема как «высокопотенциальный и буферный» (например, при высоком содержании внутриструктурных солей и глины в тонкой фракции), при пересчете на интактную пробу с высокой долей крупнозема (ω_{skel} > 0,4–0,5) может смещаться в классификационную группу «ограниченно актуаль-

ной трофности». Это обусловлено тем, что каменистый скелет выступает в роли инертного макро-разбавителя, снижающего реальный гидрофильный и удерживающий объем корнеобитаемого горизонта в естественном залегании. Таким образом, введение коэффициента K мелкозем является обязательным условием для перехода от абстрактных лабораторных величин к реальной оценке качества почвенных ресурсов *in situ*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ экспериментального массива данных

Сводные результаты определений физико-химических и частотно-зависимых кондуктометрических параметров тринадцати исследованных образцов почв в исходном состоянии без УЗ-обработки – **US(-)** и после нее – **US(+)** систематизированы в таблице 1.

Таблица 1. – Физико-химические и кондуктометрические характеристики образцов почв в исходном состоянии и после ультразвукового воздействия

	US(-)					**US(+)**				
name	v_{lab}	m_{soil}	GR_{1k}	GR_{100k}	*Clay %*	v_{lab}	m_{soil}	GR_{1k}	GR_{100k}	*Clay %*
S-26	0,94	2,19	67,29	77,56	31,84	1,23	1,81	38,03	51,35	67,81
S-18	0,83	2,13	21,79	24,42	18,04	0,81	2,13	16,57	19,43	16,29
S-33	0,82	2,08	16,73	18,69	17,00	0,78	2,12	13,84	15,84	11,85
S-16	0,87	2,06	13,81	15,54	22,97	0,82	2,11	11,12	12,73	17,40
S-15	0,88	2,14	15,45	17,46	24,17	0,82	2,14	12,73	14,70	17,20
S-13	0,76	2,09	8,50	9,72	9,59	0,71	2,14	8,40	9,63	3,25
S-12	0,76	2,19	8,63	9,95	9,69	0,75	2,13	8,38	9,58	8,70
S-27	1,07	2,09	53,57	64,96	47,68	0,99	2,13	35,12	49,06	38,48
S-25	0,87	2,11	10,04	11,62	23,29	0,80	2,05	10,43	11,90	14,16
S-24	0,74	2,14	6,54	7,56	7,32	0,69	2,18	6,87	7,77	0,78
S-21	0,81	2,11	12,05	13,93	15,63	0,78	2,09	11,75	13,47	12,57
S-22	0,81	2,00	13,94	15,91	15,47	0,82	2,09	11,74	13,62	16,74
S-23	0,93	2,10	15,20	17,54	30,69	0,98	2,14	17,05	20,45	36,38

Примечания: **US(−)** – исходное (нативное) состояние почвенной суспензии и фугата без применения ультразвуковой обработки; **US(+)** – состояние почвенной системы после стандартизированного воздействия ультразвуком (мощностью 30 Вт в течение 15 минут); name – идентификационное наименование (шифр) исследуемого образца почвы; v_{lab} ($см^3 \cdot г^{-1}$) – удельный объем гидратированной (набухшей) почвенной системы после центрифугирования. Характеризует суммарный объем, формируемый 1 граммом абсолютно сухой почвы вместе с прочноудерживаемой и адсорбированной влагой; m_{soil} (г) – точная масса навески абсолютно сухой почвы, зафиксированная гравиметрически при подготовке пробы; GR_{1k} (мкСм $\cdot$ $см^{-1} \cdot г^{-1}$) – нормированная активная электропроводность почвенной системы (фугата) на низкой частоте измерительного сигнала 1 кГц, приведенная к стандартной температуре 25 °C и отнесенная к единице массы сухой почвы; GR_{100k} (мкСм $\cdot$ $см^{-1} \cdot г^{-1}$) – нормированная активная электропроводность почвенной системы (фугата) на высокой частоте измерительного сигнала 100 кГц, приведенная к стандартной температуре 25 °C и отнесенная к единице массы сухой почвы; Clay % – расчетное эффективное (функциональное) процентное содержание глинистой (органо-минерального геля) фракции в мелкоземе, вычисленное по нормированной шкале относительно региональных эталонов песка и глины.

Частотная дисперсия и эффекты ультразвуковой деструкции

Для всего массива образцов зафиксировано устойчивое и закономерное превышение нормированной проводимости на частоте 100 кГц по сравнению с частотой 1 кГц ($GR_{100k} > GR_{1k}$). Это однозначно подтверждает наличие выраженной частотной дисперсии импеданса в исследуемых гетерогенных средах [13–15]. Физический механизм дисперсии обусловлен тем, что на частоте 1 кГц период полуволны измерительного сигнала сопоставим со временем релаксации ДЭС почвенных частиц. Происходит накопление связанных зарядов на межфазных границах (эффект Максвелла-Вагнера), что порождает высокое поляризационное сопротивление и снижает активную проводимость [17, 18].

На высоких частотах (100 кГц) вклад межфазной поляризации минимален, поэтому величина GR_{100k} преимущественно

отражает объемную ионную проводимость почвенного раствора и пропорциональна удельной электропроводности раствора [12].

Воздействие ультразвука вызывает глубокую трансформацию электрофизического отклика. Переход от состояния **US(-)** к **US(+)** в большинстве образцов сопровождается падением абсолютных величин проводимости, при этом низкочастотная проводимость GR_{100k} падает значительно сильнее, чем высокочастотная GR_{100k}. С акустико-физической точки зрения УЗ-кавитация разрушает природные почвенные агрегаты [12]. В исходном состоянии агрегаты представляют собой совокупность пористых макро- и микроколлекторов с большим количеством внутренних интерфейсных «ловушек» для зарядов, многократно усиливающих низкочастотную поляризацию. Разрушение агрегатной структуры нивелирует эти структурные ловушки, снижая поляризационный вклад в общую проводимость.

Более того, для отдельных образцов (например, S-23) после УЗ-обработки отмечен рост проводимости (GR_{100k} увеличился с 17,54 до 20,45), что указывает на десорбцию ионов с внутренних поверхностей глинистых агрегатов и их переход в раствор.

Важным диагностическим критерием выступает абсолютная частотная дисперсия (формула 12):

$$\Delta GR = GR_{100k} - G_{R1k}. \qquad (12)$$

Экспериментально показано (таблица 1), что несмотря на снижение абсолютных параметров электропроводности, УЗ-обработка приводит к росту дисперсии ΔGR и отношения GR_{100k} / GR_{1k}. Это указывает на то, что акустическое поле селективно подавляет именно низкочастотные структурно-поляризационные процессы, делая частотную шкалу чувствительным индикатором агрегированности почвенной матрицы [12, 13].

Интерпретация графических зависимостей

Анализ экспериментальных трендов, представленных на графиках исходного документа, позволяет установить линейные межкорреляционные связи.

На графиках исходного состояния **US(-)** (рисунок 1) фиксируется средний коэффициент детерминации для низкочастотной проводимости ($R^2 = 0{,}56$ для связи $GR_{1k} - v_{lab}$), тогда как для высокочастотной проводимости связь выражена несколько сильнее ($R^2 = 0{,}58$ для $GR_{100k} - v_{lab}$). Это может указывать на то, что в нативной структурной матрице пространственное распределение ДЭС и емкость поглощения (косвенно выраженная через v_{lab}) взаимосвязаны с поляризационными эффектами.

После проведения ультразвуковой деструкции (рисунок 2) структура связей существенно изменяется. В низкочастотном диапазоне наблюдается наиболее тесная зависимость исследуемых параметров ($R^2 = 0{,}91$), тогда как для высокочастотной проводимости коэффициент детерминации несколько снижается до $R^2 = 0{,}85$, что, однако, существенно выше, чем в варианте без ультразвука.

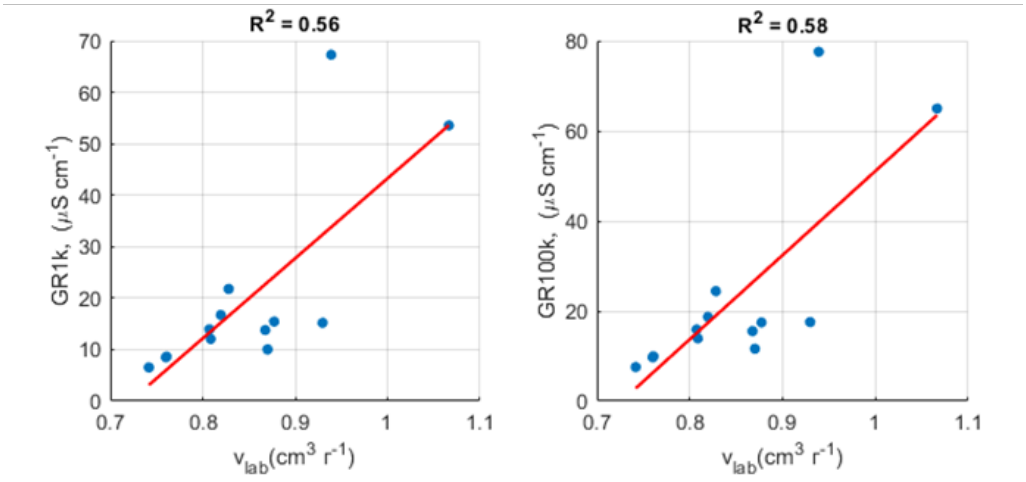


Рисунок 1. – Зависимость нормированной проводимости GR_{1k} (слева) и GR_{100k} (справа) от удельного объема гидратированной системы v_{lab} для исходных образцов -**US(-)**

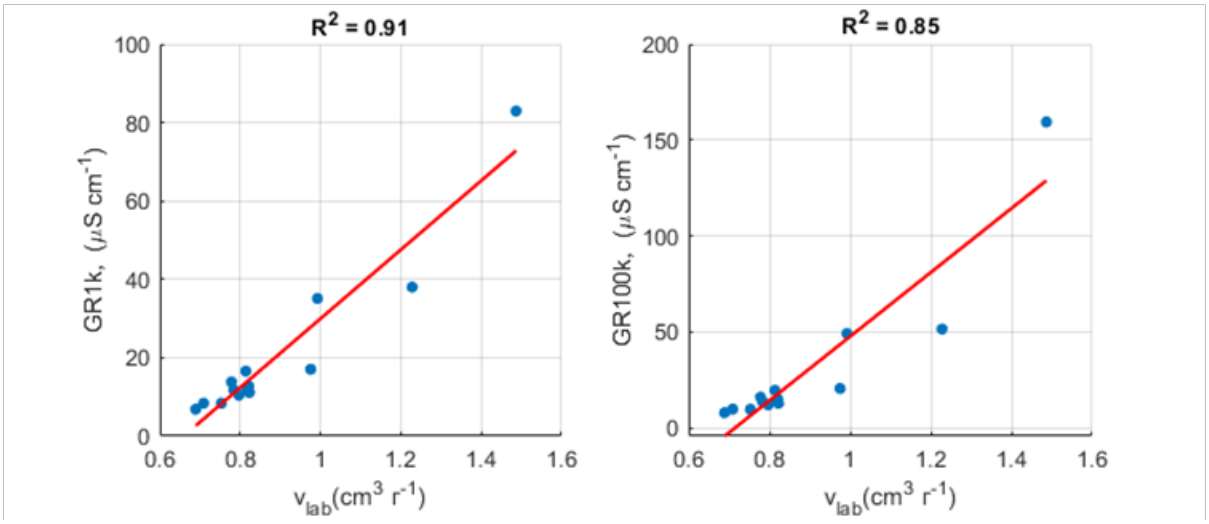


Рисунок 2. – Зависимость нормированной проводимости GR_{1k} (слева) и GR_{100k} (справа) от удельного объема гидратированной системы v_{lab} после УЗ-обработки -**US(+)**

Данное явление объясняется тем, что ультразвуковая обработка разрушает агрегированную структуру почвы, устраняя экранирующее влияние агрегатов и обеспечивая доступ к ранее недоступной («скрытой») активной поверхности глинистых минералов [12].

В результате деструкции вклад поверхностно-поляризационных эффектов уменьшается, а измеряемая проводимость в большей степени начинает отражать свойства жидкой фазы.

На высоких частотах (100 кГц) величина GR_{100k} определяется преимущественно объемом жидкой фазы, удерживаемой в поровом пространстве, что приводит к формированию близкой к линейной зависимости между GR_{100k} и удельным объемом гидратированной системы v_{lab}.

Комплексная диагностика трофности и агрохимического состояния

Интеграция параметров v_{lab}, GR_{1k} и GR_{100k} позволяет сформировать концептуальную модель функциональной диагностики почв, в рамках которой каждый показатель выполняет определённую диагностическую роль:

– v_{lab} – удельный объем гидратированной (набухшей) системы, интегральный показатель гидрофильно-структурного потенциала почвенной матрицы (вместимости) [2];

– GR_{1k} – индикатор потенциальной (обменной, связанной) трофности, ассоциированной с ёмкостью двойного электрического слоя и запасом обменных катионов почвенного поглощающего комплекса [4, 5, 9];

– GR_{100k} – индикатор актуальной (доступной) трофности, отражающий текущую концентрацию элементов питания в почвенном растворе [12, 13];

– частотная дисперсия (ΔGR) – мера структурной организации и степени агрегированности почвенных коллоидов [12, 13].

На основе выявленных закономерностей разработана классификационная схема, позволяющая выделить четыре ключевых диагностических типа почв:

1. Почвы высокого уровня общей трофности (высокопотенциальные, буферные). Характеризуются одновременно высокими значениями v_{lab}, GR_{1k} и GR_{100k} при выраженной частотной дисперсии. Подобные системы обладают развитым почвенным поглощающим комплексом, обеспечивающим сбалансированный запас как прочно удерживаемых обменных катионов, так и мобильных форм элементов питания в почвенном растворе [5, 19]. Примером являются образцы S-26 и S-27.

2. Потенциально богатые высокоструктурированные (агрегированные) почвы. Отличаются высокими значениями v_{lab} и исходно повышенными значениями GR_{1k}, однако демонстрируют существенное снижение кондуктометрических показателей после ультразвукового воздействия, сопровождаемое увеличением частотной дисперсии. Это указывает на

то, что значительный запас элементов питания физически локализован внутри устойчивых микроагрегатов, а их биодоступность ограничена структурным состоянием почвы и динамикой агрегатообразования [12].

3. Почвы с преобладанием актуальной (легкодоступной) трофности. Характеризуются умеренными значениями v_{lab}, относительно низким уровнем GR_{1k} и повышенными значениями GR_{100k}. После ультразвуковой обработки наблюдается стабильность или увеличение проводимости (пример – образец S-23). Такие системы обогащены растворенными солями, однако обладают ограниченной емкостью поглощения и низкой буферностью, что повышает риск быстрого вымывания и истощения элементов питания [6, 11].

4. Почвы низкого уровня трофности (деградированные, песчаные). Идентифицируются по низким значениям всех базовых параметров (v_{lab}, GR_{1k}, GR_{100k}) и слабой или практически отсутствующей частотной зависимости. Для них характерны слабая структурированность, низкое содержание глинисто-гумусовых коллоидов и, как следствие, низкая продуктивность [1–3, 20]. Типичные представители – образцы S-13, S-12 и S-24.

Сохранение практически неизменных значений v_{lab} до и после ультразвукового воздействия (при одновременном существенном изменении проводимости) указывает на то, что акустическая обработка не влияет на термодинамические характеристики жидкой фазы, но существенно изменяет геометрию твердой фазы и конфигурацию поверхностных зарядов [12]. Это позволяет в рамках двухчастотной кондуктометрии раздельно оценивать вклад структурных параметров почвы и свойств почвенного раствора, формируя основу для экспресс-диагностики ее функционального состояния [13, 15].

В ходе проведенных исследований показано, что в килогерцовом диапазоне электропроводность почвенных суспензий демонстрирует частотную дисперсию, проявляющуюся в превышении высокочастотного показателя над низкочастотным ($GR_{100k} > GR_{1k}$). Наблюдаемая дисперсия согласуется с переходом от низкочастотных межфазных поляризационных процессов к режиму, в котором вклад объёмной ионной проводимости раствора становится более значимым. Установлено, что параметры GR_{1k} и GR_{100k} могут использоваться как селективные индикаторы различных аспектов трофности: GR_{1k} – как индикатор потенциальной (обменной/связанной) составляющей, а GR_{100k} – как индикатор актуальной (растворной/доступной) составляющей.

Выявлено, что ультразвуковая обработка сопровождается снижением абсолютных значений электропроводности, что интерпретируется как следствие разрушения агрегатной структуры и ослабления вклада межфазной поляризации (в частности, эффектов типа Максвелла–Вагнера) на внутренних границах раздела фаз. Показано, что деструкция агрегатов сопровождается увеличением частотной дисперсии, что позволяет рассматривать показатель ΔGR как количественный индикатор степени агрегированности и структурной организации дисперсной системы.

Установлена выраженная связь между кондуктометрическими параметрами и эффективной долей глинистой (органо-минеральной) фракции. После ультразвуковой обработки наблюдается усиление корреляционных связей, что согласуется с раскрытием активной поверхности минералов и уменьшением экранирующего влияния органо-минеральных агрегатов.

Подтверждено, что параметр v_{lab} обладает высокой устойчивостью к ультразвуковому воздействию и может рассматриваться как инвариантный показатель вместимости системы, характеризующий потенциальные условия удержания и транспорта жидкой фазы.

Показано, что трехпараметрический подход v_{lab} – GR_{1k} – GR_{100k} обеспечивает возможность экспресс-дифференциации почв по уровню трофности, буферной способности и доступности элементов питания, снижая потребность в трудоемких седиментационных и классических химико-аналитических процедурах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложена и концептуально обоснована интегральная электрофизическая модель функциональной диагностики почв, основанная на со-

вместном использовании удельного объема гидратированной системы v_{lab} и двухчастотных кондуктометрических параметров GR_{1k} и GR_{100k}, а также их частотной дисперсии ΔGR.

Ключевым элементом методического подхода является стандартизованный протокол подготовки образцов (увлажнение – ультразвуковое диспергирование – центрифугирование), обеспечивающий перевод природно неоднородной почвенной системы в воспроизводимое состояние и позволяющий сопоставлять гидрофизические и электрофизические характеристики различных образцов.

Принципиальной особенностью предложенного подхода является использование ультразвуковой обработки как контролируемого физического воздействия, позволяющего операционально разделить вклад структурной организации твердой фазы и свойств жидкой фазы. В результате достигается возможность интерпретации регистрируемых параметров через физически обоснованные компоненты почвенной системы.

Показано, что параметр v_{lab} отражает гидрофильно-структурный потенциал и вместимость почвенной матрицы, GR_{1k} характеризует вклад связанных и обменных форм, связанных с двойным электрическим слоем, тогда как GR_{100k} преимущественно определяется объемной ионной проводимостью почвенного раствора. Совместное использование этих параметров формирует согласованное пространство признаков, позволяющее дифференцировать почвы по уровню трофности и структурной организации.

Практическое значение разработанного подхода заключается в возможности предварительной экспресс-оценки состояния почв без применения трудоемких седиментационных и классических химико-аналитических методов. Использование нормированной шкалы на основе эталонов обеспечивает переход от относительных измерений к количественным интерпретациям и повышает сопоставимость результатов.

В целом полученные результаты демонстрируют перспективность двухчастотной кондуктометрии в сочетании с параметром v_{lab}. как универсального инструмента функциональной диагностики, обеспечивающего количественную оценку как структурно-минеральной компоненты, так и состояния жидкой фазы почвенной системы.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются существенное расширение базы исследованных почв с целью охвата широкого спектра текстурных, минералогических и генетических типов, что позволит повысить универсальность и воспроизводимость предложенного подхода. Особое внимание должно быть уделено учету минералогического состава глинистой фракции, включая различия между монтмориллонит-, иллит- и каолинит-содержащими системами, поскольку их вклад в процессы гидратации и поверхностного заряда может существенно различаться.

Дополнительно представляет интерес систематическое изучение влияния солевого состава и ионной силы почвенного раствора, включая варьирование концентрации и состава электролитов, что позволит уточнить характер взаимодействия между процессами объемной проводимости и межфазной поляризации. В этом контексте важным является переход от эмпирической интерпретации к построению параметризованных моделей, учитывающих вклад ключевых физико-химических факторов.

Отдельным направлением является разработка калибровочных зависимостей для различных природно-климатических и литологических условий, включая создание региональных и межрегиональных шкал интерпретации параметров v_{lab}, GR_{1k} и GR_{100k}. Это позволит адаптировать метод к практическим задачам агрохимической диагностики и мониторинга почвенного покрова. В более широком плане перспективным представляется интеграция предложенного подхода с геофизическими и гидрологическими методами, а также его использование в задачах пространственного картирования неоднородности почвенных свойств.

Определенный интерес представляет установление связей предложенных коэффициентов с урожайностью, составом и содержанием биологически активных веществ в культивируемых и дикорастущих лекарственных растениях с целью прогноза.

SUMMARY

G. N. Buzuk

FUNCTIONAL SOIL DIAGNOSTICS BASED ON INTEGRATED COMBINATION OF HYDROPHYSICAL AND ELECTROPHYSICAL PARAMETERS

A method for quantitative assessment of clay fraction in soils is proposed based on the determination of the specific volume of a hydrated system v_{lab} after standardized physicochemical treatment (wetting, ultrasonic dispersion and centrifugation). It is shown that the swelling index v_{lab} integrally reflects total contribution of the structural–mineral matrix and hydration processes associated with the fine-dispersed fraction of the soil profile. A normalized scale based on experimental reference materials from pure high-silica sand and regional reference clay is introduced to interpret the results. An analytical formula for calculating effective (functional) clayiness is derived *(Clay %)*.

A standardized scale for interpreting results based on experimental reference materials of sand and clay, allowing to calculate effective (functional) part of the clay fraction is introduced. In parallel analysis of frequency-dependent electrical conductivity of soil suspensions is made, based on which interpretation of parameters GR_{1k} and GR_{100k} as indicators of potential and available soil trophicity is proposed.

It is shown that a combined analysis of v_{lab} and conductometric characteristics defines a coordinated system of characteristics reflecting both the structural soil state and the liquid phase properties. The approach proposed allows to reveal hidden functional features of the soil system and can be applied for express diagnostics of its agrochemical state.

Keywords: soil trophicity, swelling capacity, specific volume, electrical conductivity, organo-mineral gel, ultrasonic dispersion.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brady, N. C. The Nature and Properties of Soils / N. C. Brady, R. R.Weil. – 15th ed. – New York : Pearson Education, 2016. – 1104 p.

2. Hillel, D. Introduction to Environmental Soil Physics / D. Hillel. – Amsterdam : Academic Press, 2004. – 494 p.

3. Sparks, D. L. Environmental Soil Chemistry / D. L. Sparks. – 2nd ed. – Oxford : Academic Press, 2003. – 352 p.

4. Sparks, D. L. Soil Physical Chemistry / D. L. Sparks. – 2nd ed. – Boca Raton : CRC Press, 1999. – 432 p.

5. Sumner, M. E. Cation exchange capacity and exchange coefficients / M. E. Sumner, W. P. Miller // Methods of Soil Analysis. Part 3. Chemical Methods / ed. D. L. Sparks. – Madison : Soil Science Society of America, 1996. – P. 1201–1229.

6. Rhoades, J. D. The Use of Saline Waters for Crop Production / J. D. Rhoades, A. Kandiah, A. M. Mashali. – Rome : Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1992. – 133 p.

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

8. Шеин, Е. В. Курс физики почв / Е. В. Шеин. – Москва : Изд-во Моск. ун-та, 2005. – 432 с.

9. Фридрихсберг, Д. А. Курс коллоидной химии / Д. А. Фридрихсберг. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Ленинград : Химия, 1984. – 368 с.

10. Бузук, Г. Н. Многочастотный импедансный анализ почв: методология / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 4. – С. 42–58.

11. Поздняков, А. И. Стационарные электрические поля в почвах : монография / А. И. Поздняков, Л. А. Позднякова, А. Д. Позднякова ; под ред. Л. О. Карпачевского. – Москва : КМК Scientific Press, 1996. – 358 с.

12. Study of soil aggregate breakdown dynamics under low dispersive ultrasonic energies with sedimentation and X-ray attenuation / J. Schomakers, F. Zehetner, A. Mentler [et al.] // International agrophysics. – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 501–508. – DOI: 10.1515/intag-2015-0057.

13. Interpretation of electrochemical impedance spectroscopy (EIS) circuit model for soils / P. J. Han, Y. F. Zhang, F. Y. Chen, X. H. Bai // Journal of Central South University. – 2015. – Vol. 22, N 11. – P. 4318–4328. – DOI: 10.1007/s11771-015-2980-1.

14. Бузук, Г. Н. Метод изменяющегося геометрического коэффициента для определения электропроводности/электросопротивления почв / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2025. – № 2. – С. 41–53. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.2.41.

15. Ultra-broad-band electrical spectroscopy of soils and sediments–a combined permittivity and conductivity model / M. Loewer, T. Günther, J. Igel [et al.] // Geophysical journal international. – 2017. – Vol. 210, N 3. – P. 1360–1373. – DOI: 10.1093/gji/ggx242.

16. Качинский, Н. А. Физика почвы / Н. А. Качинский. – Ч. 1. – Москва : Высшая

школа, 1965. – 323 с.

17. Chen, Y. Effects of Maxwell–Wagner polarization on soil complex dielectric permittivity under variable temperature and electrical conductivity / Y. Chen, D. Or // Water resources research. – 2006. – Vol. 42, N 6. – DOI: 10.1029/2005WR004590.

18. Maxwell, J. C. A Treatise on Electricity and Magnetism : in 2 vol. / J. C. Maxwell. – Oxford : Clarendon Press, 1873. – Vol. 1. – 425 p. ; Vol. 2. – 444 p.

19. Тюрин, И. В. Органическое вещество почвы и его роль в плодородии / И. В. Тюрин. – Москва : Наука, 1965. – 320 с.

20. Поздняков, А. И. Электрофизические методы исследования почв / А. И. Поздняков. – Москва : Наука, 1986. – 190 с.

REFERENCES

1. Brady NC, Weil RR. The Nature and Properties of Soils. 15th ed. New York, USA: Pearson Education; 2016. 1104 p

2. Hillel D. Introduction to Environmental Soil Physics. Amsterdam, Netherlands: Academic Press; 2004. 494 p

3. Sparks DL. Environmental Soil Chemistry. 2nd ed. Oxford, UK: Academic Press; 2003. 352 p

4. Sparks DL. Soil Physical Chemistry. 2nd ed. Boca Raton, USA: CRC Press; 1999. 432 p

5. Sumner ME, Miller WP. Cation exchange capacity and exchange coefficients. In: Sparks DL, editor. Methods of Soil Analysis. Part 3. Chemical Methods. Madison, USA: Soil Science Society of America; 1996. p. 1201–29

6. Rhoades JD, Kandiah A, Mashali AM. The Use of Saline Waters for Crop Production. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 1992. 133 p

7. Vadiunina AF, Korchagina ZA. Methods for studying the physical properties of soils. Moskva, RF: Agropromizdat; 1986. 416 s. (In Russ.)

8. Shein EV. Soil Physics Course. Moskva, RF: Izd-vo Mosk un-ta; 2005. 432 s. (In Russ.)

9. Fridrikhsberg DA. Colloid Chemistry Course. Izd 2-e, pererab i dop. Leningrad, RF: Khimiia; 1984. 368 s. (In Russ.)

10. Buzuk GN. Multifrequency impedance analysis of soils: methodology. Vestnik farmatsii. 2025;(4):42–58. (In Russ.)

11. Pozdniakov AI, Pozdniakova LA, Pozdniakova AD. Stationary electric fields in soils: monografiia. Karpachevskii LO, redactor. Moskva, RF: KMK Scientific Press; 1996. 358 s. (In Russ.)

12. Schomakers J, Zehetner F, Mentler A, Ottner F, Mayer H. Study of soil aggregate breakdown dynamics under low dispersive ultrasonic energies with sedimentation and X-ray attenuation. Int Agrophys. 2015;29(4):501–8. doi: 10.1515/intag-2015-0057

13. Han PJ, Zhang YF, Chen FY, Bai XH. Interpretation of electrochemical impedance spectroscopy (EIS) circuit model for soils. J Cent South Univ. 2015;22(11):4318–28. doi: 10.1007/s11771-015-2980-1

14. Buzuk GN. The method of varying geometric coefficient for determining the electrical conductivity/resistivity of soils. Vestnik farmatsii. 2025;(2):41–53. doi: 10.52540/2074-9457.2025.2.41. (In Russ.)

15. Loewer M, Günther T, Igel J, Kruschwitz S, Martin T, Wagner N. Ultra-broad-band electrical spectroscopy of soils and sediments – a combined permittivity and conductivity model. Geophys J Int. 2017;210(3):1360–73. doi: 10.1093/gji/ggx242

16. Kachinskii NA. Soil physics. Ch. 1. Moskva, RF: Vysshaia shkola; 1965. 323 s. (In Russ.)

17. Chen Y, Or D. Effects of Maxwell–Wagner polarization on soil complex dielectric permittivity under variable temperature and electrical conductivity. Water Resour Res. 2006;42(6). doi: 10.1029/2005WR004590

18. Maxwell JC. A Treatise on Electricity and Magnetism : in 2 vol. Oxford, UK: Clarendon Press; 1873. Vol. 1. 425 p. ; Vol. 2. 444 p

19. Tiurin IV. Soil organic matter and its role in fertility. Moskva, RF: Nauka; 1965. 320 s. (In Russ.)

20. Pozdniakov AI. Electrophysical methods of soil research. Moskva, RF: Nauka; 1986. 190 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:
г. Витебск, Республика Беларусь,
тел. +375-29-715-08-38,
e-mail: buzukg@mail.ru,
профессор, доктор фармацевтических наук,
Бузук Г. Н.

Поступила 26.05.2026 г.

УДК 615.322:582.284:543.544.5 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.39

Г. И. Горбацевич, Н. С. Гурина

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКСТРАКТОВ *FOMES FOMENTARIUS* (L.) FR.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Трутовик настоящий Fomes fomentarius (L.) Fr. является перспективным источником биологически активных веществ грибного происхождения, включая фенольные соединения, полисахариды, стероиды, тритерпеноиды, производные бензотрополона и липиды. Целью исследования являлось изучение влияния природы растворителя на химический профиль экстрактов F. fomentarius. Объектом исследования служили плодовые тела F. fomentarius, заготовленные в Минской области Республики Беларусь. Экстракты получали методом мацерации с использованием гексана, хлороформа, этилацетата, этанола различной концентрации и воды. Определяли выход экстрактивных веществ, сумму водорастворимых полисахаридов, фенольных соединений, стероидных и тритерпеновых соединений. Компонентный состав изучали методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме отрицательной ионизации.

Установлено, что природа растворителя существенно влияет на выход экстрактивных веществ и соотношение основных групп БАВ. Наибольший общий выход обеспечивали экстракты, полученные с использованием этанола с концентрацией 70–90%. Максимальное содержание фенольных соединений отмечено при использовании 70% этанола, тогда как стероидные и тритерпеновые соединения наиболее эффективно извлекались хлороформом и концентрированными водно-этанольными смесями. Водный экстракт характеризовался преимущественным содержанием водорастворимых полисахаридов. По данным ВЭЖХ-МС/МС в экстрактах идентифицированы производные бензотрополона, включая дегидрофоментариол и ангидрофоментариол, ланостановые тритерпеновые кислоты, а также жирные кислоты. Полученные данные могут быть использованы при разработке технологии и стандартизации экстрактов F. fomentarius.

Ключевые слова: Fomes fomentarius, трутовик настоящий, экстракция, растворитель, фенольные соединения, тритерпеноиды, полисахариды, ВЭЖХ-МС/МС.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия возрастает интерес к природным источникам биологически активных веществ (БАВ), способных служить основой для создания новых лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) к пище. Особое место среди таких объектов занимают макромицеты, поскольку их плодовые тела и мицелий содержат широкий спектр соединений (полисахариды, фенольные вещества, стероиды, тритерпеноиды, липиды и др.), которые часто отличаются от БАВ растений. Ксилотрофные грибы, в том числе представители порядка *Polyporales*, представляют значительный интерес как перспективное лекарственное сырье грибного происхождения. Одним из таких видов является трутовик настоящий – *F. fomentarius* (L.) Fr. [1], который повсеместно распространен в средней полосе [2]. В природных условиях он развивается преимущественно на древесине лиственных пород, прежде всего березы. Благодаря широкой распространенности и накоплению значительного количества вторичных метаболитов трутовик настоящий представляет интерес как доступное и перспективное сырье для фармакогностического исследования.

Исторический опыт применения *F. fomentarius* в народной медицине достаточно обширен. Трутовик настоящий использовался для лечения желудочно-кишечных заболеваний, нарушений функции печени, а также в качестве кровоостанавливающего и противовоспалительного средства [3, 4]. В европейской, западносибирской и индийской народной медицине перевязочные материалы из измельченных плодовых тел *F. fomentarius* применяли наружно при ра-

нах и ожогах, что связано с их выраженными гемостатическими свойствами [4].

Современные исследования показали, что к числу соединений, обнаруженных в плодовых телах и экстрактах *F. fomentarius*, относятся стероиды, включая эргостерол и его производные; фенолкарбоновые кислоты (*n*-гидроксибензойная, *n*-кумаровая, протокатеховая, ванилиновая, галловая и сиреневая), производные бензотрополона (фоментариол); тритерпеноиды (полипореновые, фомеффициновые кислоты); полисахариды (β-(1→3)-*D*-глюканы, хитин), липиды и аминокислоты [3–7]. Такой состав определяет широкий спектр потенциальной фармакологической активности. Для экстрактов *F. fomentarius* описаны антиоксидантные, противовоспалительные, анальгетические, противоопухолевые, противомикробные, противовирусные, фунгицидные, иммуномодулирующие и противодиабетические свойства [3, 4, 8, 9]. Отмечено, что экстракты трутовика настоящего могут влиять на ключевые молекулярные механизмы воспаления и опухолевого роста. В частности, метаболиты *F. fomentarius* способны модулировать активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, участвующего в регуляции воспалительного ответа, клеточной выживаемости и химиорезистентности [9]. Для метанольного экстракта показано ингибирование экспрессии iNOS и COX за счет снижения связывания NF-κB с ДНК, что может быть связано с противовоспалительной, анальгетической и противоопухолевой активностью [10]. Кроме того, в литературе описаны полисахаридные фракции, обладающие иммуномодулирующим потенциалом [9, 10]. Значительный интерес представляют также фенольные соединения *F. fomentarius*, поскольку они могут вносить вклад в антиоксидантную активность экстрактов [11–14]. Существенное значение также имеют липофильные компоненты – стероиды и тритерпеноиды, которые определяют противовоспалительную и цитостатическую активность экстрактов [5–7].

Несмотря на наличие сведений о химическом составе и биологической активности, *F. fomentarius*, вопросы направленного извлечения отдельных групп БАВ остаются актуальными. Состав получаемого экстракта в значительной степени определяется природой растворителя, его полярностью, способностью растворять гидрофильные или липофильные компоненты. Поэтому выбор растворителя является не только технологическим этапом, но и фактором направленного формирования химического профиля экстракта.

Изучение влияния природы растворителя на химический состав экстрактов трутовика настоящего имеет практическое значение для фармацевтической разработки: оно позволяет определить оптимальные условия извлечения целевых групп БАВ, и послужить предпосылкой для стандартизации грибного сырья и экстракционных препаратов на основе *F. fomentarius* [14].

Целью настоящего исследования является изучение влияния природы растворителя на химический профиль экстрактов *F. fomentarius*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования и подготовка сырья. Объектом исследования служили плодовые тела трутовика настоящего *F. fomentarius* (L.) Fr., заготовленные в июле–октябре 2025 г. на территории Минской области Республики Беларусь. После сбора сырье очищали от посторонних примесей и разделяли на фрагменты размером 2–3 см. Сушку проводили в сушильном шкафу «Витязь» при температуре 40 ± 2 °C до воздушно-сухого состояния. Перед экстракцией высушенное сырье измельчали с использованием молотковой мельницы MOLOT. Диаметр отверстий сита составлял 2 мм [15].

Получение экстрактов. Для получения извлечений *F. fomentarius* использовали растворители квалификации «х. ч.»: гексан (C_6H_{14}), этилацетат (ЭА), хлороформ ($CHCl_3$), этанол различной концентрации (EtOH) и воду (H_2O). Экстракцию проводили методом мацерации: навеску измельченного сырья массой 1,00 г помещали в колбу, добавляли 50,0 мл соответствующего растворителя и оставляли настаиваться в течение 7 суток при периодическом перемешивании. По окончании настаивания извлечения процеживали, затем фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Полученные фильтраты использовали для последующего анализа.

Определение выхода экстрактивных веществ. Выход экстрактивных веществ определяли гравиметрическим методом путем высушивания 5,00 мл полученных извлечений в предварительно высушенных и взвешенных бюксах до постоянной массы [16].

Определение суммы водорастворимых полисахаридов. Сумму водорастворимых полисахаридов определяли гравиметрическим методом [15]. Сухой остаток, полученный при определении выхода экстрактивных веществ, растворяли в 1,0 мл воды очищенной. Затем к полученному раствору добавляли 4,0 мл этанола 96% (об/об). Смесь выдерживали при температуре 60 °С в течение 1 ч, после чего фильтровали через предварительно высушенный и взвешенный фильтр «Синяя лента». Фильтр с осадком высушивали в сушильном шкафу до постоянной массы, после чего определяли прирост массы фильтра.

Определение суммы фенольных соединений. Сумму фенольных соединений определяли фотометрическим методом с использованием реактива Фолина-Чокальтеу [17]. В мерные колбы вместимостью 25,0 мл отбирали по 1,00 мл исследуемых извлечений, добавляли 1,00 мл реактива Фолина-Чокальтеу (Merck, кат. № 109001), 4,00 мл 10% раствора натрия карбоната Na_2CO_3 (ч.д.а., ЗАО «Пять океанов»), доводили водой очищенной до метки и перемешивали. Растворы выдерживали в течение 60 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте.

Для построения калибровочного графика готовили серию растворов галловой кислоты в диапазоне концентраций 15,625–500 мкг/мл. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре HALO VIS-20 (Dynamica Scientific Ltd.) в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см при длине волны 725 нм. Сумму фенольных соединений выражали в процентах в пересчете на галловую кислоту.

Определение суммы стероидных и тритерпеновых соединений. Определение суммы стероидных и тритерпеновых соединений в образцах экстрактов проводили спектрофотометрическим методом по реакции Либермана-Бурхардта [18]. Для анализа 5,0 мл извлечения упаривали досуха, после чего сухой остаток растворяли в 10,0 мл хлороформа. К 1,00 мл полученного раствора добавляли 1,00 мл реактива Либермана-Бурхардта, представляющего собой смесь уксусного ангидрида и серной кислоты в соотношении 10 : 1 (об/об, «х.ч.», «Экос-1»). Реакционную смесь перемешивали и выдерживали при комнатной температуре в течение 90 мин. После этого измеряли оптическую плотность растворов при длине волны 665 нм. Калибровочный график строили с использованием серии хлороформных растворов холестерина (Merck) с концентрацией 10–1000 мкг/мл. Содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений выражали в процентах в пересчете на холестерин.

Жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием. Компонентный состав экстрактов *F. fomentarius* изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Сухие экстракты растворяли в метаноле для ВЭЖХ (HPLC grade, Carlo Erba Reagents). Концентрация анализируемых растворов составляла 0,1%. Анализ проводили на хроматографическом комплексе Thermo Scientific Ultimate 3000, оснащенном масс-детектором Q Exactive Focus Orbitrap LC-MS/MS System.

Для хроматографического разделения использовали колонку с обращенной фазой C18 Kinetex размером 150 мм × 2,1 мм и размером частиц сорбента 2,6 мкм. Температуру колонки поддерживали на уровне 25 °С. Объем вводимого образца составлял 5 мкл. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,2 мл/мин. В качестве подвижных фаз использовали: А – 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде; В – 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Перед вводом образца систему уравновешивали в течение 5 мин при 100% фазе А. Элюирование проводили в градиентном режиме: 0–5 мин: 0–5% В; 5–15 мин: 5–60% В; 15–30 мин: 60–65% В; 30–40 мин: 65–95% В; 40–55 мин: 95% В.

Масс-спектрометрическое детектирование проводили с использованием источника ионизации электроспреем (HESI). Скрининг молекулярных ионов осуществляли в режиме Full-MS для отрицательно заряженных ионов. Для идентификации отдельных компонентов дополнительно регистрировали продукты фрагментации ионов в режиме MS/MS при энергии кол-

лизии 35 эВ. Основные параметры источника ионизации были следующими: напряжение распыления в положительном режиме – 3500 В, в отрицательном режиме – 2500 В; температура капилляра – 320 °С; поток защитного газа – 20 усл. ед.; поток вспомогательного газа – 10 усл. ед.; температура нагревателя зонда – 30 °С; уровень S-Lens RF – 80. Максимальный ток распыления составлял 100 усл. ед.

Обработку хроматограмм и масс-спектров проводили с использованием программного обеспечения Thermo Scientific Xcalibur и Chromeleon v. 7.2.6.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019. Все определения проводили не менее чем в трех повторностях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования была проведена сравнительная оценка экстрактов *F. fomentarius*, полученных с использованием растворителей различной природы: гексана, хлороформа, этилацетата, 96% этанола и воды. Для каждого извлечения определяли содержание суммы фенольных соединений, суммы стероидных и тритерпеновых соединений, выход экстрактивных веществ, а также содержание суммы водорастворимых полисахаридов. Полученные данные представлены на рисунке 1.

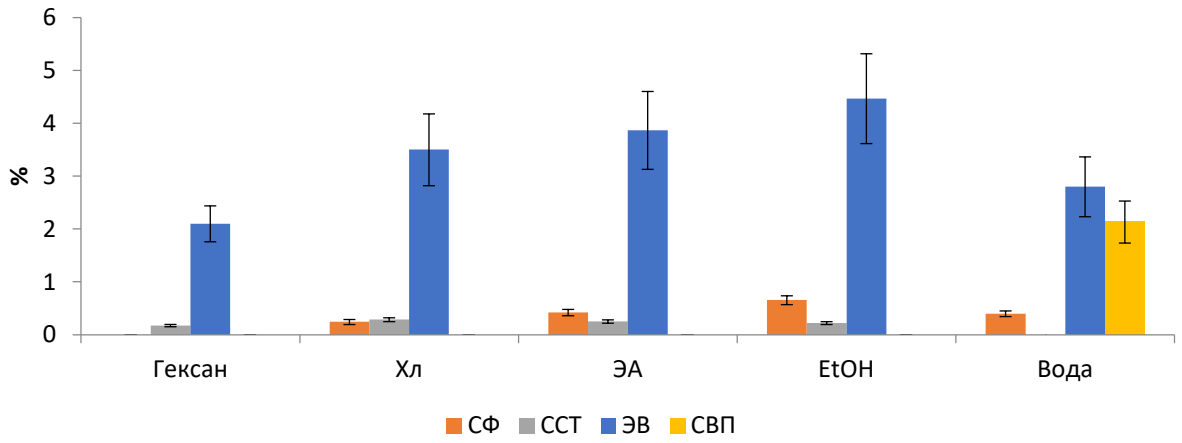


Рисунок 1. – Влияние природы растворителя на содержание БАВ в экстрактах *F. fomentarius*

Анализ результатов показал, что природа растворителя оказывает выраженное влияние как на общий выход экстрактивных веществ, так и на соотношение отдельных групп БАВ. Наибольший выход экстрактивных веществ наблюдался при использовании этанола и составлял 4,50 ± 0,79%. Высокие значения данного показателя также были характерны для этилацетатного и хлороформного извлечений: 3,87 ± 0,74 и 3,50 ± 0,68% соответственно. Водный экстракт характеризовался меньшим выходом экстрактивных веществ – 2,80 ± 0,57%, а минимальное значение отмечено для гексанового извлечения – 2,10 ± 0,34%. Следовательно, этанол оказался наиболее универсальным экстрагентом, способным извлекать из сырья широкий спектр соединений различной полярности.

Содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений было максимальным в хлороформном экстракте и составляло 0,29 ± 0,04%. Несколько меньшие значения отмечены для гексанового, этилацетатного и этанольного экстрактов, а в водном экстракте стероидные и тритерпеновые соединения практически не определялись (рисунок 1). Такой характер распределения закономерен, поскольку большинство стероидных и тритерпеновых метаболитов обладают преимущественно липофильными свойствами и лучше извлекаются органическими растворителями низкой и средней полярности. Сумма фенольных соеди-

нений, напротив, возрастала при использовании более полярных растворителей: наибольшее содержание фенольных соединений отмечено в этанольном экстракте – 0,66 ± 0,08%. Сумма водорастворимых полисахаридов была обнаружена главным образом в водном экстракте, ее содержание составляло 2,1 ± 0,4%.

Дополнительно была изучена зависимость выхода экстрактивных веществ и содержания водорастворимых полисахаридов от концентрации этанола в водно-этанольном экстрагенте. При увеличении содержания этанола от 0 до 70% наблюдался рост выхода экстрактивных веществ. Максимальный выход экстрактивных веществ был отмечен при содержании этанола 70–90%, где показатель составлял около 4,87–4,93% (рисунок 2). При дальнейшем увеличении концентрации этанола до 96% выход экстрактивных веществ снижался (рисунок 2).

Содержание водорастворимых полисахаридов, напротив, закономерно снижалось с увеличением концентрации этанола, при этом при концентрации этанола 60% и выше полисахариды практически не определялись. Содержание фенольных соединений увеличивалось при повышении концентрации этанола от 0 до 70%, а максимальное значение наблюдалось при использовании 70% этанола: 1,03 ± 0,11%. Отметим, что при дальнейшем увеличении концентрации этанола содержание фенольных соединений снижалось (рисунок 3). Вероятно, присутствие воды в со-

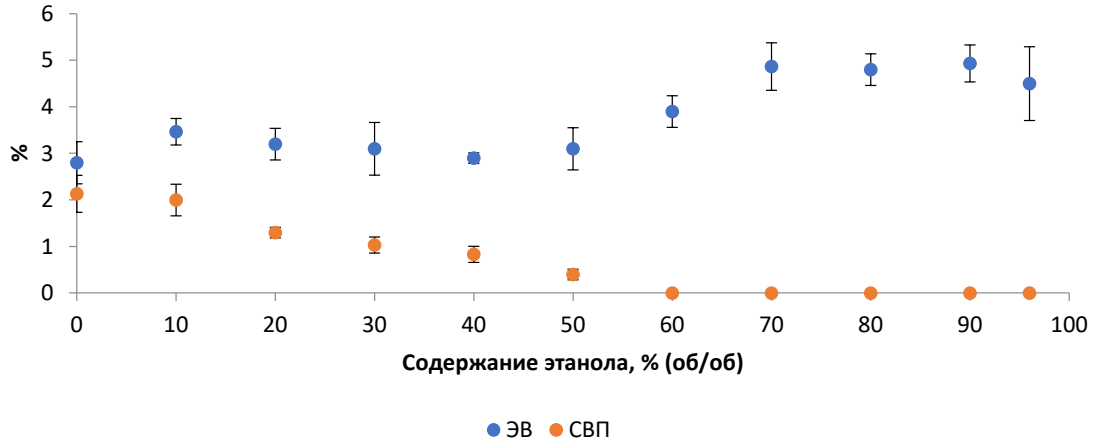


Рисунок 2. – Влияние концентрации этанола на выход экстрактивных веществ содержание водорастворимых полисахаридов в экстрактах *F. fomentarius*

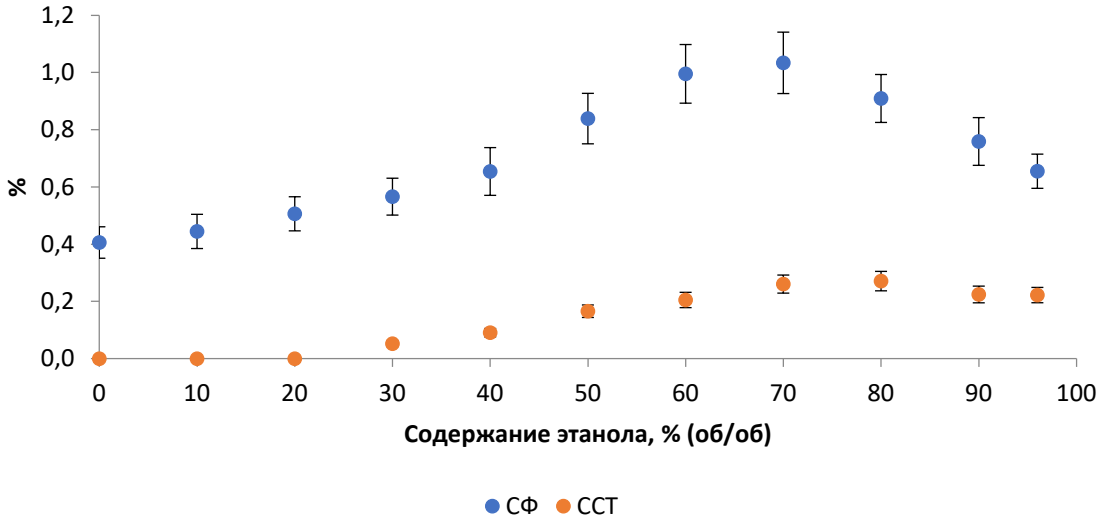


Рисунок 3. – Влияние концентрации этанола на содержание фенольных, стероидных и тритерпеновых соединений в экстрактах *F. fomentarius*

ставе экстрагента способствует набуханию грибного сырья и повышению доступности внутриклеточных компонентов, тогда как этанол обеспечивает растворение менее полярных фенольных метаболитов.

Стероидные и тритерпеновые соединения начинали обнаруживаться в водно-этанольных экстрактах, начиная с концентрации этанола 30–40%, а максимальное их содержание достигалось при использовании 80% этанола – 0,27 ± 0,03%.

Таким образом, для совместного извлечения фенольных соединений, стероидов и тритерпеноидов наиболее целесообразным является применение водно-этанольных смесей с содержанием этанола 70–80%.

С целью более подробной характеристики химического профиля экстрактов был проведен анализ методом ВЭЖХ-МС/МС (таблица 1, рисунки 4–7). По данным масс-спектрометрического детектирования в отрицательном режиме ионизации в экстрактах *F. fomentarius* были обнаружены соединения, относящиеся к производным бензотрополона, ланостановым тритерпеновым кислотам и высшим жирным кислотам (таблица 1) [19–22].

Таблица 1. – Идентифицированные компоненты экстрактов *F. fomentarius* по данным ВЭЖХ-МС/МС

t_R, мин	*m/z* $[M-H]^-$	Возможные структуры	*m/z* MS^2
16,3–17,0	329,02	Дегидрофоментариол	246,97 $[M–H–C_6H_{10}]^-$
22,03–22,12	313,08	Ангидрофоментариол	295,07 $[M–H–H_2O]^-$; 269,08 $[M–H–CO_2]^-$; 251,07 $[M–H–CO_2–H_2O]^-$; 241,09 $[M–H–CO_2–CO]^-$; 223,08 $[M–H–CO_2–CO–H_2O]^-$
37,2–43,7	527,37	Пахимовая кислота и ее изомеры	465,33 $[M–H–CO_2–H_2O]^-$; 483,40 $[M–H–CO_2]^-$; 441,39 $[M–H–CO_2–C_2H_2O]^-$; 59,01 CH_3COO^-
39,90–39,93	455,35	Траметеноловая кислота B	437,34 $[M–H–H_2O]^-$; 373,27 $[M–H–C_6H_{10}]^-$
42,4–45,1	453,33	Пиниколевая кислота A	371,26 $[M–H–C_6H_{10}]^-$; 339,27 $[M–H–C_6H_{10}–CH_4O]^-$
37,3–37,4	629,41	Формипиновая кислота B	611,39 $[M–H–H_2O]^-$; 585,41 $[M–H–CO_2]^-$; 567,40 $[M–H–CO_2–H_2O]^-$; 467,35 $[M–H–C_6H_{10}O_5]^-$; 449,34 $[M–H–C_6H_{10}O_5–H_2O]^-$; 423,36 $[M–H–C_6H_{10}O_5–CO_2]^-$; 405,35 $[M–H–C_6H_{10}O_5–CO_2–H_2O]^-$; 145,05 $C_6H_9O_4^-$; 129,02 $C_5H_5O_4^-$; 115,04 $C_5H_7O_3^-$; 101,02 $C_4H_5O_3^-$; 87,04 $C_4H_7O_2^-$; 59,01 $C_2H_3O_2^-$
37,89–37,94	627,39	Палюстризолид B/E	609,38 $[M–H–H_2O]^-$; 583,40 $[M–H–CO_2]^-$; 565,39 $[M–H–CO_2–H_2O]^-$; 467,35 $[M–H–C_6H_8O_5]^-$; 449,34 $[M–H–C_6H_8O_5–H_2O]^-$; 423,35 $[M–H–C_6H_8O_5–CO_2]^-$; 405,34 $[M–H–C_6H_8O_5–CO_2–H_2O]^-$; 115,04 $C_5H_7O_3^-$; 101,02 $C_4H_5O_3^-$; 87,04 $C_4H_7O_2^-$; 59,01 $C_2H_3O_2^-$
28,77–28,87	481,29	Полипореновая кислота C	481,29 $[M–H]^-$; 463,28 $[M–H–H_2O]^-$; 437,30 $[M–H–CO_2]^-$; 419,29 $[M–H–CO_2–H_2O]^-$; 407,26 $[M–H–CO_2–CH_2O]^-$; 89,02 $C_3H_5O_3^-$
28,77–28,87	483,35	Фомеффициновая кислота B/D	465,33 $[M–H–H_2O]^-$; 439,32 $[M–H–CO_2]^-$; 421,31 $[M–H–H_2O–CO_2]^-$; 407,29 $[M–H–H_2O–CO_2–CH_2]^-$; 393,28 $[M–H–H_2O–CO_2–C_2H_4]$
29,73–29,83	485,27	Фомеффициновая кислота C	457,32 $[M–H–CO]^-$; 425,30 $[M–H–C_2H_4O_2]^-$; 407,29 $[M–H–C_2H_4O_2–H_2O]^-$; 59,01 CH_3COO^-

Распределение фоментариола, дегидрофоментариола и ангидрофоментариола существенно зависело от природы растворителя. Наиболее интенсивное извлечение ангидрофоментариола наблюдалось хлороформом, а также концентрированными водно-этанольными смесями (рисунок 4). Дегидрофоментариол в наибольшем количестве определялся в этилацетатном экстракте, а также в 80% этаноле. Вода практически не извлекала данную группу соединений, что указывает на их преимущественно среднеполярный или липофильный характер.

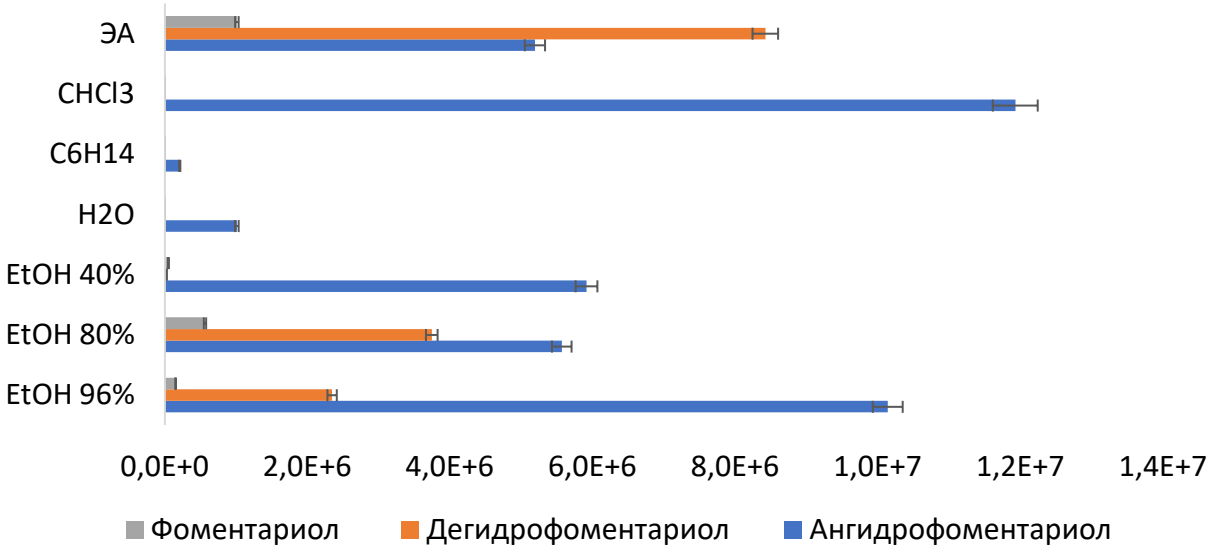


Рисунок 4. – Относительная интенсивность сигналов $[M–H]^-$ производных бензотрополона в экстрактах *F. fomentarius*

Среди тритерпеновых компонентов были обнаружены соединения с молекулярными ионами $[M–H]^1$ 527,37, 455,35, 453,33, 629,41, 627,39, 481,29, 483,35 и 485,27 (таблица 1) [21–22]. Анализ распределения тритерпеновых кислот показал, что их максимальное содержание характерно для хлороформного экстракта (рисунок 5). Особенно выраженное накопление в хлороформном извлечении отмечено для соединений, соответствующих фомеффициновым кислотам, палюстризолиду B/E, пахимовой кислоте и пиниколевой кислоте A. В этилацетатном экстракте также определялись отдельные тритерпеновые компоненты, однако их содержание в целом было ниже, чем в хлороформном. В гексановом экстракте тритерпеновые кислоты присутствовали в меньших количествах, что может быть связано с недостаточной растворимостью более кислородсодержащих тритерпеноидов в неполярном растворителе. В водных извлечениях содержание тритерпеновых кислот было минимальным. При использовании этанола наиболее эффективное извлечение отдельных тритерпеновых кислот наблюдалось при концентрациях 80–96%, что подтверждает их преимущественно липофильный характер и согласуется с данными рисунка 3.

В отдельную группу можно выделить высшие жирные кислоты, среди которых по данным хроматографического анализа были обнаружены пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты (рисунок 6). Наибольшее содержание линолевой кислоты отмечено в хлороформном экстракте, где ее количество значительно превышало содержание других жирных кислот. Высокое содержание линолевой кислоты также наблюдались в экстрактах, полученных с использованием этилацетата, гексана и 96% этанола.

Общие ионные хроматограммы экстрактов *F. fomentarius* представлены на рисунке 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, химический профиль экстрактов *F. fomentarius* определяется природой используемого растворителя: неполярные и среднеполярные органические растворители обеспечивают преимущественное извлечение липофильных метаболитов, включая стероидные и тритерпеновые соединения, производные фоментариола и жирные кислоты. При этом хлороформ оказался наиболее эффективным растворителем для извлечения тритерпеновых кислот. Этилацетат проявил высокую способность к извлечению отдельных бензотрополоновых и тритерпеновых компонентов. Водно-этанольные смеси с содержанием этанола 70–80% обеспечивали высокий общий выход экстрактивных веществ и эффективное извлечение фенольных соединений, а также части липофильных компонентов, что позволяет рассматривать их как пер-

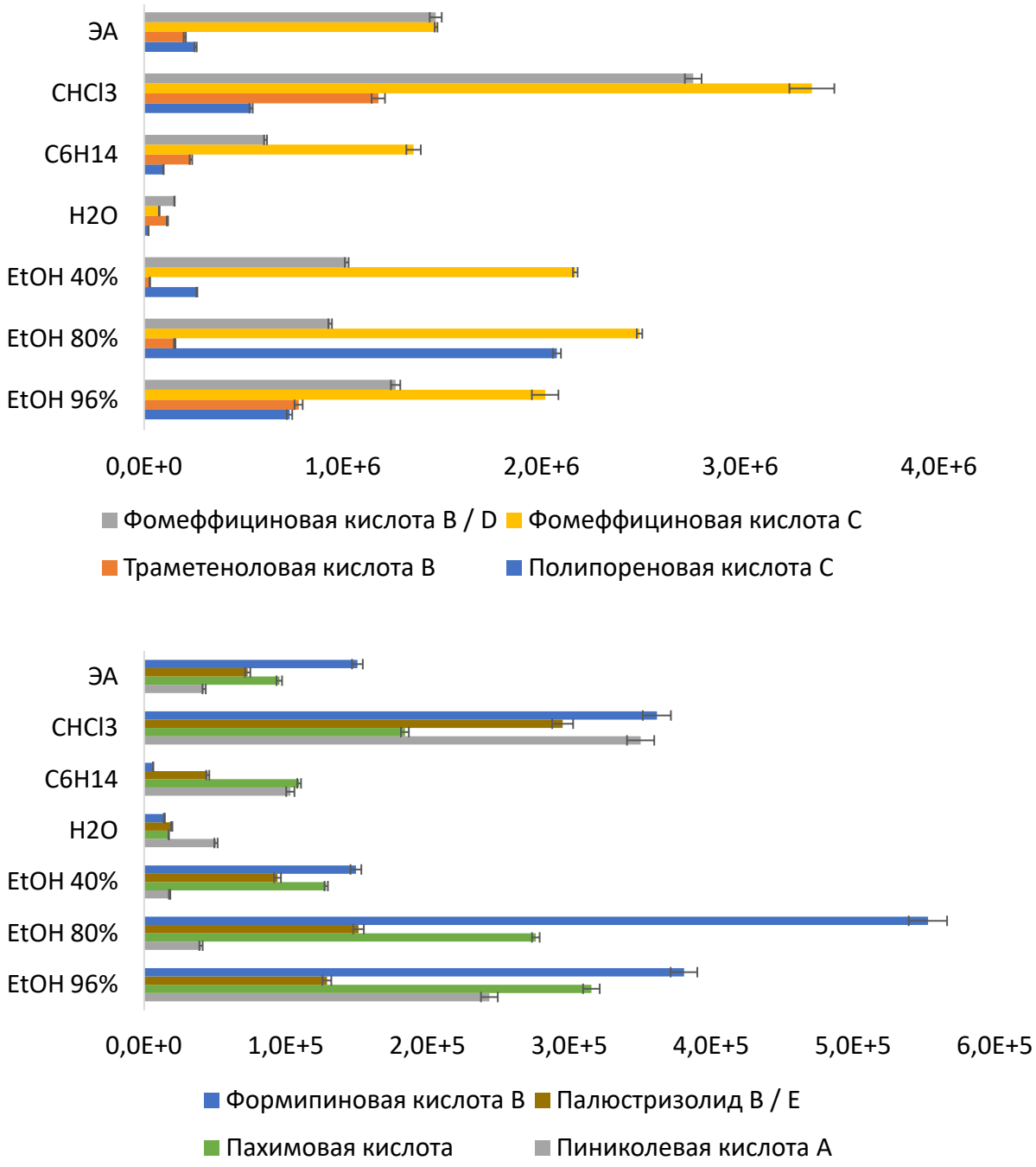


Рисунок 5. – Относительная интенсивность сигналов $[M–H]^-$ тритерпеновых соединений в экстрактах *F. fomentarius*

спективные универсальные экстрагенты для получения комплексных извлечений *F. fomentarius*. Вода, в свою очередь, была наиболее эффективна для получения экстрактов, обогащенных водорастворимыми полисахаридами. Полученные данные могут быть использованы для выбора оптимальной технологии получения экстрактов *F. fomentarius* и разработки подходов к их стандартизации.

SUMMARY

H. I. Harbatsevich, N. S. Gurina
THE EFFECT OF SOLVENT NATURE ON THE CHEMICAL COMPOSITION OF *FOMES FOMENTARIUS* (L.) FR. EXTRACTS

Tinder fungus *Fomes fomentarius* (L.) Fr. is a promising source of fungal biologically active substances including phenolic compounds, polysaccharides, steroids, triterpe-

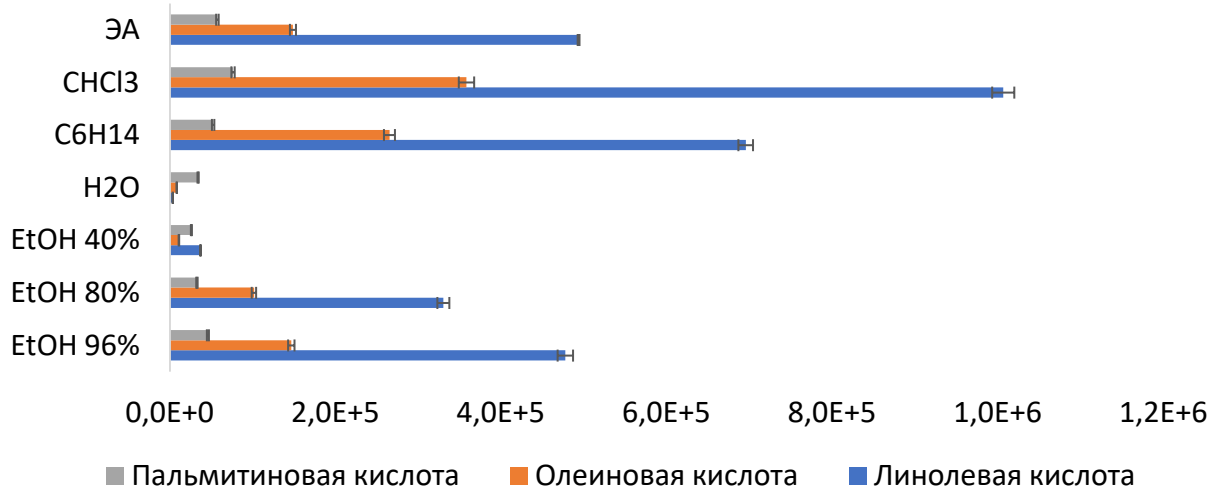


Рисунок 6. – Относительная интенсивность сигналов $[M–H]^-$ жирных кислот в экстрактах *F. fomentarius*

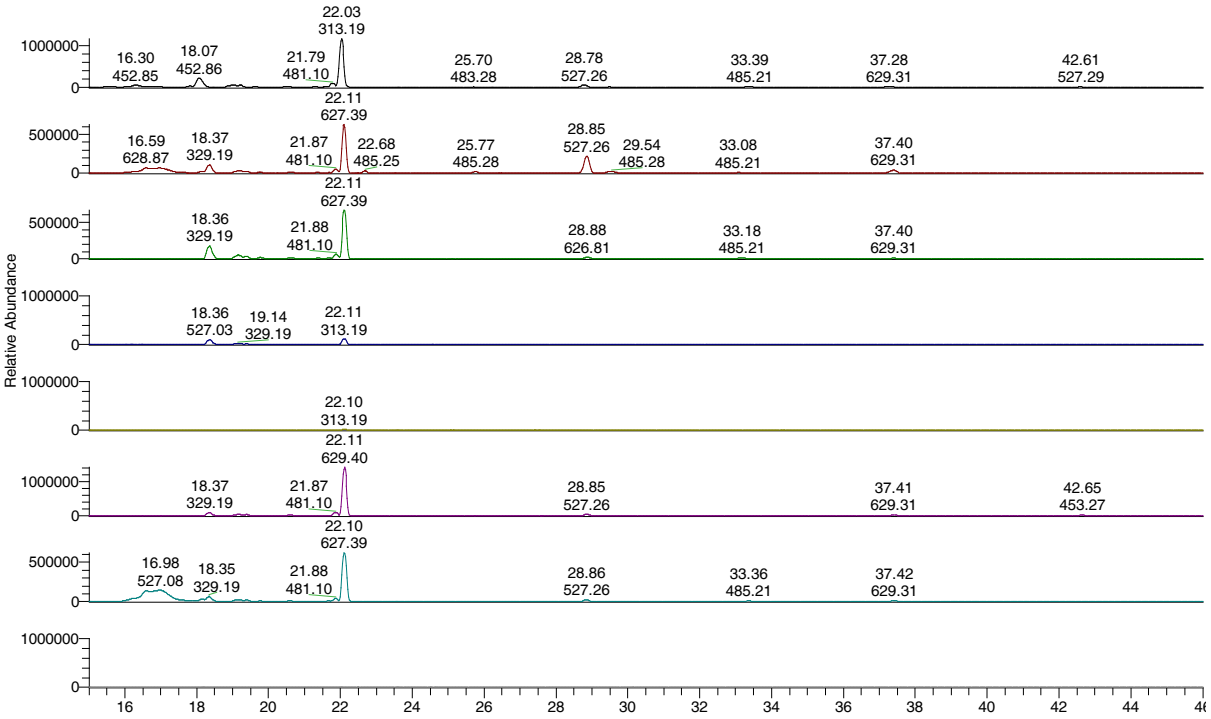


Рисунок 7. – Общие ионные хроматограммы экстрактов в режиме отрицательных ионов (сверху вниз: EtOH 96%, EtOH 80%, EtOH 40%, H_2O, C_6H_{14}, $CHCl_3$, ЭА, холостой опыт)

noids, benzotropolone derivatives and lipids. The aim of this research was to study the effect of solvent nature on the chemical profile of *F. fomentarius* extracts. The object of the research was *F. fomentarius* fruiting bodies collected in the Minsk Region of the Republic of Belarus. The extracts were obtained by maceration using hexane, chloroform, ethyl acetate, ethanol of various concentrations and water. The yield of extractive substances, the total of water-soluble polysaccharides, phenolic compounds and steroid and triterpenoid compounds was determined. The component composition was studied by HPLC-MS/MS in negative ionization mode.

It was established that the solvent nature significantly affects the yield of extractive substances and the ratio of the main groups of biologically active substances. The highest total yield was obtained for the extracts obtained using 70–90% ethanol. The maximum content of phenolic compounds was observed

with 70% ethanol whereas steroid and triterpenoid compounds were most effectively extracted with chloroform and concentrated aqueous ethanol mixtures. Aqueous extract was characterized by predominant presence of water-soluble polysaccharides. According to HPLC-MS/MS data benzotropolone derivatives including dehydrofomentariol and anhydrofomentariol, lanostane-type triterpenic acids as well as fatty acids were identified in the extracts. The data obtained may be used in the development of technology and standardization approaches for *F. fomentarius* extracts.

Keywords: *Fomes fomentarius*, tinder fungus, extraction, solvent, phenolic compounds, triterpenoids, polysaccharides, HPLC-MS/MS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трутовые грибы : материалы международного курса по экологии и таксономии дереворазрушающих базидиомицентов в Центрально-Лесном заповеднике : учеб. пособие / В. М. Коткова, Т. Ниемеля, И. А. Винер [и др.]. – Хельсинки : Helsinki University Printing House, 2015. – 95 с.

2. Fomes fomentarius and Polyporus squamosus Models of Marvel Medicinal Mushrooms / W. A. Elkhateeb, M. O. Elnahas, P. W. Thomas, G. M. Daba // Biomedical research and reviews. – 2020. – Vol. 3, N 1. – P. 119–122. – DOI: 10.31021/brr.20203119.

3. Kalitukha, L. Fascinating Vital Mushrooms. Tinder Fungus (*Fomes fomentarius* (L.) Fr.) as a Dietary Supplement / L. Kalitukha, M. Sari // International Journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology. – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. 1–9.

4. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses / U. Grienke, M. Zöll, U. Peintner, J. M. Rollinger // Journal of ethnopharmacology. – 2014. – Vol. 154, N 3. – P. 564–583. – DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.030.

5. Chemical constituents and their biological activities from the mushroom *Pyropolyporus fomentarius* / F. L. Zhang, C. Shi, L. T. Sun [et al.] // Phytochemistry. – 2021. – Vol. 183. – P. 112625–112632. – DOI: 10.1016/j.phytochem.2020.112625.

6. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius* / Y. Zang, J. Xiong, W. Z. Zhai [et al.] // Phytochemistry. – 2013. – Vol. 92. – P. 137–145. – DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.05.003.

7. Isolation and Determination of Fomentariol: Novel Potential Antidiabetic Drug from Fungal Material / N. Maljurić, J. Golubović, M. Ravnikar [et al.] // Journal of analytical methods in chemistry. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–9. – DOI: 10.1155/2018/2434691.

8. Bal, C. Pharmacological properties of *Fomes fomentarius* / C. Bal, H. Akgül // International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology (EurasianSciEnTech 2018). – Ankara, 2018. – P. 1–10.

9. Fungal metabolites modulating NF-κB activity: An approach to cancer therapy and chemoprevention / R. D. Petrova, A. Z. Reznick, S. P. Waser [et al.] // Oncology reports. – 2008. – Vol. 19, N 2. – P. 299–308.

10. Кожемякина, Н. В. Иммунобиологическая активность мицелия *Fomes fomentarius* (L.:FR.) FR. и выделенных из него углеводных фракций / Н. В. Кожемякина, Е. П. Ананьева, С. В. Гурина // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 27–30.

11. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Some Species of Polyporoid Mushrooms from Poland / K. Sułkowska-Ziaja, B. Muszyńska, P. Motyl [et al.] // International journal of medicinal mushrooms. – 2012. – Vol. 14, N 4. – P. 385–393. – DOI: 10.1615/intjmedmushr.v14.i4.60.

12. Тринеева, О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) / О. В. Тринеева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4. – С. 180–197.

13. Alam, M. N. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity / M. N. Alam, N. J. Bristi, M. Rafiquzzaman // Saudi pharmaceutical journal. – 2013. – Vol. 21, N 2. – P. 143–152. – DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.002.

14. Проценко, М. А. Получение экстрактов и характеристика биологически активных соединений из *Fomes fomentarius* / М. А. Проценко // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 1–6.

15. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разраб. 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.

16. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах : ОФС.1.5.3.0006.15 : общая фармакопейная статья // Государственная фармакопея Российской Федерации : в 3 т. : введ. с 1 янв. 2016 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 13-е изд. – Москва, 2015. – Т. 1. – С. 370–375.

17. Singleton, V. L. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent / V. L. Singleton, R. Orthofer, R. M. Lamuela-Raventós // Methods in enzymology. – 1999. – Vol. 299. – P. 152–178. – DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1.

18. Горбацевич, Г. И. Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения суммы тритерпеновых и стероидных соединений в трутовых грибах / Г. И. Горбацевич, И. А. Комлач // Журнал прикладной спектроскопии. – 2026. – Т. 93, № 1. – С. 78–85.

19. Chemical Constituents and Pharmacology of Fomes fomentarius: A Systematic Review / C. Gong, M. Xu, H. Xu [et al.] // Records of natural products. – 2025. – Vol. 19, N 4. – P. 488–517. – DOI: 10.25135/rnp.521.2503.3466.

20. Chemical Constituents and Pharmacology of Fomes fomentarius: A Systematic Review / C. Gong, M. Xu, H. Xu [et al.] // Records of natural products. – 2025. – Vol. 19, N 4. – P. 488–517. – DOI: 10.25135/rnp.521.2503.3466.

21. Bioactive Potential of Balkan Fomes fomentarius Strains: Novel Insights into Comparative Mycochemical Composition and Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase, and Antiproliferative Activities / M. Rašeta, M. Kebert, D. Pintać Šarac [et al.] // Microorganisms. – 2025. – Vol. 13, N 6. – Art. 1210. – DOI: 10.3390/microorganisms13061210.

22. Characterisation of fungal lanostane-type triterpene acids by electrospray ionisation mass spectrometry / G. M. Cabrera, A. P. Vellasco, L. M. Levy, M. N. Eberlin // Phytochemical analysis. – 2007. – Vol. 18, N 6. – P. 489–495. – DOI: 10.1002/pca.1005.

REFERENCES

1. Kotkova VM, Niemelia T, Viner IA, Shchigel' DS, Kurakov AV. Tinder fungi: materialy mezhdunarodnogo kursa po ekologii i taksonomii derevorazrushaiushchikh bazidiomitsentov v Tsentral'no-Lesnom zapovednike : ucheb posobie. Khel'sinki, Finland: Helsinki University Printing House; 2015. 95 s. (In Russ.)

2. Elkhateeb WA, Elnahas MO, Thomas PW, Daba GM. Fomes fomentarius and Polyporus squamosus Models of Marvel Medicinal Mushrooms. Biomed Res Rev. 2020;3(1):119–22. doi: 10.31021/brr.20203119

3. Kalitukha L, Sari M. Fascinating Vital Mushrooms. Tinder Fungus (*Fomes fomentarius* (L.) Fr.) as a Dietary Supplement. International Journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology. 2019;6(1):1–9

4. Grienke U, Zöll M, Peintner U, Rollinger JM. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses. J Ethnopharmacol. 2014;154(3):564–83. doi: 10.1016/j.jep.2014.04.030

5. Zhang FL, Shi C, Sun LT, Yang HX, He J, Li ZH, et al. Chemical constituents and their biological activities from the mushroom *Pyropolyporus fomentarius*. Phytochemistry. 2021;183:112625–32. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112625

6. Zang Y, Xiong J, Zhai WZ, Cao L, Zhang SP, Tang T, et al. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius*. Phytochemistry. 2013;92:137–45. doi: 10.1016/j.phytochem.2013.05.003

7. Maljurić N, Golubović J, Ravnikar M, Žigon D, Štrukelj B, Otašević B. Isolation and Determination of Fomentariol: Novel Potential Antidiabetic Drug from Fungal Material. J Anal Methods Chem. 2018;2018:1–9. doi: 10.1155/2018/2434691

8. Bal C, Akgül H. Pharmacological properties of *Fomes fomentarius*. In: International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology (EurasianSciEnTech 2018). Ankara, Turkey; 2018. p. 1–10

9. Petrova RD, Reznick AZ, Waser SP, Denchev CM, Nevo E, Mahajna J. Fungal metabolites modulating NF-κB activity: An approach to cancer therapy and chemoprevention. Oncol Rep. 2008;19(2):299–308

10. Kozhemiakina NV, Anan'eva EP, Gurina SV. Immunobiological activity of the mycelium of Fomes fomentarius (L.:FR.) FR. and carbohydrate fractions isolated from it. Problemy meditsinskoi mikologii. 2010;12(1):27–30. (In Russ.)

11. Sułkowska-Ziaja K, Muszyńska B, Motyl P, Pasko P, Ekiert H. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Some Species of Polyporoid Mushrooms from Poland. Int J Med Mushrooms. 2012;14(4):385–93. doi: 10.1615/intjmedmushr.v14.i4.60

12. Trineeva OV. Methods for determining the antioxidant activity of plant and synthetic substances in pharmacy (review). Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2017;(4):180–97. (In Russ.)

13. Alam MN, Bristi NJ, Rafiquzzaman M. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. Saudi Pharm J. 2013;21(2):143–52. doi: 10.1016/j.jsps.2012.05.002

14. Protsenko MA. Extraction and characterization of bioactive compounds from Fomes fomentarius. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2013;(4):1–6. (In Russ.)

15. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhranenii. 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.)

16. Determination of the content of extractive

substances in medicinal plant materials and medicinal herbal preparations: OFS.1.5.3.0006.15: obshchaia farmakopeinaia stat'ia. V: Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Gosudarstvennaia farmakopeia Rossiiskoi Federatsii : v 3 t : vved s 1 ianv 2016 g. 13-e izd. Moskva, RF; 2015. T. 1. s. 370–5. (In Russ.)

17. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. Methods Enzymol. 1999;299:152–78. doi: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1

18. Harbatsevich HI, Komlach IA. Development and validation of a spectrophotometric method for the quantitative determination of the amount of triterpene and steroid compounds in tinder fungi. Zhurnal prikladnoi spektroskopii. 2026;93(1):78–85. (In Russ.)

19. Gong C, Xu M, Xu H, Li Y, Deng C, Jiang Y, et al. Chemical Constituents and Pharmacology of Fomes fomentarius: A Systematic Review. Records of Natural Products. 2025;19(4):488–517. doi: 10.25135/rnp.521.2503.3466

20. Gong C, Xu M, Xu H, Li Y, Deng C, Jiang Y, et al. Chemical Constituents and Pharmacology of Fomes fomentarius: A Systematic Review. Records of Natural Products. 2025;19(4):488–517. doi: 10.25135/rnp.521.2503.3466

21. Rašeta M, Kebert M, Pintać Šarac D, Mišković J, Berežni S, Kulmany AE, et al. Bioactive Potential of Balkan Fomes fomentarius Strains: Novel Insights into Comparative Mycochemical Composition and Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase, and Antiproliferative Activities. Microorganisms. 2025;13(6 Art 1210). doi: 10.3390/microorganisms13061210

22. Cabrera GM, Vellasco AP, Levy LM, Eberlin MN. Characterisation of fungal lanostane-type triterpene acids by electrospray ionisation mass spectrometry. Phytochem Anal. 2007;18(6):489–95. doi: 10.1002/pca.1005

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,
Горбацевич Г. И.

Поступила 02.06.2026 г.

УДК 615.322:581.19:582.912.42 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.50

Г. Н. Бузук[1], О. А. Ёршик[2]

НЕЛИНЕЙНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ НАКОПЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ОТ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИСТА *ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI* (L.) SPRENG.

[1]г. Витебск, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Изучение закономерностей накопления вторичных метаболитов является актуальной задачей современной физиологии растений и фармакогнозии. Понимание взаимосвязи между ростом растений и вторичным метаболизмом является одной из ключевых задач физиологии растений и биохимической экологии. В данной работе исследована связь морфометрических параметров листа с накоплением биологически активных соединений, включая суммарные фенольные соединения, флавоноиды и проантоцианидины. Для анализа использованы методы линейной и нелинейной регрессии.

Целью работы было исследование связи морфометрических параметров листа с содержанием биологически активных веществ – суммарных фенольных соединений, флавоноидов и проантоцианидинов.

Статистический анализ показал, что во всех рассмотренных случаях нелинейные модели существенно превосходят линейные по коэффициенту детерминации. Для ряда зависимостей значения R^2 возрастали более чем в 5–10 раз при переходе от линейной к полиномиальной модели.

Полученные результаты интерпретируются как проявление конкуренции между первичным и вторичным метаболизмом за общий пул предшественников. В период ин-

тенсивного роста происходит перераспределение ресурсов в пользу биосинтеза структурных компонентов, тогда как при отклонении от оптимальных условий усиливается синтез фенольных соединений.

В целом полученные результаты подчеркивают важную роль морфометрических параметров листа как интегральных индикаторов метаболического состояния растения и экспериментально подтверждают гипотезу о нелинейной, ресурсно-ограниченной регуляции биосинтеза вторичных метаболитов. Показано, что морфометрические параметры листа могут рассматриваться как интегральные индикаторы метаболического состояния растения. Эти данные вносят вклад в понимание адаптационных стратегий растений и могут служить основой для оптимизации накопления биологически активных веществ в лекарственных и сельскохозяйственных системах.

Ключевые слова: вторичные метаболиты, фенольные соединения, флавоноиды, проантоцианидины, морфометрия листа, нелинейная регрессия, Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный метаболизм (ВММ) растений представляет собой сложную систему биохимических процессов, обеспечивающих синтез биологически активных веществ (БАВ), играющих ключевую роль в адаптации растений к условиям среды и обладающих высокой фармакологической ценностью [1–3].

Фенольные соединения (FS), включая флавоноиды (FLD) и проантоцианидины (PAC), формируются преимущественно через фенилпропаноидный путь, исходным соединением которого является фенилаланин [4, 5].

Эти вещества выполняют антиоксидантные, защитные и сигнальные функции, участвуя в регуляции развития и устойчивости растений [6, 7].

Одной из центральных концепций современной фитофизиологии является представление о компромиссе между первичным метаболизмом (ПММ) и ВММ. Согласно этой концепции, ограниченный пул метаболических ресурсов перераспределяется между процессами роста и синтеза защитных соединений [8–10].

Ряд исследований показывает, что накопление вторичных метаболитов (ВМ) усиливается при неблагоприятных условиях, тогда как при оптимальном росте их содержание снижается [6, 11].

Однако характер этой зависимости и ее связь с морфологическими признаками растений остаются недостаточно изученными [12–15] (рисунок 1).

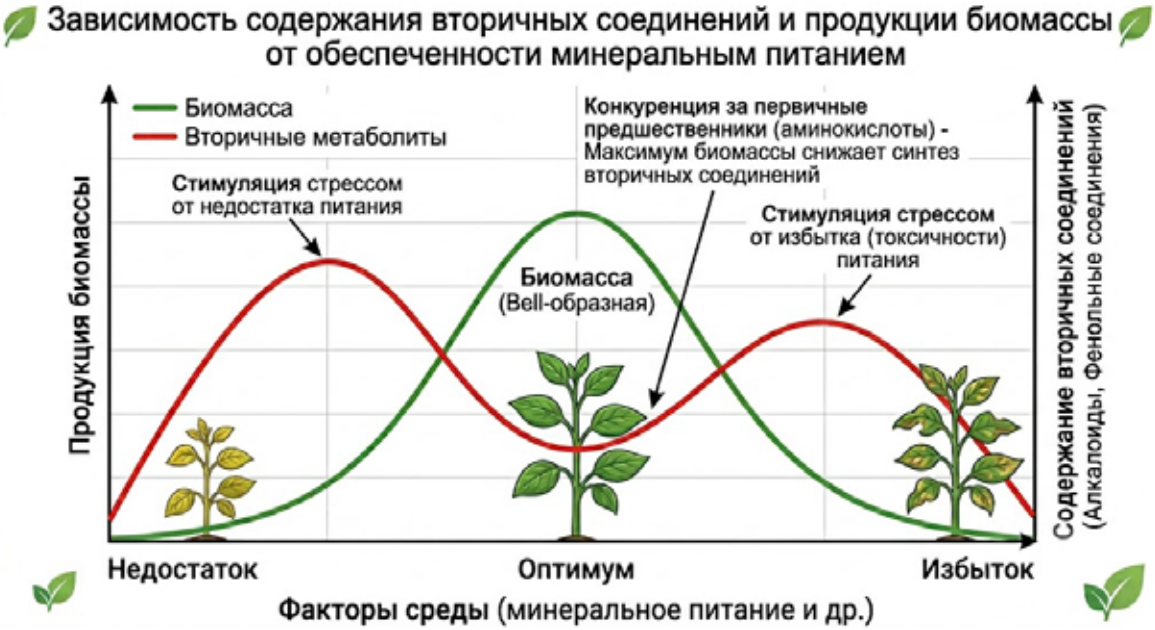


Рисунок 1. – Зависимость ВММ и продукции биомассы

Целью настоящей работы являлось установление характера зависимости между морфометрическими параметрами (МП) листа и содержанием FS у *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., а также проверка гипотезы о нелинейной регуляции ВММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Материалом служили листья толокнянки обыкновенной, для которых проводили измерения МП и химический анализ [16].

Морфометрический анализ. Определяли МП: длину листа, ширину, площадь, периметр, показатели формы (FormFactor, Rectangularity, Solidity и др.) (рисунок 2).

Определение содержания БАВ. Анализировали: FS, FLD, PAC [16].

Статистическая обработка. Использовали методы: линейной регрессии, нелинейной полиномиальной регрессии. Рассчитывали: коэффициент детерминации (R^2) и разницу ΔR^2.

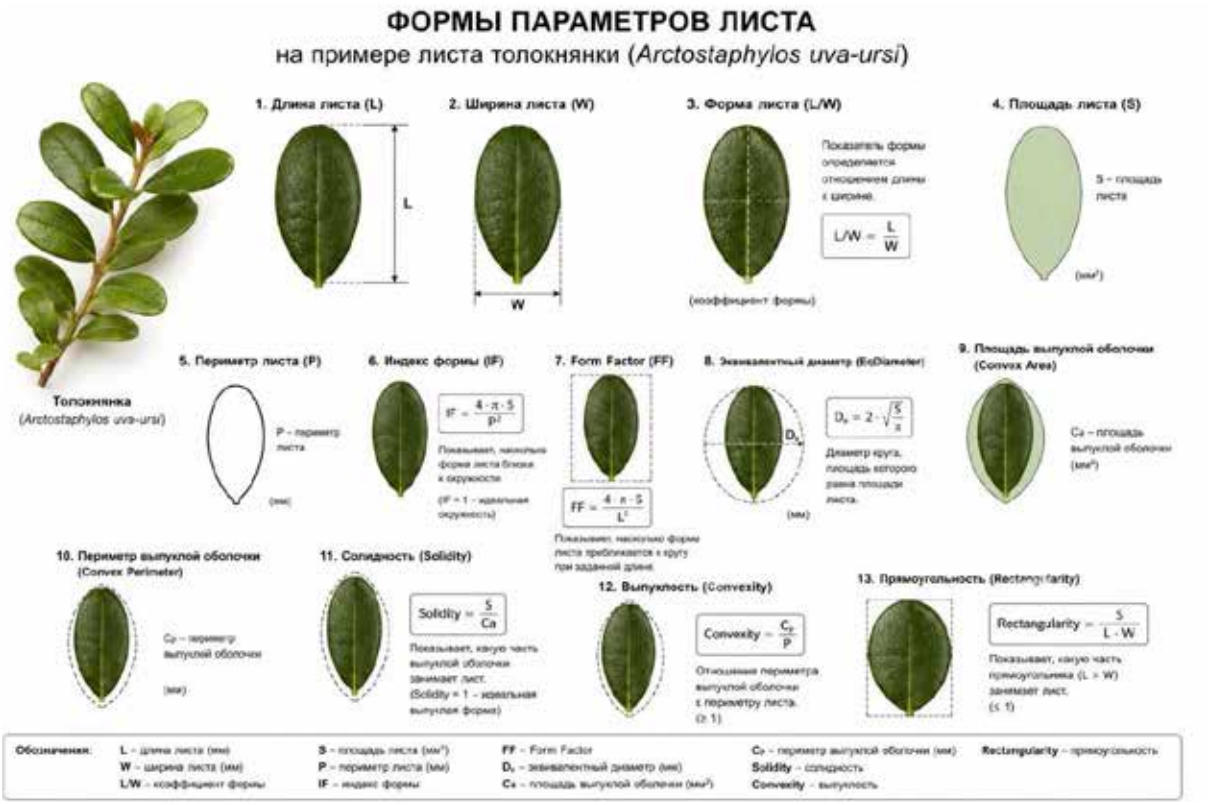


Рисунок 2. – МП листьев толокнянки обыкновенной

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Общая характеристика выявленных зависимостей

Анализ связи МП листа с содержанием ВМ FS, FLD, PAC показал, что во всех рассматриваемых случаях нелинейные модели существенно превосходят линейные по коэффициенту детерминации (R^2).

Для всех пар признаков лучшей моделью аппроксимации оказалась полиномиальная регрессия второго порядка, что свидетельствует о выраженном нелинейном характере связи между морфофизиологическим состоянием листа и уровнем накопления ВМ.

При этом величина прироста объясняющей способности модели (ΔR^2) в ряде случаев достигала 0,3–0,59, что указывает на принципиальную невозможность адекватного описания наблюдаемых закономерностей в рамках линейной зависимости (таблица 1).

Таким образом, уже на уровне статистического анализа получено подтверждение того, что процессы ВММ связаны с морфогенезом листа не прямо пропорционально, а через сложные регуляторные механизмы.

Таблица 1. – Ключевые связи между МП листа и содержанием БАВ

Метаболит	Параметр листа	R^2 линейной модели	R^2 нелинейной модели	ΔR^2	Интерпретация
FLD	FormFactor	0,067	0,659	0,592	Наиболее сильная нелинейная связь для FLD
FLD	Length	0,216	0,540	0,323	Размер листа связан с FLD нелинейно
FLD	ConvexPerimete	0,193	0,415	0,222	Подтверждает чувствительность FLD к общей геометрии листа
PAC	Width	0,297	0,386	0,090	Одна из лучших связей для PAC
PAC	Rectangularity	0,027	0,356	0,330	Хорошо демонстрирует слабость линейной и преимущество нелинейной модели
PAC	Length	0,0002	0,313	0,313	Показательная пара: линейная связь практически отсутствует, но нелинейная выражена
FS	FormFactor	0,676	0,707	0,031	Самая сильная связь в общей матрице; отражает общую интегральную реакцию фенольного комплекса
FS	Length	0,431	0,502	0,071	Иллюстрирует связь фенолов с размерами листа
FS	ConvexPerimeter	0,304	0,401	0,097	Показывает связь FS с контурными признаками листа

Для иллюстрации выявленных закономерностей были отобраны графики, отражающие наиболее выраженные связи между МП листа и содержанием ВМ.

Для FLD наиболее информативной оказалась зависимость от FormFactor, для которой коэффициент детерминации нелинейной модели составил 0,659 при значении 0,067 для линейной модели.

Для PAC наиболее показательными были зависимости от Rectangularity и Width, тогда как для FS – от FormFactor и Length.

Эти графики были выбраны как наиболее полно отражающие преимущества нелинейной аппроксимации и подтверждающие гипотезу о сложной регуляции ВММ в связи с морфологическим состоянием листа.

2. Связь МП листа с содержанием FLD

Наиболее выраженные зависимости для FLD выявлены с МП, характеризующими форму и размеры листа.

Наиболее сильная зависимость установлена между FLD и форм-фактором листа: R^2 линейной модели – 0,067, R^2 нелинейной модели – 0,659, $\Delta R^2 = 0,592$.

Сходный характер, хотя и менее выраженный, наблюдается для МП: длина листа ($R^2 = 0,54$), выпуклый периметр ($R^2 \approx 0,41$).

Полученные зависимости носят типичный нелинейный характер: минимальные значения содержания FLD соответствуют промежуточным значениям МП, тогда как при отклонении от этих значений (в сторону увеличения или уменьшения параметра) наблюдается рост концентрации FLD.

FLD являются важным компонентом антиоксидантной системы растения и участвуют в защите от стрессов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при интенсивном росте листа (оптимальные МП) происходит перераспределение метаболических ресурсов в пользу ПММ, что сопровождается снижением содержания FLD.

При субоптимальных условиях, приводящих к уменьшению или избыточному изменению размеров и формы листа, наблюдается активация ВММ и накопление FLD.

Таким образом, содержание FLD в значительной степени отражает физиологическое состояние растения и баланс между ростом и стрессовыми реакциями.

Наиболее выраженная зависимость отмечена для FLD от FormFactor (рисунок 3).

3. Связь МП листа с содержанием PAC

Для PAC также характерна выраженная нелинейность зависимостей (рисунок 4), хотя абсолютные значения R^2 ниже, чем для FLD. Наиболее значимые связи об-

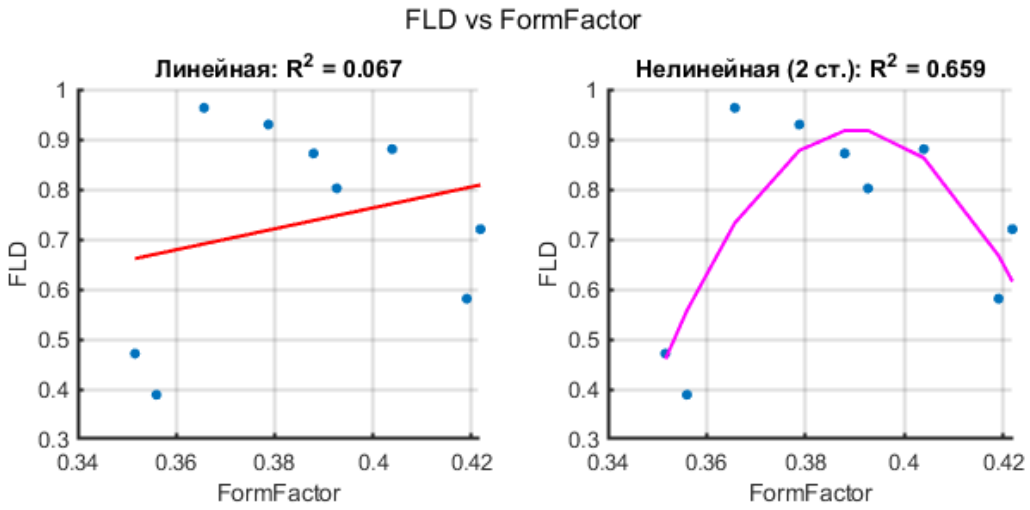


Рисунок 3. – Зависимость содержания FLD от FormFactor

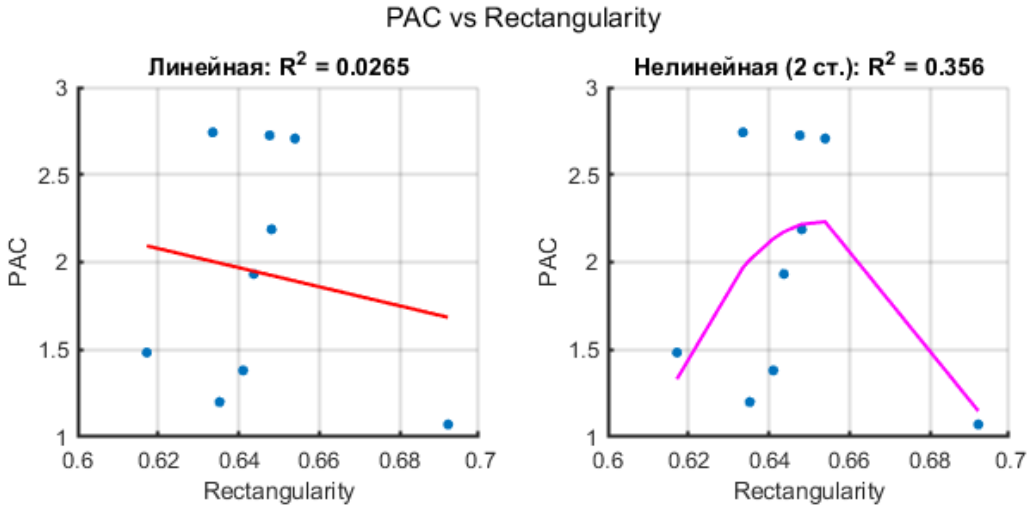


Рисунок 4. – Зависимость PAC от Rectangularity

наружены для ширины листа (R^2 = 0,386), прямоугольности (R^2 = 0,356), длины листа (R^2 = 0,313). При этом линейные модели практически не выявляют зависимости (R^2 близки к нулю), тогда как учет квадратичного члена резко повышает качество аппроксимации.

PAC являются компонентами FS, выполняющими, в том числе, структурно-защитные функции. Их накопление связано с реакциями на стресс, усилением защитных механизмов, ограничением роста.

Нелинейный характер зависимости PAC от МП указывает на то, что их синтез активируется преимущественно в условиях, отклоняющихся от оптимальных для роста. Это проявляется в увеличении содержания PAC как при уменьшении размеров листа (дефицит ресурсов), так и при его избыточном развитии (возможная дисрегуляция процессов роста).

Таким образом, PAC можно рассматривать как маркер состояния, характеризующегося нарушением оптимального баланса между ростом и метаболической регуляцией.

4. Закономерности накопления FS

FS демонстрирует наиболее сильные связи с МП листа (рисунок 5).

Наиболее выраженная зависимость выявлена для форм-фактора: R^2 линейной модели – 0,676, R^2 нелинейной модели – 0,707.

Сильные зависимости также наблюдаются для длины листа (R^2 = 0,502), выпуклого периметра (R^2 = 0,401).

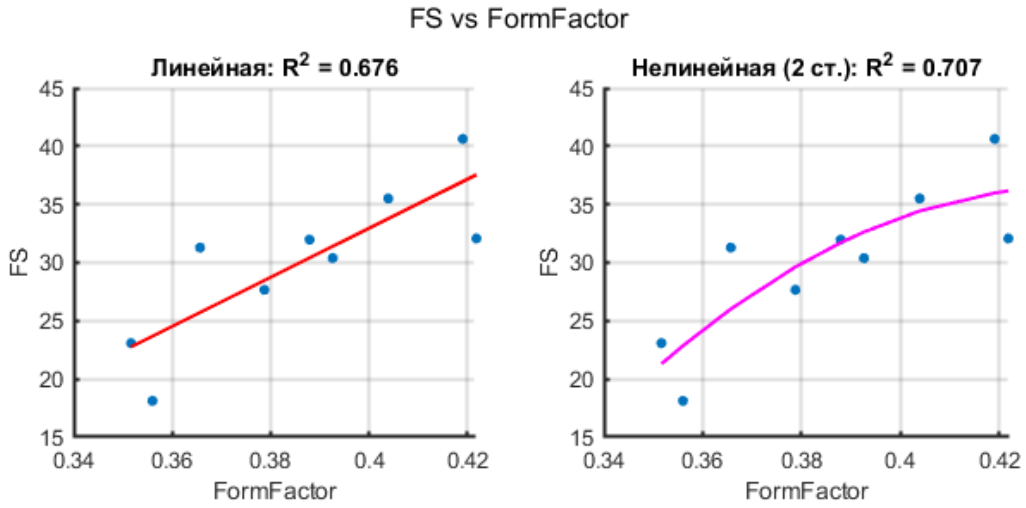


Рисунок 5. – Зависимость FS от FormFactor

В отличие от FLD и PAC, для FS уже на уровне линейной модели фиксируется значимая связь, что указывает на наличие базовой зависимости между общим фенольным метаболизмом и развитием листа.

FS представляют собой интегральную характеристику ВММ, включающую различные группы БАВ. Их уровень частично связан с размером и развитием листа (линейная компонента), но в большей степени определяется регуляторными механизмами (нелинейная компонента).

Это объясняет тот факт, что нелинейная модель лишь умеренно улучшает R^2, в отличие от FLD, где нелинейность является доминирующей.

Полученные результаты свидетельствуют о нелинейной природе взаимосвязи между МП и уровнем ВМ.

Выявленные зависимости соответствуют современному представлению о том, что ПММ и ВММ тесно взаимосвязаны и конкурируют за предшественники [17, 18].

FS синтезируются из аминокислот фенилаланина, поступающего из ПММ, и их накопление зависит от активности фенилпропаноидного пути [19, 20].

При оптимальных условиях роста ресурсы направляются в биосинтез белков и формирование биомассы, что приводит к снижению содержания ВМ. При стрессе или нарушении роста происходит обратное перераспределение [5, 6].

Выявленные нелинейные зависимости отражают минимум БАВ при интенсивном росте, максимум при стрессе или отклонении от оптимума. Это согласуется с данными о том, что синтез FS активируется при неблагоприятных условиях [21, 22].

Кроме того, установлено, что МП являются индикаторами метаболического состояния растения, что согласуется с данны-

Таблица 2. – Сравнение линейной и нелинейной моделей для ключевых пар

Пара	R^2 линейной модели	R^2 нелинейной модели	Лучшая модель	Интерпретация
FormFactor – FLD	0,067	0,659	нелинейная	Пример улучшения модели $\Delta R^2 = 0{,}592$
Rectangularity – PAC	0,027	0,356	нелинейная	Пример искажения биологической картины линейной интерпретацией
Length – PAC	0,0002	0,313	нелинейная	Пример «скрытой» нелинейной зависимости
FormFactor – FS	0,676	0,707	нелинейная	Пример превосходства нелинейной модели
Length_mm – FS	0,431	0,502	нелинейная	Отражение связи накопления FS с биомассой/размером листа
ConvexPerimeter – FLD	0,193	0,415	нелинейная	Подчеркивает участие геометрии листа в регуляции FLD

ми о структурной локализации ВМ [2, 23].

Полученные в работе результаты демонстрируют выраженный нелинейный характер связи между МП листа и содержанием ВМ FS, FLD, PAC, что требует интерпретации в контексте современных представлений о регуляции метаболизма растений.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании нелинейных взаимосвязей между морфологической организацией организмов и особенностями их вторичного метаболизма, что позволяет сформулировать ряд общих закономерностей.

1. Нелинейность как отражение метаболической интеграции

Выявленное повсеместное преимущество нелинейной модели над линейной согласуется с современным пониманием того, что граница между ПММ и ВММ носит условный характер и представляет собой динамически интегрированную систему [2].

Согласно современным представлениям [24]:

– ПММ обеспечивает растение энергией и базовыми метаболитами (сахара, аминокислоты),

– ВММ использует эти соединения как предшественники для синтеза специализированных веществ, включая FS.

Таким образом, любое изменение интенсивности роста напрямую влияет на доступность субстратов для синтеза FS, FLD, PAC. Эта зависимость не является пропорциональной, а имеет экстремумы, что отражает перераспределение потоков углерода и азота между двумя метаболическими блоками.

2. Подтверждение концепции trade-off между ростом и ВММ

Полученные данные хорошо согласуются с концепцией **trade-off (компромисса)** между ростом и синтезом ВМ.

Известно, что первичные метаболиты используются для роста и формирования биомассы, ВМ синтезируются в условиях стресса или ограничения ресурсов [25].

Многочисленные исследования показывают, что абиотические факторы (температура, свет, питание) изменяют одновременно рост и уровень ВМ, при стрессе происходит перераспределение метаболитов в их пользу.

В частности, FS синтезируются через фенилпропаноидный путь из аминокислоты фенилаланина, участвуют в реакциях защиты и адаптации [20].

Это напрямую поддерживает вывод ВМ: конкуренция за аминокислотные предшественники лежит в основе наблюдаемых зависимостей.

3. Обоснование нелинейной зависимости

Нелинейный характер обнаруженных зависимостей может быть объяснен на основе физиологической модели, согласно которой синтез ВМ имеет две зоны повышения:

1. При дефиците ресурсов рост ограничен, избыток углеродных скелетов направляется во вторичный метаболизм, усиливается синтез FS.

2. При стрессовых избытках факторов нарушения метаболического баланса активируются защитные механизмы, резко возрастает накопление антиоксидантных соединений.

Такая двусторонняя реакция хорошо согласуется с литературными данными о том, что FS активируются как при биотическом, так и при абиотическом стрессе, их накопление является частью универсального адаптационного ответа растений [27].

В противоположность этому, при оптимальных условиях: ресурсы направляются на рост, синтез ВМ минимален.

Таким образом, выявленная зависимость отражает классическую закономерность «рост – защита».

4. Особенности отдельных групп ВМ

4.1. FLD

Результаты показывают высокую чувствительность FLD к изменениям МП листа.

Согласно литературе, FLD играют ключевую роль в антиоксидантной защите, их синтез усиливается под действием стрессов (UV, засуха, солевой стресс) [28].

Кроме того, FLD участвуют в сигнальных процессах и регуляции роста, интегрируют метаболические и гормональные ответы растения [29].

Это объясняет высокий уровень нелинейности: FLD не просто продукты метаболизма, они являются регуляторами адаптации, реагирующими на отклонения от оптимального состояния.

4.2. PAC

Для PAC характерны более слабые, но устойчивые нелинейные зависимости.

Это согласуется с тем, что РАС являются структурными компонентами FS, их синтез связан с защитой и стабилизацией клеточных структур [27].

Их накопление усиливается при стрессе, при нарушении роста, при изменении морфогенеза.

Следовательно, РАС отражают дестабилизацию физиологического состояния растения.

4.3. FS

Для FS обнаружена комбинация выраженной линейной компоненты и дополнительной нелинейной регуляции.

Это соответствует литературным данным: FS являются наиболее широко распространенной группой ВМ, их уровень зависит как от развития растения, так и от внешних факторов [27].

Таким образом, FS выступают как интегральный показатель ВММ, отражающий как рост, так и стрессовые процессы.

5. Системная интерпретация: метаболический баланс

Полученные результаты демонстрируют единый закономерный паттерн:

1. Минимум содержания БАВ наблюдается при МП листа, соответствующих активному росту и максимальному накоплению биомассы.

2. Повышение содержания БАВ происходит при отклонении МП в обе стороны – как при уменьшении, так и при увеличении значений параметров.

Данный характер зависимости соответствует нелинейному типу, что отражает фундаментальный биологический механизм: конкуренцию между ПММ (рост) и ВММ (синтез БАВ) за ограниченный пул первичных предшественников.

При оптимальных условиях: аминокислоты преимущественно используются для синтеза белков и формирования биомассы, синтез ВМ подавляется.

При стрессе или нарушении оптимального развития: снижается интенсивность роста, высвобождаются ресурсы для ВММ, усиливается синтез FS.

6. Роль МП листа как индикаторов метаболизма

Важным результатом является установление связи МП листа с уровнем БАВ.

Известно, что ВМ часто накапливаются органоспецифически, их синтез связан с функциональной специализацией тканей [2].

Следовательно, МП листа (длина, форма, периметр) могут отражать физиологическое состояние растения. В этом случае МП листа выступает как морфологический маркер распределения метаболических потоков.

7. Теоретическое значение полученных результатов

Данные исследования позволяют уточнить существующие представления о регуляции ВММ:

1. Подтверждают тесную связь ПММ и ВММ.

2. Демонстрируют нелинейную природу этой связи.

3. Поддерживают концепцию конкурентного использования предшественников.

4. Указывают на возможность использования МП как индикаторов метаболического состояния.

8. Итоговая интерпретационная модель

На основании результатов и литературных данных можно предложить следующую схему (рисунок 6).

Таким образом, полученные результаты согласуются с современными представлениями о том, что синтез ВМ определяется сложным взаимодействием метаболических, физиологических и экологических факторов.

Нелинейный характер выявленных зависимостей отражает фундаментальный механизм адаптации растений, основанный на перераспределении ресурсов между ростом и защитой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует, что связь между МП листа и накоплением ВМ носит выраженно нелинейный характер. Для всех анализируемых показателей нелинейные регрессионные модели обладают более высокой объясняющей способностью по сравнению с линейными, что свидетельствует о невозможности адекватного описания сложной регуляции метаболизма растений с помощью простых пропорциональных зависимостей.

Выявленные нелинейные зависимости отражают универсальный механизм, при котором синтез FS, FLD, РАС минимален при оптимальных условиях роста и увеличивается при отклонении от этого оп-

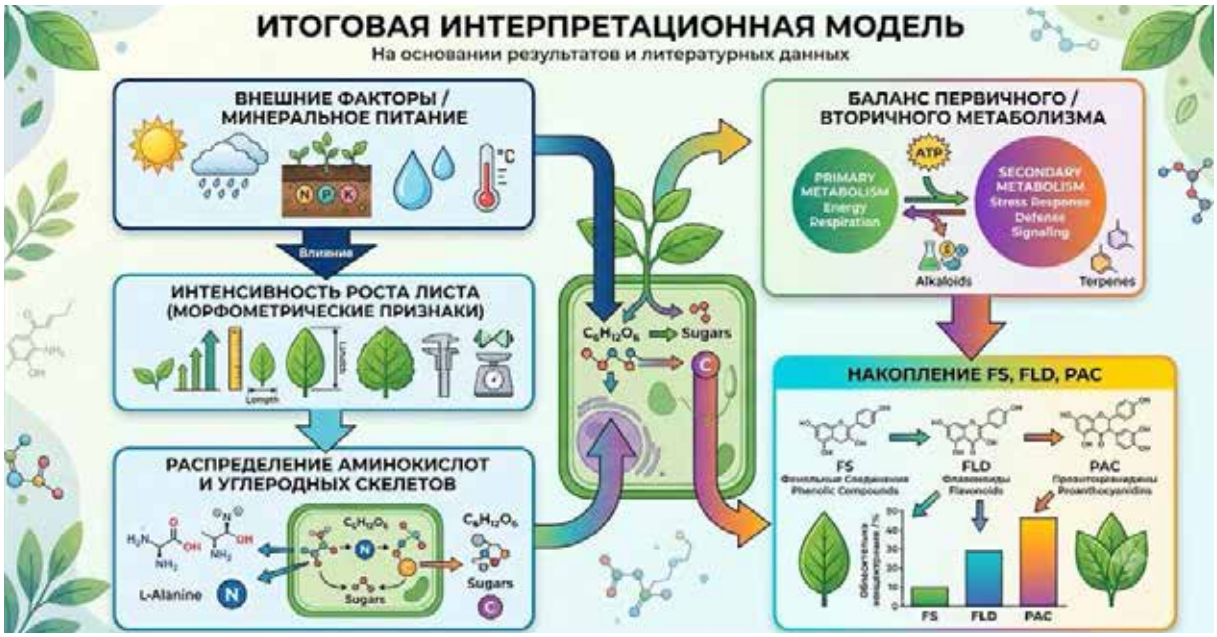


Рисунок 6. – Итоговая интерпретационная модель

тимума. Это подтверждает концепцию метаболического компромисса между ПММ и ВММ, при котором обе системы конкурируют за общий пул биосинтетических предшественников.

Показано, что МП листа могут служить надежными интегральными индикаторами метаболических процессов, обеспечивая связь между структурой растения и его биохимическим состоянием. Данный результат открывает возможности для разработки неразрушающих методов оценки физиологического состояния растений и прогнозирования содержания ВМ на основе легко измеряемых МП.

В более широком аспекте полученные данные подтверждают, что регуляция ВММ определяется сложными нелинейными взаимодействиями, включающими динамику роста, влияние факторов среды и метаболические ограничения. Эти выводы имеют важное значение для понимания адаптивных стратегий растений и для разработки подходов, направленных на повышение содержания БАВ.

В дальнейшем перспективным направлением исследований является интеграция метаболомных, транскриптомных и экологических данных с целью выявления регуляторных сетей, лежащих в основе выявленных нелинейных зависимостей, а также проверка предложенных механизмов на более широком спектре видов растений и условий выращивания.

SUMMARY

G. N. Buzuk, V. A. Yorshyk
NONLINEAR DEPENDENCE OF PHENOLIC COMPOUND ACCUMULATION ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF *ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI* (L.) SPRENG LEAF

The study of patterns in the accumulation of secondary metabolites is a relevant task in modern plant physiology and pharmacognosy. Understanding the relationship between plant growth and secondary metabolism is one of the key challenges in plant physiology and biochemical ecology. This study investigates the relationship between leaf morphometric parameters and biologically active compounds accumulation, including total phenolic compounds, flavonoids, and proanthocyanidins. Linear and nonlinear regression methods were used for analysis.

The aim of the work was to study the relationship between leaf morphometric parameters with the content of biologically active substances – total phenolic compounds, flavonoids, and proanthocyanidins.

Statistical analysis showed that in all the cases considered, nonlinear models significantly exceed the linear ones in terms of the determination coefficient. For a number of dependencies, R^2 values increased more than 5–10 times when moving from a linear to a polynomial model.

The results obtained are interpreted as

manifestation of competition between primary and secondary metabolism for a common pool of precursors. In the period of intensive growth resources are redistributed in favor of the structural components biosynthesis, whereas phenolic compounds synthesis increases in case of deviation from optimal conditions,.

Overall, the results obtained emphasize an important role of leaf morphometric parameters as integral indicators of the plant metabolic state and experimentally confirm the hypothesis of nonlinear, resource-limited regulation of secondary metabolite biosynthesis. It is shown that leaf morphometric parameters can be considered integral indicators of the plant metabolic state. These findings contribute to understanding plant adaptive strategies and may serve as a basis for optimizing biologically active substances accumulation in medicinal and agricultural systems.

Keywords: secondary metabolites, phenolic compounds, flavonoids, proanthocyanidins, leaf morphometry, nonlinear regression, *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elshafie, H. S. A Comprehensive Review on the Biological, Agricultural and Pharmaceutical Properties of Secondary Metabolites Based-Plant Origin / H. S. Elshafie, I. Camele, A. A. Mohamed // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 4. – Art. 3266. – DOI: 10.3390/ijms24043266.

2. Palazon, J. Secondary Metabolites in Plants / J. Palazon, M. A. Alcalde // Plants. – 2025. – Vol. 14, N 14. – Art. 2146. – DOI: 10.3390/plants14142146.

3. Plant secondary metabolites exert therapeutic effects by modulating autophagy pathways / Y. Ma, Y. Cui, W. Hu [et al.] // Frontiers in plant science. – 2026. – Vol. 17. – Art. 1782554. – DOI: 10.3389/fpls.2026.1782554.

4. Phenylpropanoids metabolism: recent insight into stress tolerance and plant development cues / V. Ninkuu, O. O. Aluko, J. Yan [et al.] // Frontiers in plant science. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1571825. – DOI: 10.3389/fpls.2025.1571825.

5. Polivanova, O. B. Regulation and metabolic engineering of the general phenylpropanoid pathway in response to stress in plants / O. B. Polivanova, M. Y. Cherednichenko // Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry. – 2023. – Vol. 26, N 5. – P. 3–9. – DOI: 10.29296/25877313-2023-05-01.

6. Response of Phenylpropanoid Pathway and the Role of Polyphenols in Plants under Abiotic Stress / A. Sharma, B. Shahzad, A. Rehman [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, N 13. – Art. 2452. – DOI: 10.3390/molecules24132452.

7. Mao, Y. Biosynthesis and Regulatory Mechanisms of Plant Flavonoids: A Review / Y. Mao, J. Luo, Z. Cai // Plants. – 2025. – Vol. 14, N 12. – Art. 1847. – DOI: 10.3390/plants14121847.

8. Plant Growth-Defense Trade-Offs: Molecular Processes Leading to Physiological Changes / J. P. Pgueroa-Macías, Y. C. García, M. Núñez [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, N 2. – Art. 693. – DOI: 10.3390/ijms22020693.

9. Panda, S. Catch-22 in specialized metabolism: balancing defense and growth / S. Panda, Y. Kazachkova, A. Aharoni // Journal of experimental botany. – 2021. – Vol. 72, N 17. – P. 6027–6041. – DOI: 10.1093/jxb/erab348.

10. Bridging metabolic pathways: coordinated regulation of isoprenoid and phenylpropanoid metabolism in plants / X. Di, R. Hu, Y. Gao [et al.] // Journal of experimental botany. – 2026. – P. 1–20. – DOI: 10.1093/jxb/erag199.

11. Production of secondary metabolites under challenging environments: understanding functions and mechanisms of signalling molecules / Sana, T. Aftab, M. Naeem [et al.] // Frontiers in plant science. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1569014. – DOI: 10.3389/fpls.2025.1569014.

12. Бузук, Г. Н. Универсальный характер М-образной зависимости между основным и специализированным обменом у лекарственных растений / Г. Н. Бузук, М. Я. Ловкова, С. М. Соколова // Вестник фармации. – 2006. – № 1. – С. 23–33. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/universalnyy-harakter-m-obraznoy-zavisimosti-mezhdu-osnovnym-i-spetsializirovannym-obmenom-u-lekarstvennyh-rasteniy (дата обращения: 03.06.2026).

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

14. Созинов, О. В. Ресурсно-фитохимическая изменчивость и биоэкологическая характеристика Vaccinium vitis-idaea (Ericaceae) в сосняке мшистом на орографическом градиенте (Республика Беларусь) / О. В. Созинов, Н. А. Кузьмичева // Растительные ресурсы. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 202–214.

15. Бузук, Г. Н. М-образная зависимость действия элементов на накопление алкалоидов у лекарственных растений / Г. Н. Бузук, М. Я. Ловкова // Агро XXI. – 2011. – № 7–9. – С. 43–45.

16. Бузук, Г. Н. Морфометрия лекарственных растений. 2. Vaccinium myrtillus L.: взаимосвязь морфологических признаков и химического состава / Г. Н. Бузук, Н. А. Кузьмичева,

А. В. Руденко // Вестник фармации. – 2007. – № 1. – С. 26–36.

17. Pott, D. M. From Central to Specialized Metabolism: An Overview of Some Secondary Compounds Derived From the Primary Metabolism for Their Role in Conferring Nutritional and Organoleptic Characteristics to Fruit / D. M. Pott, S. Osorio, J. G. Vallarino // Frontiers in plant science. – 2019. – Vol. 10. – Art. 835. – DOI: 10.3389/fpls.2019.00835.

18. Evaluating plant growth–defense tradeoffs by modeling the interaction between primary and secondary metabolism / J. Zrimec, S. Correa, M. Zagorščak [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2025. – Vol. 122, N 32. – Art. e2502160122. – DOI: 10.1073/pnas.2502160122.

19. Vogt, T. Phenylpropanoid biosynthesis / T. Vogt // Molecular plant. – 2010. – Vol. 3, N 1. – P. 2–20. – DOI: 10.1093/mp/ssp106.

20. Phenylpropanoids metabolism: recent insight into stress tolerance and plant development cues / V. Ninkuu, O. O. Aluko, J. Yan [et al.] // Frontiers in plant science. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1571825. – DOI: 10.3389/fpls.2025.1571825.

21. Phenylalanine Ammonia-Lyase: A Core Regulator of Plant Carbon Metabolic Flux Redistribution-From Molecular Mechanisms and Growth Modulation to Stress Adaptability / X. Wu, S. Zhu, L. He [et al.] // Plants. – 2025. – Vol. 14, N 24. – Art. 3811. – DOI: 10.3390/plants14243811.

22. Phenylpropanoid Pathway Engineering: An Emerging Approach towards Plant Defense / V. Yadav, Z. Wang, C. Wei [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, N 4. – Atr. 312. – DOI: 10.3390/pathogens9040312.

23. Shahhat I. M. A. Morphological structures as determinants of secondary metabolite biosynthesis and localization in medicinal plants: a comprehensive review / I. M. A. Shahhat // Advances in Herbal Research. – 2025. – Vol. 8, N 1. – P. 1–8. – DOI: 10.25163/ahi.8110232.

24. Plant Primary and Secondary Metabolites // Creative Proteomics. – URL: https://metabolomics.creative-proteomics.com/resource/plant-primary-and-secondary-metabolites.htm (date of access: 02.06.2026).

25. Plant Metabolomics: An Overview of the Role of Primary and Secondary Metabolites against Different Environmental Stress Factors / U. Salam, S. Ullah, Z. H. Tang [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13, N 3. – Art. 706. – DOI: 10.3390/life13030706.

26. Medicinal plants in a changing climate: understanding the links between environmental stress and secondary metabolite synthesis / D. Jangpangi, B. Patni, V. Chandola, S. Chandra // Frontiers in plant science. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1587337. – DOI: 10.3389/fpls.2025.1587337.

27. Xu, L. A Comprehensive Review of Phenolic Compounds in Horticultural Plants / L. Xu, X. Wang // International journal of molecular sciences. – 2025. – Vol. 26, N 12. – Art. 5767. – DOI: 10.3390/ijms26125767.

28. Diverse Physiological Roles of Flavonoids in Plant Environmental Stress Responses and Tolerance / A. Shomali, S. Das, N. Arif [et al.] // Plants. – 2022. – Vol. 11, N 22. – Art. 3158. – DOI: 10.3390/plants11223158.

29. Flavonoids in Plant Salt Stress Responses: Biosynthesis, Regulation, Functions, and Signaling Networks / M. T. Akhtar, M. Noor, X. Lin [et al.] // Plants. – 2026. – Vol. 15, N 1. – Art. 171. – DOI: 10.3390/plants15010171.

REFERENCES

1. Elshafie HS, Camele I, Mohamed AA. A Comprehensive Review on the Biological, Agricultural and Pharmaceutical Properties of Secondary Metabolites Based-Plant Origin. Int J Mol Sci. 2023;24(4 Art 3266). doi: 10.3390/ijms24043266

2. Palazon J, Alcalde MA. Secondary Metabolites in Plants. Plants (Basel). 2025;14(14 Art 2146). doi: 10.3390/plants14142146

3. Ma Y, Cui Y, Hu W, Zhang Q, Zhou X, Liu F. Plant secondary metabolites exert therapeutic effects by modulating autophagy pathways. Front Plant Sci. 2026;17(Art 1782554). doi: 10.3389/fpls.2026.1782554

4. Ninkuu V, Aluko OO, Yan J, Zeng H, Liu G, Zhao J, et al. Phenylpropanoids metabolism: recent insight into stress tolerance and plant development cues. Front Plant Sci. 2025;16(Art 1571825). doi: 10.3389/fpls.2025.1571825

5. Polivanova OB, Cherednichenko MY. Regulation and metabolic engineering of the general phenylpropanoid pathway in response to stress in plants. Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2023;26(5):3–9. doi: 10.29296/25877313-2023-05-01

6. Sharma A, Shahzad B, Rehman A, Bhardwaj R, Landi M, Zheng B. Response of Phenylpropanoid Pathway and the Role of Polyphenols in Plants under Abiotic Stress. Molecules. 2019;24(13 Art 2452). doi: 10.3390/molecules24132452

7. Mao Y, Luo J, Cai Z. Biosynthesis and Regulatory Mechanisms of Plant Flavonoids: A Review. Plants (Basel). 2025;14(12 Art 1847). doi: 10.3390/plants14121847

8. Figueroa-Macías JP, García YC, Núñez M, Díaz K, Olea AF, Espinoza L. Plant Growth-Defense Trade-Offs: Molecular Processes Leading to Physiological Changes. Int J Mol Sci. 2021;22(2 Art 693). doi: 10.3390/ijms22020693

9. Panda S, Kazachkova Y, Aharoni A. Catch-22 in specialized metabolism: balancing defense and growth. J Exp Bot. 2021;72(17):6027–41. doi: 10.1093/jxb/erab348

10. Di X, Hu R, Gao Y, Schaller H, Madhujith T, Hao G, et al. Bridging metabolic path-

ways: coordinated regulation of isoprenoid and phenylpropanoid metabolism in plants. J Exp Bot. 2026:1–20. doi: 10.1093/jxb/erag199

11. Sana, Aftab T, Naeem M, Jha PK, Prasad PVV. Production of secondary metabolites under challenging environments: understanding functions and mechanisms of signalling molecules. Front Plant Sci. 2025;16(Art 1569014). doi: 10.3389/fpls.2025.1569014

12. Buzuk GN, Lovkova MIa, Sokolova SM. The universal nature of the M-shaped relationship between basic and specialized metabolism in medicinal plants. Vestnik farmatsii. 2006;(1):23–33. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/universalnyy-harakter-m-obraznoy-zavisimosti-mezhduosnovnym-i-spetsializirovannym-obmenom-u-lekarstvennyh-rasteniy (data obrashcheniya: 03.06.2026). (In Russ.)

13. Kuz'micheva NA, Kuz'michev IuA. The nature of the dependence of the flavonoid content in plants on the position of the cenopopulation in the ecological series. Vestnik farmatsii. 2015;(2):25–32. (In Russ.)

14. Sozinov OV, Kuz'micheva NA. Resource-phytochemical variability and bioecological characteristics of Vaccinium vitis-idaea (Ericaceae) in a mossy pine forest on an orographic gradient (Republic of Belarus). Rastitel'nye resursy. 2016;52(2):202–14. (In Russ.)

15. Buzuk GN, Lovkova MIa. M-shaped dependence of the effect of elements on the accumulation of alkaloids in medicinal plants. Agro XXI. 2011;(7-9):43–5. (In Russ.)

16. Buzuk GN, Kuz'micheva NA, Rudenko AV. Morphometry of medicinal plants. 2. Vaccinium myrtillus L.: relationship between morphological features and chemical composition. Vestnik farmatsii. 2007;(1):26–36. (In Russ.)

17. Pott DM, Osorio S, Vallarino JG. From Central to Specialized Metabolism: An Overview of Some Secondary Compounds Derived From the Primary Metabolism for Their Role in Conferring Nutritional and Organoleptic Characteristics to Fruit. Front Plant Sci. 2019;10(Art 835). doi: 10.3389/fpls.2019.00835

18. Zrimec J, Correa S, Zagorščak M, Petek M, Bleker C, Stare K, et al. Evaluating plant growth–defense trade-offs by modeling the interaction between primary and secondary metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025;122(32 Art e2502160122). doi: 10.1073/pnas.2502160122

19. Vogt T. Phenylpropanoid biosynthesis. Mol Plant. 2010;3(1):2–20. doi: 10.1093/mp/ssp106

20. Ninkuu V, Aluko OO, Yan J, Zeng H, Liu G, Zhao J, et al. Phenylpropanoids metabolism: recent insight into stress tolerance and plant development cues. Front Plant Sci. 2025;16(Art 1571825). doi: 10.3389/fpls.2025.1571825

21. Wu X, Zhu S, He L, Cheng G, Li T, Meng W, et al. Phenylalanine Ammonia-Lyase: A Core Regulator of Plant Carbon Metabolic Flux Redistribution-From Molecular Mechanisms and Growth Modulation to Stress Adaptability. Plants (Basel). 2025;14(24 Art 3811). doi: 10.3390/plants14243811

22. Yadav V, Wang Z, Wei C, Amo A, Ahmed B, Yang X, et al. Phenylpropanoid Pathway Engineering: An Emerging Approach towards Plant Defense. Pathogens. 2020;9(4 Atr 312). doi: 10.3390/pathogens9040312

23. Shahhat IMA. Morphological structures as determinants of secondary metabolite biosynthesis and localization in medicinal plants: a comprehensive review. Advances in Herbal Research. 2025;8(1):1–8. doi: 10.25163/ahi.8110232

24. Plant Primary and Secondary Metabolites. Creative Proteomics. URL: https://metabolomics.creative-proteomics.com/resource/plant-primary-and-secondary-metabolites.htm (date of access: 02.06.2026)

25. Salam U, Ullah S, Tang ZH, Elateeq AA, Khan Y, Khan J, et al. Plant Metabolomics: An Overview of the Role of Primary and Secondary Metabolites against Different Environmental Stress Factors. Life (Basel). 2023;13(3 Art 706). doi: 10.3390/life13030706

26. Jangpangi D, Patni B, Chandola V, Chandra S. Medicinal plants in a changing climate: understanding the links between environmental stress and secondary metabolite synthesis. Front Plant Sci. 2025;16(Art 1587337). doi: 10.3389/fpls.2025.1587337

27. Xu L, Wang X. A Comprehensive Review of Phenolic Compounds in Horticultural Plants. Int J Mol Sci. 2025;26(12 Art 5767). doi: 10.3390/ijms26125767

28. Shomali A, Das S, Arif N, Sarraf M, Zahra N, Yadav V, et al. Diverse Physiological Roles of Flavonoids in Plant Environmental Stress Responses and Tolerance. Plants (Basel). 2022;11(22 Art 3158). doi: 10.3390/plants11223158

29. Akhtar MT, Noor M, Lin X, Lu Z, Jin B. Flavonoids in Plant Salt Stress Responses: Biosynthesis, Regulation, Functions, and Signaling Networks. Plants (Basel). 2026;15(1 Art 171). doi: 10.3390/plants15010171

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 11.06.2026 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.1:504.064 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.62

Н. И. Михайлова, Р. И. Лукашов

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА

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

В статье представлены результаты сравнения эффективности методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата с контролем протекающих процессов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на 1, 7, 14, 30 сут. Изучена возможность применения реакций гидролиза и окисления для разрушения исследуемого соединения. Для оценки эффективности химической деструкции анализировали изменения площади хроматографического пика левофлоксацина гемигидрата, наличие и количество хроматографических пиков продуктов деструкции, анализировали их спектральные характеристики, учитывали наличие флуоресценции.

При использовании методов гидролиза содержание левофлоксацина уменьшалось на 3,4–37,7%, наиболее выраженное снижение выявлено в щелочной среде (pH 10; натрия гидроксид разведенный) при нагревании до 100 °С в течение 3 ч с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 30 сут.

Реакции окисления более эффективны в качестве методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата. Полная химическая деструкция происходит при окислении реактивом Фентона (30% раствор пероксида водорода в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата в объемном соотношении 10 : 1) на 1 сут, и 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата на 14 сут. При действии других изученных окислителей (3% раствор пероксида водорода, 30% раствор пероксида водорода при разных pH, 5,3% раствор калия персульфата, 50% раствор натрия гипохлорита) содержание левофлоксацина снижалось в диапазоне от 4,4% до 98%. Однако сохранение флуоресценции этих образцов указывало на отсутствие химической деструкции фармакофора левофлоксацина гемигидрата.

Ключевые слова: левофлоксацина гемигидрат, химическая деструкция, продукт деструкции, высокоэффективная жидкостная хроматография, хинолоновое ядро, пиперазиновый фрагмент, флуоресценция.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – широко применяемые в клинической практике антибактериальные лекарственные средства (ЛС), которые обладают способностью изменять структуру микробного сообщества, нарушая способность почвы к обмену питательных веществ, устойчивы к биодеструкции в окружающей среде и могут оказывать негативное влияние на человека, вторично попадая в организм через пищу или воду [1, 2].

Левофлоксацина гемигидрат (далее – левофлоксацин) (рисунок 1) является хинолоном III поколения (фторхинолоном II поколения) со слабой метаболической активностью в организме человека, поэтому попадает в водные ресурсы и окружающую среду в неизменном виде. Левофлоксацин неоднократно обнаружен в поверхностных и подземных водах различных регионов мира [3–5].

Фармакологический эффект левофлоксацина обусловлен фармакофорной структурой 4-хинолон-3-карбоновой кислоты, которая обеспечивает связывание с ДНК-гиразой или топоизомеразой IV бактериальной клетки. Атом фтора в положении 6 увеличивает липофильность молекулы и проникновение через мембраны бактериальных клеток, пиперазиновый фрагмент в положении 7 обусловливает антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий (включая *Pseudomonas aeruginosa*) [6].

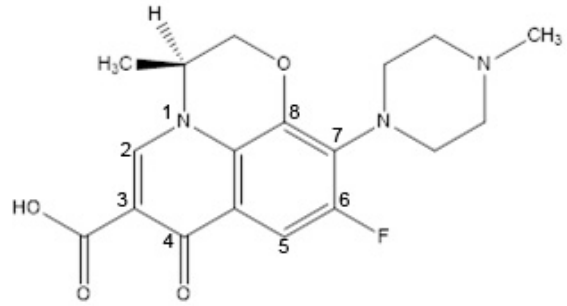


Рисунок 1. – Химическая структура левофлоксацина

Сжигание, которое является доминирующим методом обезвреживания отходов антибактериальных ЛС, не лишено недостатков. Наличие фторированного ароматического гетероцикла с аминными группами при неполном сгорании является причиной образования высокотоксичных соединений (карбонилфторид, фторированные углеводороды и др.), что требует строгого контроля продуктов сгорания [7]. Несмотря на то, что современные системы для сжигания фармацевтических отходов имеют рабочую температуру 800–1200 °C, они не оборудованы системой контроля полноты деструкции сжигаемых соединений. Это определяет риски загрязнения окружающей среды токсичными продуктами неполного сжигания фторхинолонов [8, 9].

Существуют методы биологического обезвреживания фторхинолонов при помощи микроводорослей *Chlorella vulgaris, Scenedesmus obliquus*. Однако из-за устойчивости хинолонового ядра процесс их биодеградации протекает медленно и может приводить к развитию антибиотикорезистентности бактерий в окружающей среде [10].

Одним из рациональных путей снижения токсичности химически устойчивых соединений, таких как фторхинолоны, является их химическая деструкция, приводящая к образованию простых низкомолекулярных и нетоксичных соединений.

Цель исследования – определить тип химической реакции и условия ее выполнения, обеспечивающие эффективную химическую деструкцию левофлоксацина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – фармацевтическая субстанция левофлоксацина (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китайская Народная Республика).

Химическую деструкцию выполняли с использованием химических реакций гидролиза и окисления, реагенты и условия выполнения которых представлены в таблице 1. Концентрацию выражали в массообъемных процентах (количество граммов вещества в 100 мл конечного продукта).

Навеску левофлоксацина выдерживали в избытке реагента согласно условиям, представленным в таблице 1, из расчета 0,5 г фармацевтической субстанции на 100 мл химического реактива. В качестве исходного образца использовали свежеприготовленный водный раствор левофлоксацина с концентрацией 5 мг/мл.

Контроль процесса химической деструкции проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее – ВЭЖХ). Хроматографический анализ осуществляли до проведения химической деструкции (исходный образец левофлоксацина) и на 1, 7, 14 и 30 сут после выполнения химической деструкции (испытуемые образцы). Все испытуемые образцы выдерживали в защищенном от света месте.

Хроматографический анализ проводили с использованием жидкостного хроматографа Thermo Scientific UltiMate3000 с диодно-матричным детектором DAD-3000 и флуоресцентным детектором FLD-3100. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке ZORBAX SB-C_{18} длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненной силикагелем октадецилсильным для хроматографии с размером частиц 5 мкм. Условия хроматографирования: температура колонки – 20 °C. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола и 0,1% раствора кислоты ортофосфорной (50 : 50 об/об), режим элюирования – изократический, скорость подвижной фазы – 1 мл/мин, длина волны детекции – 288 нм [11]. Спектр записывали в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм. Для обработки хроматограмм и спектров поглощения использовали компьютерную программу «Chromeleon 7.0».

Хроматографические и спектральные характеристики продуктов химической деструкции сравнивали с аналогичными параметрами исходного образца.

Таблица 1. – Химические реакции, лежащие в основе химической деструкции левофлоксацина, используемые реагенты и условия выполнения

Химическая реакция, лежащая в основе деструкции	pH среды / химический реагент	Температурный режим и продолжительность химической деструкции
Гидролиз	Вода дистиллированная (pH 6,5)	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температурах 60 °С и 100 °С в течение 3 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	Кислая среда, pH 2,0/хлористоводородная кислота разведенная	
	Слабокислая среда, pH 4,5/10% раствор лимонной кислоты	
	Щелочная среда, pH 10/натрия гидроксид разведенный	
	Слабощелочная среда, pH 8,0/6% раствор гидрокарбоната натрия	
Окисление	3% раствор пероксида водорода	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температуре 60 °С в течение 1 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	3% раствор пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 4,0)	
	3% раствор пероксида водорода в смеси с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 8,0)	
	30% раствор пероксида водорода	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	30% раствор пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 2,0)	
	30% раствор пероксида водорода в смеси с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 10)	
	Реактив Фентона (30% раствор пероксида водорода в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата в объемном соотношении 10 : 1)	
	5,3% раствор калия персульфата	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температуре 60 °С в течение 1 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	5,3% раствор калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1)	
	50 % раствор натрия гипохлорита	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.

Для определения эффективности химической деструкции рассчитывали относительное изменение площади хроматографического пика левофлоксацина (далее – *X*, %):

$$X, \% = \left| 100 \frac{\text{А и. о.} * 100\ \%}{\text{А исх. о.}} \right|, \qquad (1)$$

где $А_{и.о.}$ – площадь хроматографического пика испытуемого образца, подвергнутого химической деструкции, mAU;

$А_{исх.о.}$ – площадь хроматографического пика исходного образца левофлоксацина до деструкции, mAU;

X, % – изменение площади хроматографического пика левофлоксацина, % (указывали со знаком «+», если площадь пика увеличивалась относительно исходного образца, если площадь пика уменьшалась – дополнительные знаки не вводили).

Дополнительно проводили изменение флуоресценции исходного и испытуемых

образцов при длине волны 365 нм. Флуоресценция левофлоксацина возможна за счет присутствия в молекуле π-электронной системы хинолонового ядра и усиливается за счет донорных свойств атома азота пиперазинового фрагмента, имеет голубой цвет и является маркером сохранения основных фармакофорных элементов молекулы. Флуоресценция может иметь зеленый цвет в случае изменений в структуре пиперазинового фрагмента при условии сохранения общей структуры фармакофора [12].

Эффективность протекания химической деструкции оценивали по следующим критериям:

– отсутствие или резкое уменьшение площади хроматографического пика левофлоксацина;

– период времени, после которого наступало отсутствие или резкое уменьшение площади хроматографического пика левофлоксацина;

– отсутствие флуоресценции продуктов деструкции, характерной для левофлоксацина;

– существенное отличие спектров поглощения продуктов деструкции от спектра поглощения левофлоксацина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в компьютерной программе Microsoft Excel 2023 («Анализ данных»). Результаты представляли в виде среднего значения ± полуширины доверительного интервала (n = 3; P = 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр исходного образца (рисунок 2) характеризуется наличием трех основных максимумов поглощения при длинах волн 227 (система двойных связей бензольного ядра), 298 (сопряженная система хинолонового ядра, состоящая из ароматического бензольного кольца, 2,3-двойной связи, карбонильной и карбоксильной групп) и 326 нм (карбонильная группа) [13]. Полоса при 298 нм является характерной для фармакофора [14].

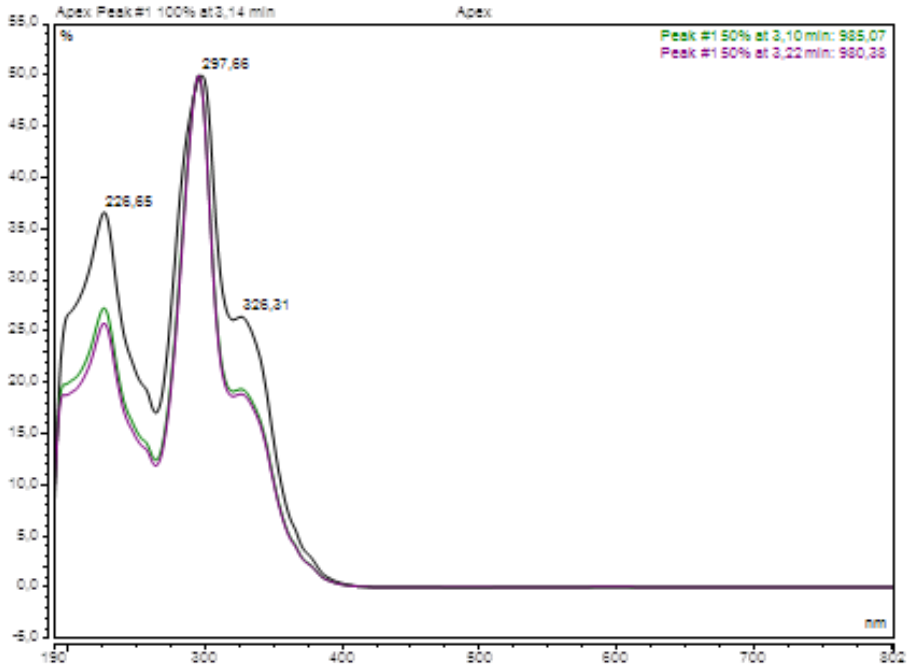


Рисунок 2. – Спектр поглощения исходного образца левофлоксацина

На хроматограмме исходного образца левофлоксацина (рисунок 3) присутствовал один хроматографический пик со временем удерживания 3,1 ± 0,3 мин, площадь которого составила 323,6–338,4 mAU (таблица 2).

Для обеспечения воспроизводимости результатов площадь хроматографического пика левофлоксацина определяли в каждый из дней анализа, расчеты вели относительно полученного в исследуемые сутки значения (таблица 2).

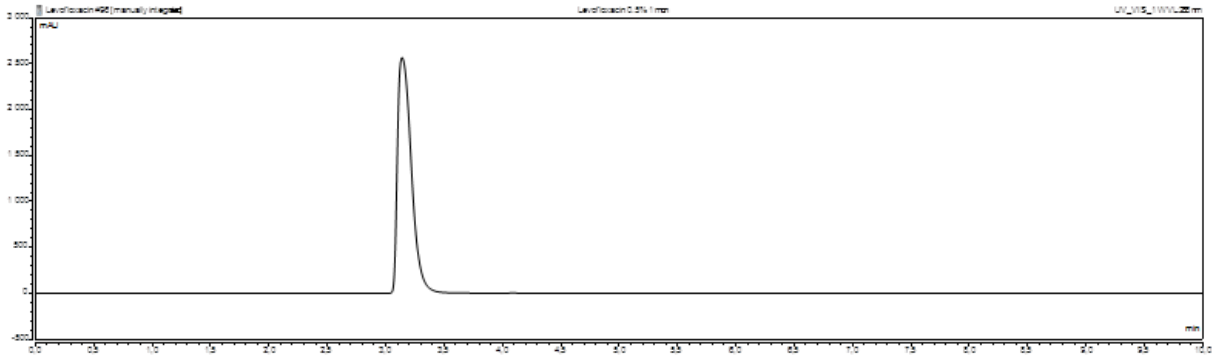


Рисунок 3. – Хроматограмма исходного образца левофлоксацина

Таблица 2. – $A_{исх.о.}$ левофлоксацина на 1, 7, 14 и 30 сут

$A_{исх.о.}$, mAU			
1 сут	7 сут	14 сут	30 сут
338,4 ± 1,5	327,4 ± 2,8	323,6 ± 3,4	333,4 ± 2,3

Химическая деструкция левофлоксацина путем гидролиза

Гидролиз приводил к изменению площади хроматографического пика левофлоксацина, максимальное уменьшение наблюдали в щелочной среде после нагревания до 100 °С. На 1 сутки снижение составило 19,9 ± 0,3% и к 30 суткам достигло 37,7 ± 0,8%. Однако сохранялись максимумы поглощения в спектре и флуоресценция, характерные для исходного образца.

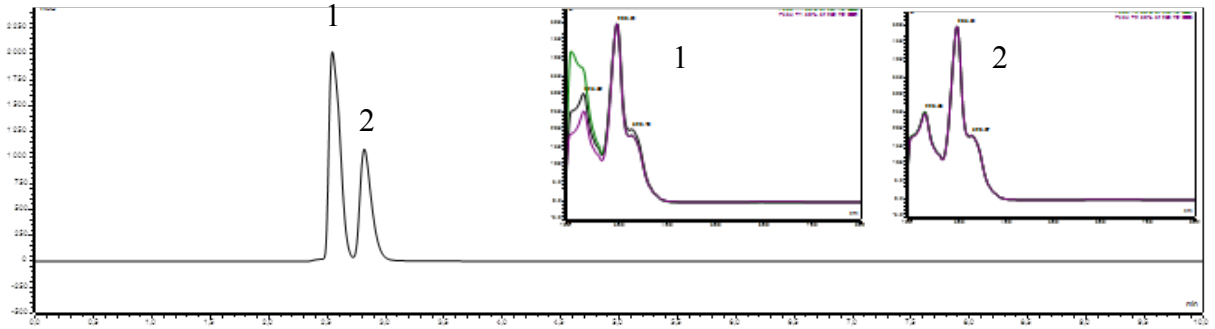
Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления раствором пероксида водорода

Окисление 3% раствором пероксида водорода и его смесью с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 8,0) изменяло площадь хроматографического пика левофлоксацина, т. к. происходило образование N-оксида, который обладает большей полярностью и элюируется раньше (время удерживания 2,8 ± 0,2 мин), однако по спектральным характеристикам не отличался от левофлоксацина (рисунок 4) [15].

Образование данного продукта обратимо, т. к. после 1 сут наблюдали линейное уменьшение его содержания в реакционной смеси. Нагревание образцов при температуре 60 °С в течение 1 ч не оказывало существенного влияния на скорость и степень окисления левофлоксацина.

Химическая деструкция 3% раствором пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 4) за счет протонирования пиперазинового азота происходила интенсивнее. В течение 30 сут содержание N-оксида в реакционной смеси было практически постоянным, нагревание не влияло на его накопление.

Все исследуемые образцы после окисления 3% раствором пероксида водорода



1 – N-оксид левофлоксацина; 2 – левофлоксацин

Рисунок 4. – Хроматограмма и спектральные характеристики продуктов деструкции левофлоксацина 3% раствором пероксида водорода при комнатной температуре

имели зеленую или голубую флуоресценцию, что свидетельствовало о неполной деструкции левофлоксацина.

При химической деструкции левофлоксацина в 30% растворе пероксида водорода при всех рассматриваемых pH образовывалось соединение с максимумом поглощения при 236 нм (рисунок 5), что указывает на разрушение хинолонового ядра [16]. Исчезновение максимумов в области 290 и 320 нм свидетельствует о декарбоксилировании и разрушении 3-карбокси-4-оксо-хинолонового фармакофора.

Снижение содержания левофлоксацина в растворе после окисления пероксидом водорода во всех изученных системах составляло от 4,4 ± 1,7% до 29,5 ± 1,2%. Од-

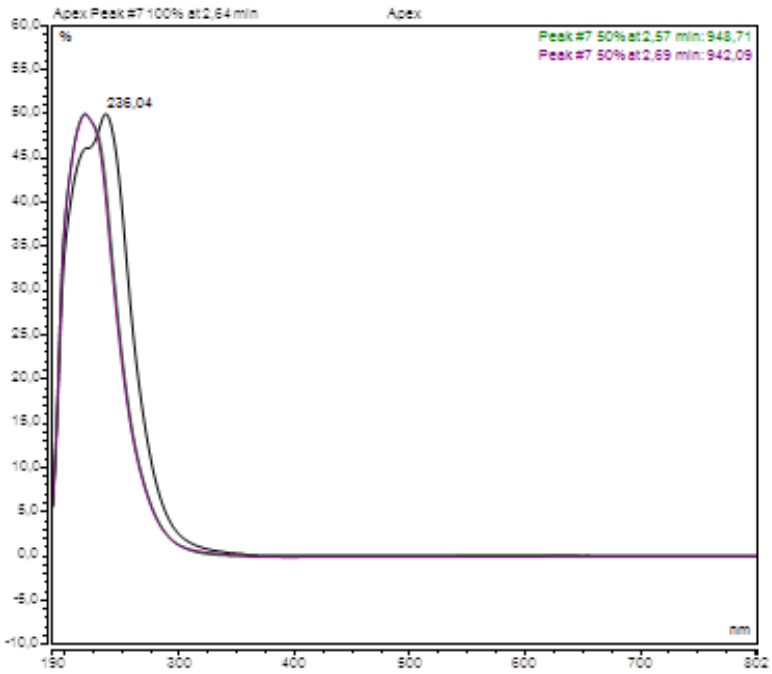


Рисунок 5. – Спектр декарбоксилированного производного левофлоксацина

нако полного разрушения левофлоксацина не происходило, т. к. у всех испытуемых образцов, подвергнутых деструкции 30% пероксидом водорода, выявлена флуоресценция зеленого цвета.

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления раствором калия персульфата

Окисление 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1) на 1 сут снижало содержание левофлоксацина на 90,9 ± 0,7%. На 7 сутки определялись только следовые количества, на 14 сут хроматографический пик левофлоксацина полностью отсутствовал. Нагревание существенно не меняло ход протекающей реакции.

Основной продукт реакции имел два максимума поглощения при 223 и 321 нм, (рисунок 6), что свидетельствовало о преимущественном протекании химической деструкции по пиперазиновому фрагменту, т. к. происходило исчезновение полосы поглощения при 298 нм. На раскрытие пиперазинового фрагмента молекулы дополнительно указывает отсутствие флуоресценции с 7 сут наблюдения. Время удерживания образующегося продукта составило 2,6 ± 0,1 мин, что указывает на увеличение полярности соединения [17].

Без добавления ионов железа (II) окисление протекало менее интенсивно: содержание левофлоксацина в начале реакции снижалось на 57,8 ± 0,8%, на 30 сут снижение достигло 97,0 ± 0,1%, однако сохранялась голубая флуоресценция всех образцов, что указывает на неполное разрушение молекулы.

Основной продукт окисления калия персульфатом (без внесения ионов железа (II)) имел два максимума поглощения при

217 и 304 нм (рисунок 7), что вероятнее всего указывает на деметилирование пиперазинового фрагмента, что подтверждается сохранением флуоресценции [17, 18].

Вышеуказанные продукты модификации пиперазинового цикла в обоих случаях образовывались в небольшом количестве (7–10%).

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления 50% раствором натрия гипохлорита

Окисление 50% раствором натрия ги-

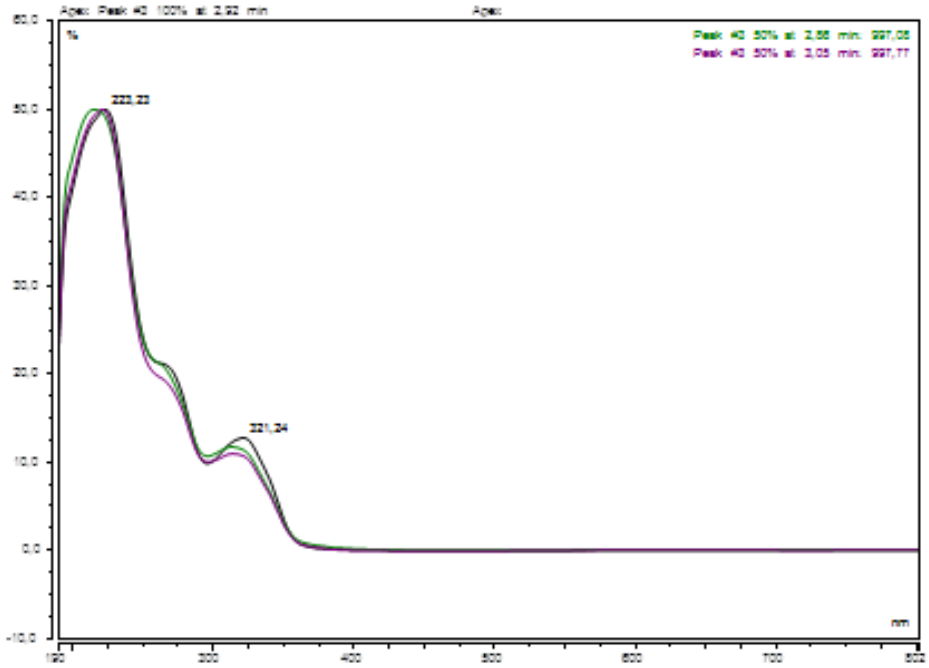


Рисунок 6. – Спектр поглощения продукта химической деструкции левофлоксацина 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1)

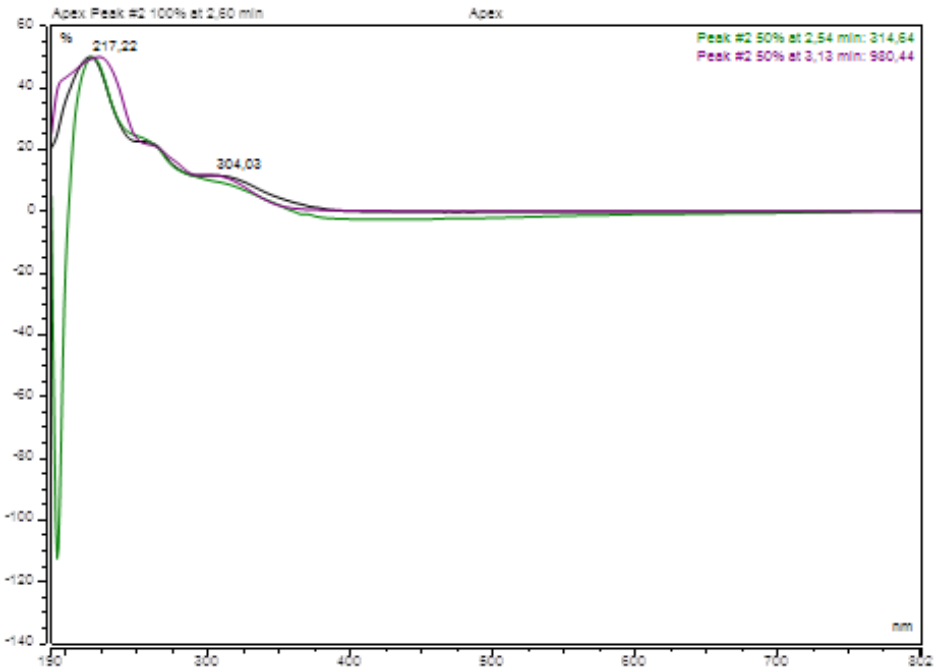


Рисунок 7. – Спектр поглощения продукта химической деструкции левофлоксацина 5,3% раствором калия персульфата

похлорита привело к исчезновению хроматографического пика левофлоксацина на 1 сут. Основной продукт деструкции имел два максимума поглощения при 195 и 225 нм (рисунок 8).

Наиболее вероятно, что образуется N-хлорамин по пиперазиновому фрагменту молекулы, что объясняет отсутствие максимума при 298 нм [19].

N-хлорамин нестабилен и гидролизуется с образованием продукта с максимумом поглощения при 290 нм (рисунок 9) и временем удерживания 3,2 ± 0,2 мин. Сохранение флуоресценции в течение 30 сут указывает на сохранение хинолонового цикла [20].

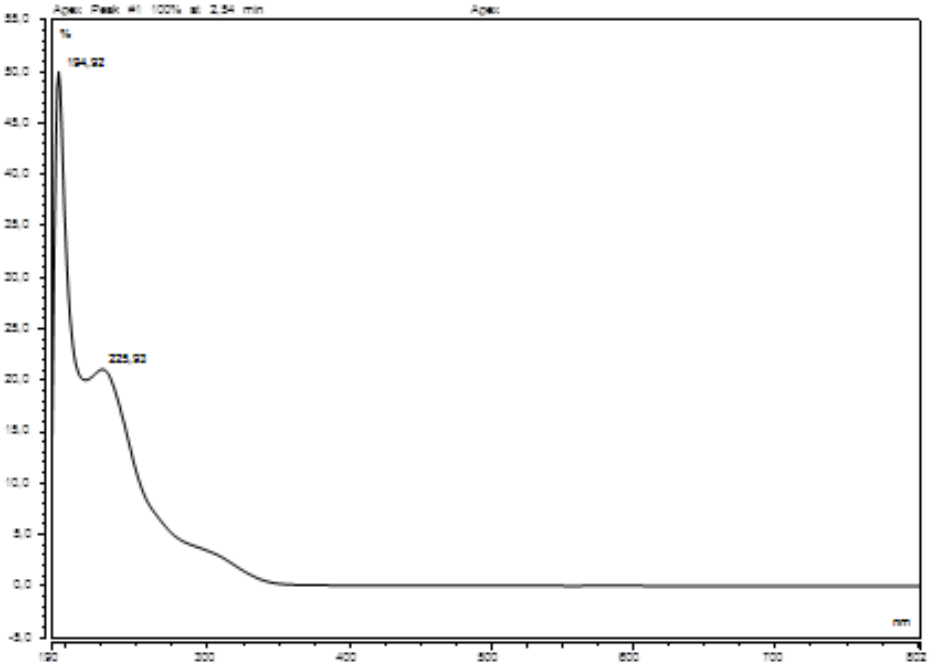


Рисунок 8. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина 50% раствором натрия гипохлорита на 1 сут

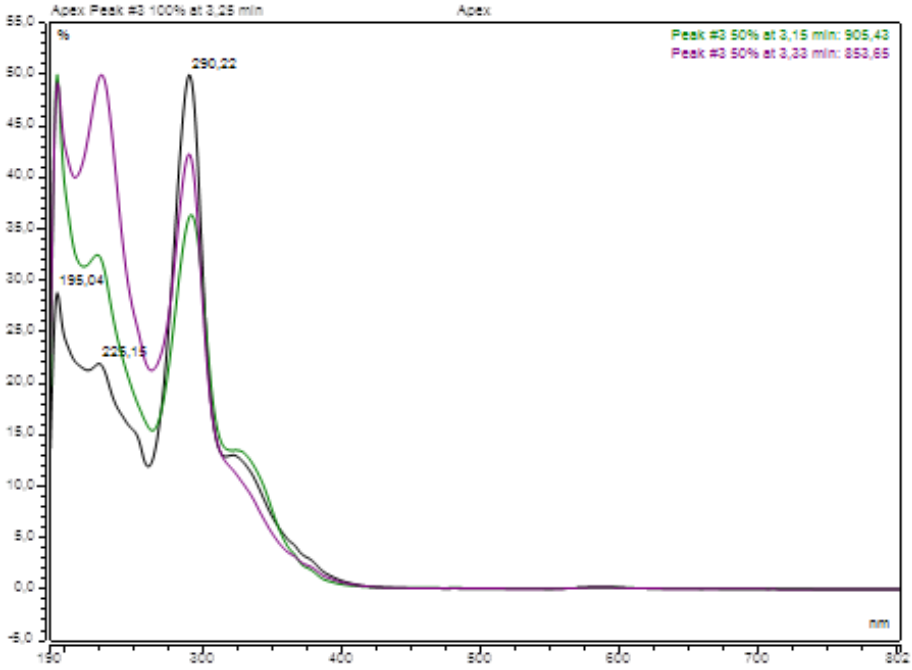


Рисунок 9. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина 50% раствором натрия гипохлорита на 30 сут

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления реактивом Фентона

Окисление реактивом Фентона более полно и быстро приводило к разрушению левофлоксацина. Хроматографический пик левофлоксацина отсутствовал на 1 сут (рисунок 10), флуоресценция также исчезала на 1 сут.

В следовых количествах образовывались продукты окисления с максимумом поглощения при 194 нм (рисунок 11). Предположительно происходит полное разрушение ароматических структур с образованием смеси карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, глиоксиловая, уксусная, муравьиная кислота), для которых характерно поглощение в области 190 нм [21, 22].

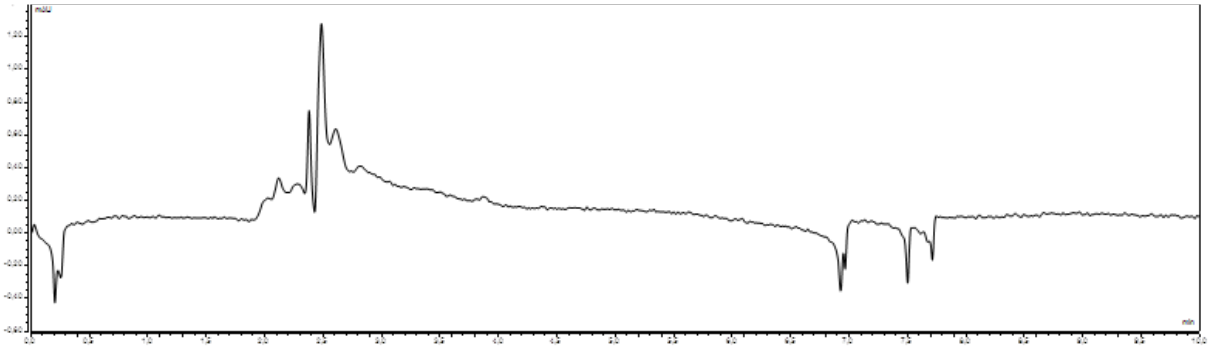


Рисунок 10. – Хроматограмма реакционной смеси после химической деструкции реактивом Фентона на 1 сут

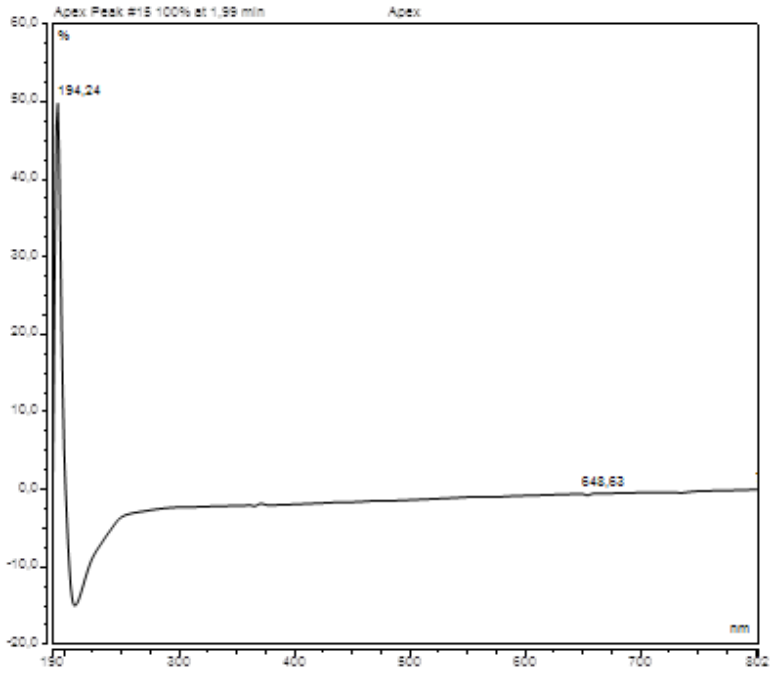


Рисунок 11. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина реактивом Фентона

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе реакций гидролиза наибольшее снижение содержания левофлоксацина, которое составило 37,7 ± 0,8%, отмечено после его химической деструкции в щелочной среде, pH 10 (натрия гидроксид разведенный) после нагревания при 100 °С в течение 3 ч с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 30 сут. Полного разрушения левофлоксацина гемигидрата в данных условиях не происходило.

В щадящих условиях окисления наблю-

дали модификации пиперазинового фрагмента молекулы (образование N-оксида при окислении 3% раствором пероксида водорода, деметилирование пиперазинового фрагмента 5,3% раствором калия персульфата, образование N-хлорамина при окислении 50% раствором натрия гипохлорита), однако полного разрушения фармакофора не происходит.

Продукт деструкции со спектральными характеристиками, указывающими на разрушение хинолонового ядра левофлоксацина, присутствовал в реакционной смеси при его окислении 30% раствором пероксида водорода, однако полного разрушения также не происходило.

Полная деструкция левофлоксацина гемигидрата происходит при окислении реактивом Фентона на 1 сут и 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1 на 14 сут.

Работа выполнена в рамках задания «Провести сравнительный анализ и разработать методы экохимического обезвреживания отходов химиотерапевтических лекарственных средств» государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы и технологии» подпрограммы 2.2 «Биологически активные субстанции и материалы».

SUMMARY

N. I. Mikhailova, R. I. Lukashou

CHEMICAL DESTRUCTION OF LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE

This article presents the results of a comparison of the effectiveness of chemical destruction methods for levofloxacin hemihydrate with the monitoring of current processes using high-performance liquid chromatography on day 1, 7, 14, and 30. Feasibility of using hydrolysis and oxidation reactions to destroy the test compound was explored. To assess the effectiveness of chemical destruction, changes in the chromatographic peak area of levofloxacin hemihydrate, presence and number of chromatographic peaks of destruction products, their spectral characteristics including the presence of fluorescence were analyzed.

Using hydrolysis methods levofloxacin content decreased by 3.4–37.7%, the most pronounced decrease was revealed in alkaline medium (pH 10; dilute sodium hydroxide) upon heating up to 100 °C for 3 hours followed by incubation at room temperature for 30 days.

Oxidation reactions are more effective as methods for the chemical destruction of levofloxacin hemihydrate. Complete chemical destruction occurs upon oxidation with Fenton's reagent (30% hydrogen peroxide solution mixed with 5% iron (II) sulfate solution in a ratio 10:1) on day 1, and with 5.3% potassium persulfate solution mixed with 5% iron (II) sulfate solution on day 14. With the effect of other oxidizing agents studied (3% hydrogen peroxide solution, 30% hydrogen peroxide solution with different pH, 5.3% potassium persulfate solution, 50% sodium hypochlorite solution), levofloxacin content decreased in the range of 4.4%–98%. But fluorescence preservation of all samples indicated on the lack of levofloxacin hemihydrate pharmacophore chemical destruction.

Keywords: levofloxacin hemihydrate, chemical destruction, destruction product, high-performance liquid chromatography, quinolone ring, piperazine fragment, fluorescence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms / Y. Xu, X. Yu, B. Xu [et al.] // Science of the total environment. – 2021. – Vol. 753. – Art. 141891. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141891.

2. Cycoń, M. Antibiotics in the soil environment-degradation and their impact on microbial activity and diversity / M. Cycoń, A. Mrozik, Z. Piotrowska–Seget // Frontiers in microbiology. – 2019. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00338.

3. Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge / Y. Ma, M. Li, M. Wu [et al.] // The Science of the total environment. – 2015. – Vol. 518/519. – P. 498–506. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.100.

4. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects / M. C. Danner, A. Robertson, V. Behrends, J. Reiss // The Science of the total environment. – 2019. – Vol. 664. – P. 793–804. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.406.

5. Occurrence, toxicity, ecological aspects, and environmental removal of ciprofloxacin, levofloxacin, and other fluoroquinolones excreted in urine / F. Da Silva Bruckmann, Y. Vieira, C. R. Bender [et al.] // Journal of water process engi-

neering. – 2025. – Vol. 77. – Art. 108593. – DOI: 10.1016/j.jwpe.2025.108593.

6. Jia Y. The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives: An update (2018–2021) / Y. Jia, L. Zhao // European journal of medicinal chemistry. – 2021. – Vol. 224. – Art. 113741. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113741. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421005900 (date of access: 20.11.2025).

7. Zhan, L. Thermal desorption behavior of fluoroquinolones in contaminated soil of livestock and poultry breeding / L. Zhan, Z. Xia, Z. Xu // Environmental research. – 2022. – Vol. 211. – Art. 113101. – DOI: 10.1016/j.envres.2022.113101. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122004285 (date of access: 14.12.2025).

8. О порядке обращения с медицинскими отходами : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь и М-ва природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь от 2 сент. 2024 г. № 137/44 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235 (дата обращения: 04.10.2025).

9. Общегосударственный классификатор Республики Беларусь. Классификатор отходов, образующихся в Республике Беларусь : постановление М-ва природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь от 9 сент. 2019 г. № 3–Т. – URL: https://www.ecoinfo.by/wp-content/uploads/2023/11/021-2019__.pdf (дата обращения: 04.10.2025).

10. Xiao, W. Impact of molecular structure on the biological removal efficiency of fluoroquinolone antibiotics: An in–silico approach / W. Xiao, Z. Bian // The Science of the total environment. – 2024. – Vol. 956. – Art. 177178. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.177178.

11. New RP–HPLC Method Development & Validation for Simultaneous Estimation of Levofloxacin and Ornidazole in Bulk & Pharmaceutical Dosage Form / J. Murumulla, S. Kotla, K. Abhinav, S. Seetaram Swamy // International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 3, N 2. – P. 13–19.

12. Liming, D. Fluorescence spectroscopy determination of fluoroquinolones by charge–transfer reaction / D. Liming, X. Qingqin, Y. Jianmei // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2003. – Vol. 33, N 4. – P. 693–698. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623595 (date of access: 14.12.2025).

13. Quinolone Antibacterials: Commentary and Considerations Regarding UV Spectra and Chemical Structure / R. Aura, I. Silvia, M. Eleonora, H. Gabriel // Acta medica marisiensis. – 2015. – Vol. 61, N 4. – P. 328–336. – DOI: 10.1515/amma–2015–0084.

14. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones / U. Neugebauer, A. Szeghalmi, M. Schmitt [et al.] // Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy. – 2005. – Vol. 61, N 7. – P. 1505–1517. – DOI: 10.1016/j.saa.2004.11.014.

15. Czyrski, A. The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC–MS / A. Czyrski, K. Anusiak, A. Teżyk // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, N 1. – DOI: 10.1038/s41598-019-40201-9. – URL: https://www.nature.com/articles/s41598–019–40201–9 (date of access: 18.12.2025).

16. Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: kinetic study, transformation products and toxicity / N. H. El Najjar, A. Touffet, M. Deborde [et al.] // Chemosphere. – 2013. – Vol. 93, N 4. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.086.

17. Degradation mechanism study of fluoroquinolones in UV/$Fe^{2+/}$peroxydisulfate by on–line mass spectrometry / J. Jiang, D. Zhang, H. Zhang [et al.] // Chemosphere. – 2020. – Vol. 239. – Art. 124737. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124737.

18. Epold, I. Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion–activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems / I. Epold, M. Trapido, N. Dulova // Chemical engineering journal. – 2015. – Vol. 279. – P. 452–462. – DOI: 10.1016/j.cej.2015.05.054.

19. Interactions of fluoroquinolone antibacterial agents with aqueous chlorine: reaction kinetics, mechanisms, and transformation pathways / M. C. Dodd, A. D. Shah, U. Gunten, C. H. Huang // Environmental science & technology. – 2005. – Vol. 39, N 18. – DOI: 10.1021/es050054e.

20. Aqueous chlorination of levofloxacin: kinetic and mechanistic study, transformation product identification and toxicity / N. H. El Najjar, M. Deborde, R. Journel, N. K. Vel Leitner // Water research. – 2013. – Vol. 47, N 1. – P. 121–129. – DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.035.

21. Degradation of Levofloxacin via Fenton Oxidation Combined with Ultrasonic Treatment in Water / H. Qi, Y. Chen, L. Li [et al.] // Polish journal of environmental studies. – 2024. – Vol. 33, N 6. – P. 6305–6321. – DOI: 10.15244/pjoes/185541.

22. Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro–Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode / Y. Gong, J. Li, Y. Zhang [et al.] // Journal of hazardous materials. – 2016. – Vol. 304. – P.320–328.–DOI:10.1016/j.jhazmat.2015.10.064.

REFERENCES

1. Xu Y, Yu X, Xu B, Peng D, Guo X. Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. Sci Total Environ. 2021;753(Art 141891). doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141891

2. Cycoń M, Mrozik A, Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the soil environment-degradation and their impact on microbial activity and diversity. Front Microbiol. 2019;10. doi: 10.3389/fmicb.2019.00338

3. Ma Y, Li M, Wu M, Li Z, Liu X. Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge. Sci Total Environ. 2015;518-519:498–506. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.100

4. Danner MC, Robertson A, Behrends V, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. Sci Total Environ. 2019;664:793–804. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.406

5. Da Silva Bruckmann F, Vieira Y, Bender CR, dos Reis GS, Silva LFO, Crissien T, et al. Occurrence, toxicity, ecological aspects, and environmental removal of ciprofloxacin, levofloxacin, and other fluoroquinolones excreted in urine. J Water Process Eng. 2025;77(Art 108593). doi: 10.1016/j.jwpe.2025.108593

6. Jia Y, Zhao L. The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives: An update (2018–2021). Eur J Med Chem. 2021;224(Art 113741). doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113741. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421005900 (date of access: 20.11.2025)

7. Zhan L, Xia Z, Xu Z. Thermal desorption behavior of fluoroquinolones in contaminated soil of livestock and poultry breeding. Environ Res. 2022;211(Art 113101). doi: 10.1016/j.envres.2022.113101. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122004285 (date of access: 14.12.2025)

8. On the procedure for handling medical waste: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' i M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus' ot 2 sent 2024 g № 137/44. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235 (data obrashcheniia: 04.10.2025). (In Russ.)

9. National Classifier of the Republic of Belarus. Classifier of Waste Generated in the Republic of Belarus: postanovlenie M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus' ot 9 sent 2019 g № 3–T. URL: https://www.ecoinfo.by/wp-content/uploads/2023/11/021-2019__.pdf (data obrashcheniia: 04.10.2025). (In Russ.)

10. Xiao W, Bian Z. Impact of molecular structure on the biological removal efficiency of fluoroquinolone antibiotics: An in–silico approach. Sci Total Environ. 2024;956(Art 177178). doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.177178

11. Murumulla J, Kotla S, Abhinav K, Seetaram Swamy S. New RP–HPLC Method Development & Validation for Simultaneous Estimation of Levofloxacin and Ornidazole in Bulk & Pharmaceutical Dosage Form. International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences. 2018;3(2):13–9

12. Liming D, Qingqin X, Jianmei Y. Fluorescence spectroscopy determination of fluoroquinolones by charge–transfer reaction. J Pharm Biomed Anal. 2003;33(4):693–8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623595 (date of access: 14.12.2025)

13. Aura R, Silvia I, Eleonora M, Gabriel H. Quinolone Antibacterials: Commentary and Considerations Regarding UV Spectra and Chemical Structure. Acta Med Marisiensis. 2015;61(4):328–36. doi: 10.1515/amma–2015–0084

14. Neugebauer U, Szeghalmi A, Schmitt M, Kiefer W, Popp J, Holzgrabe U. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2005;61(7): 1505–17. doi: 10.1016/j.saa.2004.11.014

15. Czyrski A, Anusiak K, Teżyk A. The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC–MS. Sci Rep. 2019;9(1). doi: 10.1038/s41598-019-40201-9. URL: https://www.nature.com/articles/s41598–019–40201–9 (date of access: 18.12.2025)

16. El Najjar NH, Touffet A, Deborde M, Journel R, Leitner NK. Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: kinetic study, transformation products and toxicity. Chemosphere. 2013;93(4). doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.086

17. Jiang J, Zhang D, Zhang H, Yu K, Li N, Zheng G. Degradation mechanism study of fluoroquinolones in UV/$Fe^{2+/}$peroxydisulfate by on–line mass spectrometry. Chemosphere. 2020;239(Art 124737). doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124737

18. Epold I, Trapido M, Dulova N. Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion–activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems. Chem Eng J. 2015;279:452–62. doi: 10.1016/j.cej.2015.05.054

19. Dodd MC, Shah AD, Gunten U, Huang CH. Interactions of fluoroquinolone antibacterial agents with aqueous chlorine: reaction kinetics, mechanisms, and transformation pathways. Environ Sci Technol. 2005;39(18). doi: 10.1021/es050054e

20. El Najjar NH, Deborde M, Journel R, Vel Leitner NK. Aqueous chlorination of levofloxacin: kinetic and mechanistic study, transformation product identification and toxicity. Water Res. 2013;47(1):121–9. doi: 10.1016/j.

watres.2012.09.035

21. Qi H, Chen Y, Li L, Li X, Li Y. Degradation of Levofloxacin via Fenton Oxidation Combined with Ultrasonic Treatment in Water. Pol J Environ Stud. 2024;33(6):6305–21. doi: 10.15244/pjoes/185541

22. Gong Y, Li J, Zhang Y, Zhang M, Tian X, Wang A. Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro–Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode. J Hazard Mater. 2016;304:320–8. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.10.064

Адрес для корреспонденции:
220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки,
тел. +375 29 5918430,
e mail: n_mihaylova91@mail.ru,
Михайлова Н. И.

Поступила 26.03.2026 г.

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844
DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.74

Е. А. Дикусар[1], Л. Н. Филиппович[1,3], Т. П. Ахламенок[1], Н. В. Богданова[2], Е. Н. Маргун[1], Н. А. Жуковская[1], С. Г. Стёпин[4], А. Л. Пушкарчук[1], Д. В. Ермак[5], С. А. Кутень[5]

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ СЕМЕЙСТВА ЛАНТАНОИДОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

[1] Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь
[2]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
[5]Институт ядерных проблем БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты синтеза хелатированных лантановых, цериевых, празеодимовых, неодимовых, самариевых, тербиевых, диспрозиовых, гольмиевых, эрбиевых и лютециевых солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 2-фенилхинолин-4-карбоновой, 4-(гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойных и эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот. Состав и строение полученных соединений 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. Ряд исследованных солей лантана, ниобия, европия и лютеция проявили высокую антимикробную активность против штаммов Staphylococcus aureus и Escherichia coli. Проведено квантово-химическое моделирование пространственной и электронной структуры хелатированных солей металлов семейства лантаноидов азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот методом HF-3c с использованием программного пакета ORCA 6.01. Методом анализа расчетных дескрипторов исследованных молекул, а именно: разности энергий граничных орбиталей, дипольных моментов, а также отношения этих величин (I = ΔF / D), разработан удобный способ предварительной оценки наиболее и наименее активных соединений, что позволяет оптимизировать процесс поиска новых биологически активных веществ.

Ключевые слова: хинальдиновая кислота, 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, 4-(гексагидробензо[a]акридин-12-ил)бензойные кислоты, эпоксиизоиндол-7-карбоновые кислоты, соли лантана, церия, празеодима, неодима, самария, тербия, диспрозия, гольмия, эрбия, лютеция, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар, квантово-химическое моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами были синтезированы хелатированные медные и цинковые соли азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот и изучена их антимикробная активность по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [1]. Из литературных источников известно, что биоактивность производных лантана и металлов семейства лантаноидов многогранна: ионы La^{3+} могут подавлять рост растений, влиять на бактерии, а комплексы лантана с лекарственными средствами могут иметь противовоспалительный эффект, но в целом лантан считается малотоксичным для человека [2−10].

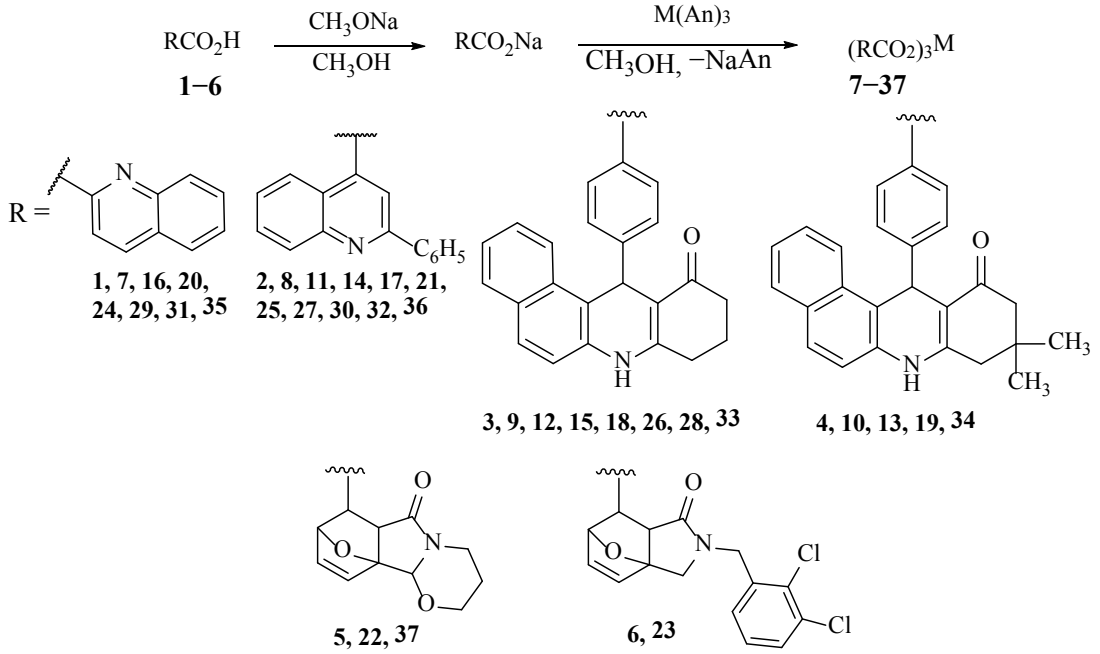
В свою очередь, производные карбоновых кислот могут быть использованы в качестве лигандов для создания биологически активных металлокомплексов. Такие комплексы часто проявляют повышенную активность по сравнению с солями металла, поскольку лиганды могут улучшать растворимость, липофильность для лучшего проникновения через мембрану и способствовать общей стабильности комплекса [8]. Например, N-гетероциклические карбоновые кислоты обычно действуют как хелатирующие лиганды, связываясь с ионом металла через более чем один атом (кислород карбоксильной группы и атом азота), к тому же они зачастую обладают фармакофорными свойствами. Металлокомплексы с данными лигандами представляют интерес для исследований в качестве новых перспективных антибактериальных веществ. Комбинация в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов (в данном случае ионов La^{3+}, Ce^{3+}, Pr^{3+}, Nd^{3+}, Sm^{3+}, Tb^{3+}, Dy^{3+}, Ho^{3+}, Er^{3+}, Lu^{3+} и фрагментов гетероциклических соединений) может способствовать появлению новых видов биологической активности и других полезных свойств, в частности, МОФ-подобных структур (от английской аббревиатуры *metal-organic frameworks*, MOF) [11].

Целью данной работы являлся синтез и изучение антимикробной активности хелатированных солей хинальдиновой, 2-фенилхинолин-4-карбоновой, 4-(гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойных, эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот и следующих металлов: лантана, церия, празеодима, неодима, самария, тербия, диспрозия, гольмия, эрбия, лютеция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходных соединений для синтеза хелатированных солей **7–37** были использованы азотсодержащие гетероциклические кислоты: хинальдиновая (2-хинолинкарбоновая) **1**, 2-фенилхинолин-4-карбоновая **2**, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойная **3**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойная **4**, 6-оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*,8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3a]изоиндол-7-карбоновая **5**, 2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновая **6** кислоты и соли следующих металлов семейства лантаноидов: $LaCl_3{\cdot}7H_2O$ (для синтеза соединений **7−10**), $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (**11−13**), $Pr(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ (**14, 15**), $NdCl_3{\cdot}6H_2O$ (**16−19**), $Sm(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ (**20−23**), $Tb(NO_3)_3{\cdot}5H_2O$ (**24−26**), $DyCl_3{\cdot}6H_2O$ (**27, 28**), $Ho(NO_3)_3{\cdot}5H_2O$ (**29, 30**), $Er(NO_3)_3{\cdot}5H_2O$ (**31−34**), $Lu(NO_3)_3{\cdot}4H_2O$ (**35−37**). Схема синтеза представлена на рисунке 1.

Общая методика синтеза соединений 7−37. Раствор А: растворяли 0,07 г (0,003 моль) металлического натрия в 15 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием 0,003 моль карбоновой кислоты **1−6** и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. Раствор Б: растворяли 0,001 моль солей 3-валентных металлов в 50 мл метанола. Операция В: в трехгорлую круглодонную колбу помещали 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 ºС. Образовавшиеся осадки отфильтровывали



M (металл) = La **7-10**, Ce **11-13**, Pr **14, 15**, Nd **16-19**, Sm **20-23**, Tb **24-26**, Dy **27, 28**, Ho **29, 30**, Er **31-34**, Lu **35-37**
An (анион) = Cl **11-13, 16-19, 27, 28**, NO_3 **14, 15, 20-26, 29-37**

Рисунок 1. – Схема синтеза хелатированных солей металлов **7–37**

на стеклянном пористом фильтре Шотта, промывали вначале холодной водой, что необходимо для удаления растворимых солей натрия (3 × 50 мл), затем холодным метанолом (3 × 20 мл) и сушили на воздухе.

Использованные спектрометры для записи ИК-спектров (их марки и спецификации), оборудование для проведения микроанализов и определения температуры плавления, подробно описаны в работе [12]. Далее приведены физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

С целью исследования структурных и электронных характеристик хелатированных солей металлов **7–37** было выполнено квантово-химическое моделирование исследуемых структур методом HF-3c. Расчеты выполнялись на основе метода Хартри-Фока с тремя поправками, которые добавляются для коррекции полной энергии (путем включения в расчет лондоновского дисперсионного взаимодействия, учета ошибки суперпозиции базисного набора и исправления такого недостатка минимального базисного набора, как завышенные длины химических связей) [13]. Для расчетов использовался программный пакет ORCA 6.01 [14]. Методом анализа расчетных дескрипторов исследованных молекул, а именно: разности энергий граничных орбиталей, дипольных моментов, а также отношения этих величин (I = ΔF / D), разработан удобный способ предварительной оценки наиболее и наименее активных соединений, что позволяет оптимизировать процесс поиска новых биологически активных веществ [15].

Хинолин-2-карбоксилат лантана (III) 7. Масса продукта 1,49 г, выход 92%. Т. пл. 318–320 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3366, 3066, 3025, 2922, 2855,1670, 1596, 1567, 1512, 1462, 1436, 1372, 1333, 1269, 1218, 1178, 1155, 972, 897, 850, 803, 770, 737, 643, 626, 602, 497. Найдено, %: C 55,28; H 2,85; La 20,86; N 6,20. $C_{30}H_{18}LaN_3O_6$. Вычислено, %: C 54,98; H 2,77; La 21,19; N 6,41. *M* 655,39.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат лантана (III) 8. Масса продукта 4,31 г, выход 92%. Т. пл. 277–280 °С. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3410, 3058, 3037, 2924, 2852,1543, 1494, 1460, 1426, 1393, 1321, 1235, 1181, 1155, 1077, 1028, 895, 811, 769, 692, 650, 567, 516. Найдено, %: C 65,58; H 3,72; La 15,31; N 4,28. $C_{48}H_{30}LaN_3O_6$. Вычислено, %: C 65,24; H 3,42; La 15,72; N 4,76. *M* 883,69.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат лантана (III) 9. Масса продукта 0,75 г,

выход 92%. Т. пл. ~320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3264, 3187, 3056, 2939, 1584, 1520, 1489, 1464, 1398, 1281, 1237, 1191, 1141, 1011, 957, 853, 826, 744, 680, 615, 529, 441. Найдено, %: С 69,90; Н 4,45; La 10,78; N 2,94. $C_{72}H_{54}LaN_3O_9$. Вычислено, %: С 69,51; Н 4,38; La 11,16; N 3,38. *M* 1244,14.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат лантана (III) 10. Масса продукта 0,83 г, выход 94%. Т. пл. > 320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390, 3268, 3057, 2954, 2926, 2869, 1585, 1521, 1487, 1465, 1397, 1238, 1147, 1034, 1017, 828, 808, 770, 745, 708, 574, 447. Найдено, %: С 70,96; Н 5,25; La 10,03; N 2,88. $C_{78}H_{66}LaN_3O_9$. Вычислено, %: С 70,53; Н 5,01; La 10,46; N 3,16. *M* 1328,30.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат церия (III) 11. Масса продукта 4,31 г, выход 92%. Т. пл. 227−229°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3405, 3057, 2924, 1633, 1542, 1494, 1459, 1422, 1392, 1319, 1234, 1181, 1154, 1077, 1027, 894, 810, 768, 715, 691, 649, 567, 514. Найдено, %: С 65,50; Н 3,74; Ce 15,44; N 4,46. $C_{48}H_{30}CeN_3O_6$. Вычислено, %: С 65,15; Н 3,42; Ce 15,83; N 4,75. *M* 884,90.

4-(-11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат церия (III) 12. Масса продукта 0,8 г, выход 96 %. Т. пл. >320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389, 3266, 3055, 2928, 1585, 1520, 1487, 1463, 1398, 1281, 1237, 1191, 1140, 1011, 956, 904, 853, 826, 744, 680, 632, 616, 529, 442. Найдено, %: С 69,84; Н 4,47; Ce 10,84; N 2,99. $C_{72}H_{54}CeN_3O_9$. Вычислено, %: С 69,44; Н 4,37; Ce 11,25; N 3,37. *M* 1245,35.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат церия (III) 13. Масса продукта 0,79 г, выход 89%. Т. пл. >320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3391, 3268, 3055, 2955, 2925, 2869, 1585, 1521, 1487, 1464, 1238, 1148, 1018, 829, 808, 746, 574, 448. Найдено, %: С 70,86; Н 5,18; Ce 10,25; N 2,80. $C_{78}H_{66}CeN_3O_9$. Вычислено, %: С 70,47; Н 5,00; Ce 10,54; N 3,16. *M* 1329,51.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат празеодима (III) 14. Масса продукта 4,46 г, выход 95%. Т. пл. > 320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3418, 3062, 3033, 2925, 2855, 1618, 1590, 1532, 1495, 1459, 1425, 1394, 1323, 1235, 1155, 1026, 812, 766, 700, 651, 567, 517. Найдено, %: С 65,66; Н 3,50; N 4,12; Pr 15,47. $C_{48}H_{30}N_3PrO_6$. Вычислено, %: С 65,09; Н 3,41; N 4,74; Pr 15,91. *M* 885,69.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат празеодима (III) 15. Масса продукта 0,78 г, выход 94%. Т. пл. > 320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389, 3268, 3190, 3058, 2927,1584, 1520, 1488, 1463, 1281, 1237, 1192, 1141, 1012, 826, 744, 530, 442. Найдено, %: С 69,87; Н 4,49; N 2,90; Pr 11,02. $C_{72}H_{54}N_3PrO_9$. Вычислено, %: С 69,40; Н 4,37; N 3,37; Pr 11,31. *M* 1246,15.

Хинолин-2-карбоксилат неодима (III)] 16. Масса продукта 0,41 г, выход 94%. Т. пл. 240−242 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3059, 2923, 1611, 1560, 1506, 1463, 1401, 1343, 1216, 1174, 1150, 1115, 959, 899, 854, 807, 775, 740, 634, 598, 523, 499, 479. Найдено, %: С 54,91; Н 2,88; N 6,20; Nd 21,18. $C_{30}H_{18}N_3NdO_6$. Вычислено, %: С 54,54; Н 2,75; N 6,36; Nd 21,83. *M* 660,73.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат неодима (III) 17. Масса продукта 4,46 г, выход 95%. Т. пл. > 320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3620, 3062, 3032, 1620, 1590, 1531, 1495, 1459,1425, 1323, 1235, 1180, 1154, 1080, 1026, 903, 813, 766, 700, 651, 567, 516, 409. Найдено, %: С 65,31; Н 3,55; N 4,40; Nd 15,96. $C_{48}H_{30}N_3NdO_6$. Вычислено, %: С 64,85; Н 3,40; N 4,73; Nd 16,22. *M* 889,02.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат неодима (III) 18. Масса продукта 0,8 г, выход 96%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389, 3266, 3055, 2927, 1632, 1605, 1585, 1520, 1487, 1463, 1397, 1281, 1236, 1191, 1139, 1011, 956, 854, 826, 743, 680, 615, 529, 443. Найдено, %: С 69,47; Н 4,50; N 2,90; Nd 11,00. $C_{72}H_{54}N_3NdO_9$. Вычислено, %: С 69,21; Н 4,36; N 3,36; Nd 11,54. *M* 1249,48.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат неодима (III) 19. Масса продукта 0,79 г, выход 88%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389, 3268, 3055, 2956, 2926, 2870, 1586, 1520, 1487, 1463, 1261, 1239, 1148, 1035, 1017, 830, 811, 772, 746, 575, 449. Найдено, %: С 70,57; Н 5,20; N 2,85; Nd 10,43. $C_{78}H_{66}N_3NdO_9$. Вычислено, %: С 70,25; Н 4,99; N 3,15; Nd 10,82. *M* 1333,64.

Хинолин-2-карбоксилат самария (III) 20. Масса продукта 0,43 г, выход 94%. Т. пл. 234−236 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3390, 2924, 2855, 1613, 1559, 1505, 1463, 1399, 1343, 1215, 1174, 1150, 1114, 958, 899, 854,

806, 775, 740, 633, 597, 523, 498, 478. Найдено, %: C 53,76; H 2,84; N 5,70; Sm 22,07. $C_{30}H_{18}N_3SmO_6$. Вычислено, %: C 54,03; H 2,72; N 6,30; Sm 22,55. *M* 666,85.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат самария (III) 21. Масса продукта 1,06 г, выход 89%. Т. пл. > 320 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3418, 3060, 2924, 2850, 1615, 1588, 1535, 1495, 1420, 1392, 1323, 1235, 1181, 1154, 1079, 1025, 812, 768, 695, 651, 567, 517. Найдено, %: C 64,83; H 3,52; N 4,25; Sm 16,32. $C_{48}H_{30}N_3SmO_6$. Вычислено, %: C 64,41; H 3,38; N 4,69; Sm 16,80. *M* 95,14.

6-Оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*,8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3a]изоиндол-7-карбоксилат самария (III) 22. Масса продукта 0,57 г, выход 95%. Т. пл. 247–249 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3446, 2926, 2855, 1689, 1593, 1426, 1353, 1295, 1264, 1222, 1184, 1096, 1059, 1024, 986, 946, 918, 886, 814, 714, 640, 483. Найдено, %: C 48,42; H 4,26; N 4,19; Sm 16,10. $C_{36}H_{36}N_3SmO_{15}$. Вычислено, %: C 47,99; H 4,03; N 4,66; Sm 16,69. *M* 901,05.

2-(2,3-Дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилат самария (III) 23. Масса продукта 0,6 г, выход 94%. Т. пл. 198–200 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3418, 3078, 2924, 1651, 1585, 1478, 1422, 1361, 1308, 1246, 1220, 1187, 1160, 1091, 1074, 1046, 984, 956, 930, 881, 846, 784, 737, 711, 617, 542, 420. Найдено, %: C 47,96; H 3,13; Cl 17,05; N 3,11; Sm 12,00. $C_{48}H_{36}Cl_6N_3SmO_{12}$. Вычислено, %: C 47,65; H 3,00; Cl 17,58; N 3,47; Sm 12,43. *M* 1209,96.

Хинолин-2-карбоксилат тербия (III)] 24. Масса продукта 0,42 г, выход 93%. Т. пл. 242–244 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3059, 1597, 1559, 1505, 1466, 1409, 1375, 1214, 1174, 1151, 1113, 960, 899, 854, 805, 777, 740, 631, 597, 523, 497. Найдено, %: C 53,76; H 2,85; N 5,70; Tb 23,08. $C_{30}H_{18}N_3TbO_6$. Вычислено, %: C 53,35; H 2,69; N 6,22; Tb 23,53. *M* 675,41.

[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат тербия (III) 25. Масса продукта 1,06 г, выход 93%. Т. пл. > 320 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3609, 3418, 3061, 2924, 1574, 1545, 1495, 1459, 1425, 1395, 1323, 1236, 1156, 1078, 1028, 901, 813, 770, 694, 651, 598, 518. Найдено, %: C 64,18; H 3,50; N 4,26; Tb 17,13. $C_{48}H_{30}N_3TbO_6$. Вычислено, %: C 63,80; H 3,35; N 4,65; Tb 17,59. *M* 903,71.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат тербия (III) 26. Масса продукта 0,76 г, выход 90%. Т. пл. >320 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3266, 3055, 2928, 1585, 1520, 1487, 1463, 1398, 1281, 1236, 1191, 1139, 1011, 956, 903, 856, 826, 744, 680, 632, 615, 529, 443. Найдено, %: C 68,84; H 4,48; N 2,86; Tb 12,13. $C_{72}H_{54}N_3TbO_9$. Вычислено, %: C 68,41; H 4,31; N 3,32; Tb 12,57. *M* 1264,16.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат диспрозия (III) 27. Масса продукта 4,36 г, выход 91%. Т. пл. 302–305 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3621, 3418, 3061, 2930, 1616, 1575, 1545, 1495, 1425, 1395, 1323, 1235, 1155, 1079, 1027, 902, 812, 769, 694, 651, 568, 517. Найдено, %: C 63,85; H 3,67; Dy 17,66; N 4,27. $C_{48}H_{30}DyN_3O_6$. Вычислено, %: C 63,54; H 3,33; Dy 17,91; N 4,63. *M* 907,28.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензоат диспрозия (III) 28. Масса продукта 0,8 г, выход 96%. Т. пл. > 320 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3388, 3265, 3055, 2928,1585, 1520, 1487, 1463, 1398, 1281, 1236, 1191, 1139, 1011, 956, 903, 853, 826, 744, 680, 632, 615, 591, 529, 442. Найдено, %: C 69,75; H 4,48; Dy 12,40; N 2,95. $C_{72}H_{54}DyN_3O_9$. Вычислено, %: C 68,22; H 4,29; Dy 12,82; N 3,31. *M* 1267,74.

Хинолин-2-карбоксилат гольмия (III) 29. Масса продукта 0,43 г, выход 94%. Т. пл. 243–245 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3411, 2924, 2855, 1614, 1561, 1505, 1467, 1411, 1376, 1215, 1176, 1151, 1113, 959, 899, 855, 805, 778, 741, 631, 597, 523, 498, 401. Найдено, %: C 53,12; H 2,80; Ho 24,01; N 5,75. $C_{30}H_{18}HoN_3O_6$. Вычислено, %: C 52,88; H 2,66; Ho 24,20; N 6,17. *M* 681,42.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат гольмия (III) 30. Масса продукта 4,54 г, выход 94%. Т. пл. 245–247 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3059, 3030, 2924, 2854, 1619, 1587, 1536, 1495, 1459, 1423, 1393, 1322, 1234, 1180, 1154, 1078, 1025, 901, 812, 767, 693, 651, 567, 517. Найдено, %: C 63,68; H 3,52; Ho 17,76; N 4,32. $C_{48}H_{30}HoN_3O_6$. Вычислено, %: C 63,37; H 3,32; Ho 18,13; N 4,62. *M* 909,71.

Хинолин-2-карбоксилат эрбия (III) 31. Масса продукта 0,42 г, выход 90%. Т. пл. 244–246 °C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3418, 2924, 1615, 1559, 1505, 1466, 1411, 1374, 1214, 1175, 1151, 1113, 960, 899, 854, 805, 777, 740, 631, 597, 523, 497. Найдено, %: C 52,97; H 2,81; Er 24,03; N 5,82. $C_{30}H_{18}ErN_3O_6$. Вычислено, %: C 52,70; H 2,65; Er 24,46; N 6,15. *M* 683,75.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат эрбия (III) 32. Масса продукта 4,54 г, выход 94%. Т. пл. > 320°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3419, 3061, 2925, 1574, 1545, 1495, 1428, 1396, 1324, 1236, 1157, 1078, 1028, 813, 770, 694, 651, 568, 518. Найдено, %: С 63,55; Н 3,50; Er 18,02; N 4,24. $C_{48}H_{30}ErN_3O_6$. Вычислено, %: С 63,21; Н 3,32; Er 18,34; N 4,61. *M* 912,04.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил) бензоат эрбия (III) 33. Масса продукта 0,83 г, выход 97%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3389, 3267, 3056, 2928, 1604, 1520, 1488, 1464, 1398, 1281, 1237, 1191, 1140, 1012, 956, 904, 857, 827, 744, 680, 632, 616, 530, 444. Найдено, %: С 70,33; Н 4,40; Er 12,89; N 2,96. $C_{72}H_{54}ErN_3O_9$. Вычислено, %: С 67,96; Н 4,28; Er 13,14; N 3,30. *M* 1272,49.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*] акридин-12-ил)бензоат эрбия (III) 34. Масса продукта 0,86 г, выход 95%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3392, 3271, 3193, 3057, 2956, 2927, 2869, 1605, 1521, 1487, 1464, 1417, 1398, 1261, 1239, 1149, 1123, 1035, 1018, 831, 809, 771, 746, 575, 451. Найдено, %: С 69,38; Н 5,03; Er 11,99; N 2,84. $C_{78}H_{66}ErN_3O_9$. Вычислено, %: С 69,06; Н 4,90; Er 12,33; N 3,10. *M* 1356,66.

Хинолин-2-карбоксилат лютеция (III) 35. Масса продукта 0,42 г, выход 90%. Т. пл. 232–234 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3407, 2924, 2854,1616, 1561, 1507, 1466, 1413, 1376, 1214, 1176, 1151, 1114, 960, 900, 855, 805, 776, 632, 599, 522, 497. Найдено, %: С 52,42; Н 2,80; Lu 24,89; N 5,87. $C_{30}H_{18}LuN_3O_6$. Вычислено, %: С 52,11; Н 2,62; Lu 25,30; N 6,08. *M* 691,46.

2-Фенилхинолин-4-карбоксилат лютеция (III) 36. Масса продукта 2,36 г, выход 97%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3416, 3058, 2930, 1574, 1543, 1509, 1494, 1427, 1393, 1321, 1235, 1156, 1077, 1026, 900, 812, 769, 715, 691, 650, 567, 516, 404. Найдено, %: С 62,93; Н 3,44; Lu 18,75; N 4,24. $C_{48}H_{30}LuN_3O_6$. Вычислено, %: С 62,68; Н 3,29; Lu 19,02; N 4,57. *M* 919,75.

6-Оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*,8,10a-эпокси[1,3] оксазино[2,3a] изоиндол-7-карбоксилат лютеция (III) 37. Масса продукта 0,61 г, выход 98%. Т. пл. 253–255 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3408, 2967, 2927, 2867,1686, 1603, 1432, 1354, 1296, 1222, 1183, 1129, 1097, 1059, 1024, 986, 946, 917, 885, 851, 813, 713, 640, 531, 482. Найдено, %: С 47,03; Н 4,03; Lu 18,60; N 4,17. $C_{36}H_{36}LuN_3O_{15}$. Вычислено, %: С 46,71; Н 3,92; Lu 18,90; N 4,54. *M* 925,66.

Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар. Антимикробная активность образцов некоторых представителей солей по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: диаметр зон задержки роста меньше 6 мм или сплошной рост в чашке оценивали, как отсутствие антибактериальной активности, 7–10 мм – слабая активность, 11–15 мм – умеренно выраженная активность, свыше 16 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с антибиотиком (*азитромицин*) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений **7–37** 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.

Данные квантово-химических расчетов соединений **7–37** представлены в таблице 1.

Результаты исследования антимикробной активности образцов **10, 17, 19, 32, 35** методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице 2.

Установлено, что хелатированные соли данного набора гетероциклических карбоновых кислот проявили высокую активность по отношению к штамму *Staphylococcus aureus*. Максимальная зона ингибирования наблюдалась у исследованного на антимикробную активность соединения **10** (24 ± 2,0 мм), имеющего минимальное значение дескриптора I (0,29) (таблицы 1 и 2), что демонстрирует довольно высокий потенциал данного метода для предварительной оценки анти-

микробной активности новых соединений путем квантово-химического моделирования их геометрических параметров и электронной структуры.

Таблица 1. – Данные квантово-химических расчетов соединений **7–37**

№ (металл)	E_f, a.e.	$E_{ВЗМО}$, eV	$E_{НВМО}$, eV	ΔF, eV	D, Db	I
7 (La)	-1779,34459	-9,101	1,974	11,075	9,79	1,13
8 (La)	-2463,52593	-8,702	1,762	10,464	11,76	0,89
9 (La)	-3603,75523	-7,531	2,257	9,788	36,08	0,27
10 (La)	-3836,50670	-7,503	2,300	9,803	33,92	0,29
11 (Ce)	-2906,07162	-9,558	2,239	11,797	5,52	2,14
12 (Ce)	-4046,23218	-6,371	2,507	8,878	17,12	0,52
13 (Ce)	-4279,01623	-7,930	2,522	10,452	19,61	0,53
14 (Pr)	-2947,62566	-8,500	1,792	10,292	4,76	2,16
15 (Pr)	-4087,85172	-7,480	2,602	10,082	24,72	0,41
16 (Nd)	-2307,87208	-9,949	2,356	12,305	9,14	1,35
17 (Nd)	-2992,09944	-9,839	1,810	11,649	7,24	1,61
18 (Nd)	-4132,28472	-7,735	2,530	10,265	20,05	0,51
19 (Nd)	-4365,04005	-7,227	2,474	9,701	20,11	0,48
20 (Sm)	-2404,18649	-9,965	2,383	12,348	9,23	1,34
21 (Sm)	-3088,39437	-9,532	1,786	11,318	10,21	1,11
22 (Sm)	-3309,697158	-9,859	2,479	12,338	14,40	0,86
23 (Sm)	-6281,93197	-9,603	2,770	12,373	20,23	0,61
24 (Tb)	-2569,00648	-9,106	1,806	10,912	9,95	1,10
25 (Tb)	-3253,15311	-8,441	1,885	10,326	2,04	5,06
26 (Tb)	-4393,38717	-7,512	2,531	10,043	25,40	0,40
27 (Dy)	-3314,15799	-9,837	1,962	11,799	4,82	2,45
28 (Dy)	-2760,64960	-9,986	2,430	12,416	9,31	1,33
29 (Ho)	-2693,48230	-9,103	1,817	10,920	10,55	1,04
30 (Ho)	-3377,64056	-8,526	1,907	10,433	2,87	3,64
31 (Er)	-2760,64960	-9,986	2,430	12,416	9,31	1,33
32 (Er)	-3444,86297	-9,593	1,950	11,543	5,49	2,10
33 (Er)	-4584,84872	-7,804	2,708	10,512	39,64	0,27
34 (Er)	-4817,80573	-7,750	2,447	10,197	20,87	0,49
35 (Lu)	-2980,65780	-9,135	1,667	10,802	11,20	0,96
36 (Lu)	-3664,79553	-8,478	1,775	10,253	2,88	3,56
37 (Lu)	-3886,25447	-9,880	2,693	12,573	14,31	0,88

Примечание: полные энергии системы (E_f, атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{ВЗМО}$, eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{НВМО}$, eV), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF, eV), дипольные моменты (D, Db), индекс (I).

Таблица 2. – Антимикробная активность образцов **10, 17, 19, 32, 35** (мм)

Шифр образца (металл)	***Staphylococcus aureus***	***Escherichia coli****
10 (La)	24 ± 2,0	–
17 (Nd)	18 ± 2,0	–
19 (Nd)	16 ± 2,0	–
32 (Er)	18 ± 2,0	–
35 (Lu)	20 ± 2,0	–
азитромицин	40,0 ± 2,0	28,0 ± 2,0

Примечание: *для *Escherichia coli* у образцов **10, 17, 19, 32, 35** измерение зон затруднено из-за наложения зон ингибирования (вероятно, из-за множественных активных компонентов или особенностей диффузии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы хелатированные соли металлов семейства лантаноидов и фармакофорных азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот, перспективные для изучения их биологической, в частности, антибактериальной активности. Ряд исследованных солей лантана, ниобия, европия и лютеция проявили высокую антимикробную активность. Следует подчеркнуть, что биологический потенциал такого рода хелатированных солей лантаноидов не исчерпан. Представляется перспективным исследование этих соединений и на другие виды активности, например, фунгицидную и цитостатическую.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант Х25-008.

SUMMARY

E. A. Dikusar, L. N. Filippovich,
T. P. Akhlamionok, N. V. Bogdanova,
E. N. Margun, N. A. Zhukovskaya,
S.G. Stepin, A. L. Pushkarchuk,
D. V. Ermak, S. A. Kuten

SYNTHESIS OF CHELATED SALTS OF LANTHANIDE FAMILY METALS AND NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

The article presents the results of chelated lanthanide, cerium, praseodymium, neodymium, samarium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, and lutetium salts synthesis of quinaldine (2-quinolinecarboxylic), 2-phenylquinoline-4-carboxylic, 4-(hexahydrobenzo[a] acridin-12-yl)benzoic, and epoxyisoindole-7-carboxylic acids. The composition and structure of the obtained compounds were established based on data from elemental analysis, IR spectroscopy and gravimetry. The synthesized compounds are stable, non-hygroscopic refractory substances that are poorly soluble in water and alcohols, but are soluble in dimethyl sulfoxide when heated. A number of lanthanum, niobium, europium, and lutetium salts showed high antimicrobial activity against Staphylococcus aureus and Escherichia coli strains. A quantum-chemical simulation of the spatial and electronic structure of chelated salts of lanthanide family of nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids was performed using the HF-3c method and the ORCA 6.01 software package. By analyzing the calculated descriptors of the studied molecules, and in particular, the energy difference of the boundary orbitals, dipole moments, and the ratio of these values ($I = \Delta F/D$), a convenient method for pre-evaluating the most and least active compounds, which helps optimize the search for new biologically active substances was developed.

Keywords: quinaldic acid, 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 4-(hexahydrobenzo[a] acridine-12-yl)benzoic acids, epoxyisoindole-7-carboxylic acids, salts of lanthanum, cerium, praseodymium, neodymium, samarium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, lutetium, infrared spectra, antimicrobial activity, agar diffusion, and quantum chemical modeling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез хелатированных медных и цинковых солей азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот и их антимикробная активность / Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок [и др.] // Вестник фармации. – 2025. – № 3. – С. 51−57. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.3.51.

2. Шубина, А. А. Синтез и оценка биологической активности моногоядерных комплексов лантана и церия с нестероидными противовоспалительными препаратами / А. А. Шубина, Т. Н. Орлова, В. Ю. Орлов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2025. – Т. 68, № 12. – С. 96–103. – DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7230.

3. Ершик, В. М. Противовоспалительная активность соединений лантана / В. М. Ершик, В. В. Голубцов, В. И. Фадеев // Вестник фармации. – 2012. – № 1. – С. 54–59. – URL: https://elib.vsmu.by/handle/123/5378 (дата обращения:19.05.2026)

4. Synthesis, Crystal Structure. Interaction with BSA and Antibacterial Activity of La(III) and Sm(III) Complexes with Enrofloxacin / Y. J. Wang, R. D. Hu, D. H. Jiang [et al.] // Journal of fluorescence. – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 813–823. – DOI: 10.1007/s10895-010-0775-1.

5. Комплекс лантана с неридроновой кислотой: синтез и свойства / А. В. Галанцев, Д. В. Дробот, П. В. Дороватовский, В. Н. Хрусталев // Тонкие химические технологии. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 70–77. – DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77.

6. Шубина, А. А. Комплексные соединения

лантана с противораковыми лекарственными препаратами: особенности синтеза и изменение биологической активности / А. А. Шубина, Т. Н. Орлова // Uniersum: химия и биология : электрон. научн. журн. – 2024. – Т. 12, № 126. – URL: https://7universum.com/ru/nature/arhive/item/18708 (дата обращения: 19.05.2026).

7. Synthesis, characterization, and antitumor activity of some trivalent lanthanide complexes with 2-formylphenoxyacetic acid thiosemicarbazone / X. Yang, P. Xu, Q. Gao, M. Tan // Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry. – 2002. – Vol. 32, N 1. – P. 59–68. – DOI: 10.1081/SIM-120013146.

8. Nasiri Sovari, S. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12 / S. Nasiri Sovari, F. Zobi // Chemistry. – 2020. – Vol. 2, N 2. – P. 418–452. – DOI: 10.3390/chemistry2020026.

9. Степин, С. Г. Средство для лечения ожогов, инфекций и повреждений кожи / С. Г. Степин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-ой науч. сес. сотрудников университета, 29-30 янв. 2014 г. / ред. В. П. Дейкало. – Витебск: Витебский гос. мед. уни-т, 2014. – С. 193–194.

10. Патент BY 14418. Препарат антимикробного и ранозаживляющего действия и способ его получения : заявлено 18.12.2007 : опубл. 30.06.2011 / Скулович З. Б., Стёпин С. Г. ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Рубикон». – 4 с.

11. Изучение антибактериальных и химических свойств металл-органических координационных полимеров Sr-BDC$_\infty$ / А. А. Водяшкин, П. Кезимана, М. Д. Мбарга [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 176−181. – DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491.

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

13. Guan, D. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models / D. Guan, R. Lui, S. T. Mattthews // Current research in toxicology. – 2024. – Vol. 7. – Art. 100183. – DOI: 10.1016/j.crtox.2024.100183.

14. Neese, F. Software update: The ORCA program system − Version 6.01 / F. Neese // Computational molecular science. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1002/wcms.1606**.**

15. Квантово-химическое моделирование трехкомпонентной системы карбоплатин-аминолевулиновая кислота-фуллеренол / Е. А. Дикусар, А. Л. Пушкарчук, Е. А. Акишина [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. – 2025. – Т. 92, № 6. – С. 777–783.

REFERENCES

1. Dikusar EA, Filippovich LN, Akhlamenok TP, Bogdanova NV, Margun EN, Zhukovskaia NA, i dr. Synthesis of chelated copper and zinc salts of nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids and their antimicrobial activity. Vestnik farmatsii. 2025;(3):51−7. doi: 10.52540/2074-9457.2025.3.51. (In Russ.)

2. Shubina AA, Orlova TN, Orlov VIu. Synthesis and evaluation of biological activity of mononuclear complexes of lanthanum and cerium with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Seriia, Khimiia i khimicheskaia tekhnologiia. 2025;68(12):96–103. doi: 10.6060/ivkkt.20256812.7230. (In Russ.)

3. Ershik VM, Golubtsov VV, Fadeev VI. Anti-inflammatory activity of lanthanum compounds. Vestnik farmatsii. 2012;(1):54–9. URL: https://elib.vsmu.by/handle/123/5378 (data obrashcheniia: 19.06.2026). (In Russ.)

4. Wang YJ, Hu RD, Jiang DH, Zhang PH, Lin QY, Wang YY. Synthesis, Crystal Structure. Interaction with BSA and Antibacterial Activity of La(III) and Sm(III) Complexes with Enrofloxacin. J Fluoresc. 2011;21(2):813–23. doi: 10.1007/s10895-010-0775-1

5. Galantsev AV, Drobot DV, Dorovatovskii PV, Khrustalev VN. Lanthanum complex with neridronic acid: synthesis and properties. Tonkie khimicheskie tekhnologii. 2019;14(2):70–7. doi: 10.32362/2410-6593-2019-14-2-70-77. (In Russ.)

6. Shubina AA, Orlova TN. Lanthanum complex compounds with anticancer drugs: features of synthesis and changes in biological activity. Uniersum: khimiia i biologiia: elektron nauchn zhurn. 2024;12(126). URL: https://7universum.com/ru/nature/arhive/item/18708 (data obrashcheniia: 19.05.2026). (In Russ.)

7. Yang X, Xu P, Gao Q, Tan M. Synthesis, characterization, and antitumor activity of some trivalent lanthanide complexes with 2-formylphenoxyacetic acid thiosemicarbazone. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry. 2002;32(1):59–68. doi: 10.1081/SIM-120013146

8. Nasiri Sovari S, Zobi F. Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12. Chemistry. 2020;2(2):418–52. doi: 10.3390/chemistry2020026

9. Stepin SG. A remedy for the treatment of burns, infections and skin damage. V: Deikalo VP, redaktor. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii. Materialy 69-oi nauch ses sotrudnikov universiteta; 2014 Ianv 29-30. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med uni-t; 2014. s. 193–4. (In Russ.)

10. Skulovich ZB, Stepin SG, izobre-

tateli; Rubikon, obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'iu, pravopreemnik. A drug with antimicrobial and wound-healing action and a method for its production. Patent BY 14418. 2011 Iiun' 30. 4 s. (In Russ.)

11. Vodiashkin AA, Kezimana P, Mbarga MD, Putyrskaia MIu, Stanishevskii IaM. Study of antibacterial and chemical properties of metal-organic coordination polymers Sr-BDC∞. Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv. 2024;13(1):176−81. doi: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491. (In Russ.)

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

13. Guan D, Lui R, Mattthews ST. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models. Curr Res Toxicol. 2024;7(Art 100183). doi: 10.1016/j.crtox.2024.100183

14. Neese F. Software update: The ORCA program system − Version 6.01. Comput Mol Sci. 2022;12(1):1–15. doi: 10.1002/wcms.1606

15. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Akishina EA, Bez"iazychnaia TV, Soldatov AG, Kuten' SA, i dr. Quantum-chemical modeling of the three-component system carboplatin-aminolevulinic acid-fullerenol. Zhurnal prikladnoi spektroskopii. 2025;92(6):777–83. (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 10.06.2026 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.15:615.214.22 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.84

Л. И. Покачайло

ГРАНДОПАМ И ГРАНДАКСИН®: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ НАТОЩАК

Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена экспериментальному доказательству биологической эквивалентности двух лекарственных препаратов, содержащих тофизопам – Грандопам, капсулы, 50 мг производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь и препарата Грандаксин®, таблетки, 50 мг производства ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия, у здоровых добровольцев натощак. В результате проведенного исследования установлена биологическая эквивалентность лекарственных препаратов – Грандопам и Грандаксин®. Для тофизопама выполняются критерии сопоставимости показателей максимальной концентрации в сыворотке крови после приема препарата и площади под фармакокинетической кривой. 90% доверительные интервалы для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности. Профиль безопасности обоих препаратов оценивается как сопоставимый и удовлетворительный.

Ключевые слова: тофизопам, грандопам, грандаксин, биоэквивалентность.

ВВЕДЕНИЕ

Биоэквивалентность (БЭ) – это одна из фундаментальных концепций в области фармации, играющая ключевую роль в разработке лекарственных препаратов (ЛП) и регулировании их применения. Она определяется как отсутствие существенной разницы в скорости и степени, в которой активный ингредиент или активная часть фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становится доступным в месте действия препарата при введении в той же молярной дозе в аналогичных условиях в рамках надлежащим образом спланированного исследования. Таким образом, подтверждение биоэквивалентности гарантирует, что генерический ЛП доставит в кровь пациента такое же количество активных ингредиентов за такое же время, что и оригинальный ЛП.

Важность БЭ при разработке ЛП трудно переоценить. Она служит суррогатным показателем клинической эффективности и безопасности, позволяя регулятору одобрять генерические ЛП без необходимости проведения дорогостоящих и длительных клинических испытаний. Кроме того, исследования БЭ являются неотъемлемой частью разработки новых ЛП: они помогают подтвердить клиническую и терапевтическую эквивалентность ЛП различных производителей, отличающихся по дозировке или технологии производства. Это гарантирует, что новый ЛП будет оказывать такое же терапевтическое действие, как и оригинальный ЛП, гарантируя эквивалентную безопасность пациентов.

Понимание и обеспечение БЭ является важнейшим аспектом фармацевтической науки. Это формирует основу для принятия нормативных решений и играет решающую роль в укреплении общественного здравоохранения, гарантируя, что все продаваемые ЛП, фирменные или генерические, безопасны, эффективны и могут использоваться взаимозаменяемо.

Согласно современным требованиям, изложенным в нормативных документах в сфере обращения лекарственных средств Евразийского экономического союза, биоэквивалентность (bioequivalence, БЭ) – это отсутствие значимых различий по скоро-

сти и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном [1].

Исследование БЭ – это вид фармацевтического исследования, при котором сравниваются фармакокинетические и фармакодинамические свойства двух лекарственных форм, чтобы определить, являются ли они по существу эквивалентными. Основная цель состоит в том, чтобы оценить, является ли генерическая версия ЛП (тестируемый препарат) взаимозаменяемой с оригинальным ЛП (референтный препарат) и подтвердить, что безопасность и эффективность генерика сопоставимы с безопасностью и эффективностью соответствующих препаратов-оригинаторов.

Согласно данным Kessler et al. (2005), в США тревожные расстройства диагностируют у 18,1% населения в год (в том числе специфические фобии – 8,7%, социофобии – 6,8%, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – 3,5%, генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – 3,1%, паническое расстройство – 2,7%) [2]. Согласно мета-анализу результатов эпидемиологических исследований разных стран мира, за период с 1980 по 2013 г. тревожные расстройства в течение года выявляли у 6,7% населения. Женщины чаще страдали тревожными расстройствами, чем мужчины (8,7 против 4,3%) [3]. Тревога является неотъемлемой составляющей клинической картины различных неврологических заболеваний, служит важнейшим источником дискомфорта и в наибольшей степени определяет уровень психосоциальной дезадаптации. Длительное существование тревожного расстройства обусловливает развитие депрессии и ухудшает прогноз соматических заболеваний, в связи с чем противотревожные ЛП представляют собой одну из наиболее востребованных в клинической практике групп психофармакологических средств [4]. Одной из групп противотревожных ЛП являются бензодиазепины, которые из-за своего неселективного связывания с бензодиазепиновыми рецепторами 2 и 3 подтипов проявляют гораздо больше побочных эффектов, нежели терапевтических свойств. Бензодиазепины могут вызывать привыкание, поэтому их следует избегать или использовать с осторожностью у пациентов с тенденциями злоупотребления психоактивными веществами, в том числе и алкоголем. Атипичные бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, лоразепам) имеют в 3 раза более высокое сродство к бензодиазепиновым рецепторам по сравнению с таковым у типичных бензодиазепинов, поэтому оказывают более мощное влияние. Для этих ЛП характерно быстрое начало действия. Они не вызывают инициального обострения тревоги. Но этим положительные эффекты и ограничиваются. Несмотря на то, что спектр их побочных эффектов более узкий, чем у типичных бензодиазепинов, он достаточно широк: седация, потенцирование действия алкоголя, риск привыкания, злоупотребления, физической зависимости, синдром отмены, недостаточное влияние на коморбидные симптомы, миорелаксация, угнетение когнитивных функций. Атипичный бензодиазепин тофизопам лишен перечисленного спектра побочных эффектов. Это анксиолитик без седативно-гипнотического действия, поэтому не нарушает выполнения психомоторной и интеллектуальной деятельности, не вызывает миорелаксирующего эффекта, не нарушает и не мешает ежедневной профессиональной деятельности [5]. «Дневной» транквилизатор тофизопам в терапевтических дозах не потенцирует действия алкоголя и практически не вызывает развития физической, психической зависимости и синдрома отмены. Тофизопам обладает умеренной стимулирующей активностью, является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений, период полувыведения (t1/2) составляет 6–8 ч [4]. Одним из наиболее серьезных состояний у лиц с алкогольной зависимостью является синдром отмены алкоголя, осложнения которого могут привести к летальному исходу. В соответствии с результатами ряда клинических исследований и мета-анализов ЛП «первой линии» при необходимости медикаментозной коррекции состояния больного считаются бензодиазепины. Федеральный стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ (2015), предусматривает приме-

нение при синдроме отмены алкоголя диазепама, феназепама, лоразепама, оксазепама, клоназепама, тофизопама, хлордиазепоксида, медазепама или алпразолама [6]. Таким образом, появление нового ЛП, содержащего в качестве активного вещества тофизопам, увеличит качество лечения больных с тревожными расстройствами, в том числе развившимися на фоне различных соматических заболеваний, а также качество помощи пациентам с алкогольным абстинентным синдромом.

Производственным республиканским унитарным предприятием «Минскинтеркапс» разработан ЛП в капсулах, содержащий в качестве активного ингредиента тофизопам. Для оценки его биоэквивалентности было проведено рандомизированное открытое перекрестное исследование с частичным репликативным дизайном по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Грандопам (МНН – Тофизопам), капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

Целью исследования явилась оценка фармакокинетических параметров ЛП тофизопама у здоровых добровольцев. В качестве параметров для оценки биоэквивалентности были использованы показатели биоэквивалентности AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}.

Задачи исследования:

1. Сравнительная оценка безопасности применения ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) на основании анализа НЯ.

2. Сравнительная оценка фармакокинетических параметров ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

3. Сравнительная оценка биодоступности и биоэквивалентности ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по Протоколу клинического испытания № TOFISOPAM-2020, версия 2.0 от 07.04.2021 у здоровых добровольцев натощак в исследовательском центре ООО «Экс севен клиникал ресеч», г. Санкт-Петербург, в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP), этическими требованиями и принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, Правилами Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилами проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках Евразийского экономического союза [1, 7].

Исследуемые препараты:

Испытуемый препарат: Грандопам, капсулы 50 мг, страна производства – Республика Беларусь.

Препарат сравнения: Грандаксин®, таблетки, 50 мг, страна производства – Венгрия, страна приобретения – Республика Беларусь.

Дизайн исследования. Открытое рандомизированное перекрестное исследование с частичным репликативным дизайном с тремя периодами, тремя последовательностями приема ЛП по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Грандопам (МНН – Тофизопам), капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак.

Распределение добровольцев на 3 группы (последовательности) было проведено с помощью рандомизации:

– 1 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в Периоде 2 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), а в Периоде 3 – 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь);

– 2 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в Периоде 2 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фарма-

цевтический завод ЭГИС», Венгрия), а в Периоде 3 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия);

– 3 группа (28 добровольцев) в Периоде 1 принимала 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в Периоде 2 – 1 капсулу (50 мг) ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), а в Периоде 3 – 1 таблетку (50 мг) ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

Максимальная продолжительность участия в исследовании для одного добровольца составляла не более 29 дней. Скрининг проводился максимально до 14 дней до применения ЛП исследования.

В рамках данного исследования добровольцы в каждом из трех периодов были госпитализированы вечером накануне дня приема ЛП (как минимум за 12 ч до приема ЛП) для проведения процедур Периодов 1–3 и приема 1 капсулы ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) или 1 таблетки ЛП Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в зависимости от последовательности, в которую они были рандомизированы. ЛП принимали по схеме, определяемой последовательностью (RTR, TRR или RRT): здоровые добровольцы, в ходе одного из периодов однократно принимавшие ЛП Грандопам (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), в ходе двух других периодов принимали ЛП Грандаксин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

График отбора образцов: до приема препаратов исследования и через 10 мин (10 ± 2 мин), 20 мин (20 ± 2 мин), 30 мин (30 ± 2 мин), 40 мин (40 ± 2 мин), 50 мин (50 мин ± 2 мин), 1 ч (60 ± 2 мин), 1,25 ч (1 ч 15 мин ± 2 мин), 1,5 ч (1 ч 30 мин ± 2 мин), 1,75 ч (1 ч 45 мин ± 2 мин), 2 ч (2 ч ± 2 мин), 2,5 ч (2 ч 30 мин ± 2 мин), 3 ч (3 ч ± 2 мин), 4 ч (4 ч ± 5 мин), 5 ч (5 ч ± 5 мин), 6 ч (6 ч ± 5 мин), 8 ч (8 ч ± 5 мин), 10 ч (10 ч ± 5 мин), 12 ч (12 ч ± 5 мин) и 24 ч (24 ч ± 10 мин) после приема ЛП.

Отмывочный период составлял 4 дня с момента каждого приема ЛП исследования.

Процедуры исследования, проводимые с целью определения фармакокинетических характеристик ЛП и оценки их безопасности применения, были идентичны у всех добровольцев в каждом периоде исследования.

Биоаналитические исследования. Аналитическая часть исследования была проведена на базе Общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), г. Москва.

Пробоподготовка проводилась способом осаждения белков плазмы крови ацетонитрилом. Количественное определение проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием масс-спектрометрического детектора с тройным квадруполем. Разработанная методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, специфичность, эффект матрицы, калибровочная кривая (линейность), точность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, предел обнаружения, перенос пробы, стабильность. При проведении валидации результаты соответствовали критериям приемлемости, указанным в таблице 1. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил 0,30 – 200,00 нг/мл в плазме крови, что позволяет применять разработанную методику для проведения аналитической части исследований фармакокинетики препаратов тофизопама.

Статистические методы. Дисперсионный анализ (ANOVA) в отношении показателей максимальной концентрации в крови (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (AUC) проводился на логарифмически преобразованных данных с помощью программы «Phoenix WinNonlin». Использовалась процедура линейной модели смешанных эффектов (LMEM). Статистическая модель дисперсионного анализа включала в себя следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема ЛП, ЛП, добровольцы и период исследования. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношения средних значений фармакокинетических параметров.

Результаты дисперсионного анализа позволили для сравниваемых параметров

Таблица 1. – Валидационные характеристики и критерии их приемлемости

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости
Селективность	Для образцов, приготовленных из интактной биологической матрицы: сигналы аналита ≤ 20% от сигнала нижнего предела количественного определения (Lower limit of quantification, НПКО), сигнал внутреннего стандарта (ВС) ≤ 5% от сигнала ВС соответственно.
Специфичность	Значения параметров пригодности хроматографической системы аналита и ВС должны соответствовать следующим критериям:
	для тофизопама: эффективность (N) от 1138 до 1390 теоретических тарелок (ТТ), фактор асимметрии (Tailing factor, TF) от 0,99 до 1,21, разрешение (Rs) не менее 2
	для диазепама: N от 1934 до 2363 ТТ, TF от 1,19 до 1,46, Rs не менее 2
Эффект матрицы	Коэффициент вариации (Coefficient of variation, CV) ≤ 15% – для фактора матрицы ($M_{f,}$), нормализованного по ВС
Степень извлечения	Относительное стандартное отклонение (Relative standard deviation, RSD) ≤ 15% – для рассчитанных значений степени извлечения аналита из биологических матриц
Калибровочная кривая (линейность)	Коэффициент корреляции r ≥ 0,99; -20% ≤ относительной погрешности (Е), % ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций остальных точек
Точность внутри цикла, между циклами № 1 и 2, между циклами № 1, 2, 3	-20% ≤ Е, % ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций остальных точек
Прецизионность внутри цикла, между циклами № 1 и 2, между циклами № 1, 2, 3	RSD ≤ 20% – для концентрации на уровне НПКО, RSD ≤ 20% – для концентраций остальных точек
НПКО и предел обнаружения	Для концентрации на уровне НПКО: RSD ≤ 20%, -20% ≤ Е, % ≤ 20%
Стабильность: – «настольная»; – «постпрепаративная»; – при трехкратной заморозке-разморозке; – исходных стандартных растворов аналита и ВС; – долгосрочная	-15% ≤ Е, % ≤ 15% – для концентраций анализируемого вещества, -15% ≤ Е, % ≤ 15% – для площадей ВС
Перенос пробы	Для образцов, приготовленных из интактной биологической матрицы: сигналы аналита ≤ 20% от сигнала НПКО, сигнал ВС ≤ 5% от сигнала ВС соответственно

принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях основных фармакокинетических параметров не вызваны различиями между сравниваемыми ЛП – все факторы, кроме фактора «Последовательность приема» для фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, факторов «Период» и «Добровольцы» – для основных фармакокинетических параметров, не вносят статистически значимый вклад в общую вариацию фармакокинетических параметров C_{max}, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$.

Была произведена оценка статистической мощности исследования с учетом полученных коэффициентов внутриндивидуальной вариации (CV_{intra}) фармакокинетических параметров C_{max} (CV_{intra} = 44,90%), AUC_{0-t} (CV_{intra} = 28,60%) и $AUC_{0-\infty}$ (CV_{intra} = 28,30%).

Расчет мощности выполнен с использованием программного обеспечения R Project 3.5.1 (пакет «PowerTOST», версия 1.4-9). Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру C_{max} составила 89,94 %, по фармакокинетическому параметру AUC_{0-t} – 99,77%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{0-\infty}$ – 99,80%.

Критерии биоэквивалентности. Заключение о биоэквивалентности соответствующего параметра принимается в случае соблюдения требований обеих односторонних интервальных гипотез, то есть, когда границы 90% ДИ полностью укладываются в диапазон значений для биоэквивалентности.

В данном исследовании для показателя AUC_{0-t} установлены границы биоэквивалентности от 80,00 до 125,00%.

Для показателя C_{max}, с учетом предполагаемой высокой внутрииндивидуальной вариабельности препарата и с учетом применения частичного репликативного дизайна, согласно требованиям Решения № 85 ЕАЭК от 03.11.2016, границы биоэквивалентности могут быть расширены максимально до 69,84–143,19%. Определение фактической степени расширения границ признания биоэквивалентности будет основано на значении показателя внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), которое будет получено по результатам исследования биоэквивалентности с использованием метода взвешенной средней биоэквивалентности.

Таким образом, ЛП будут считаться биоэквивалентными, если границы оцененных 90% ДИ для AUC и C_{max} будут находиться в вышеуказанных пределах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были изучены сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность исследуемого ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП сравнения Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) у здоровых добровольцев натощак, на основании статистического анализа фармакокинетических параметров (ANOVA).

Индивидуальные профили изменения значений концентраций (C) тофизопама в плазме крови человека во времени (t), зарегистрированные после приема ЛП Грандопам (T) и Грандаксин® (R), характеризовались максимальной концентрацией действующего вещества (ДВ) (C_{max}) и временем ее достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ЛП до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема ЛП до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$).

Дополнительно определяли следующие фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ – период полувыведения ДВ, Kel – константа скорости терминальной элиминации лекарственного вещества, MRT – среднее время удерживания ДВ в плазме (mean residence time), $AUC_{\tau-\infty}$ – экстраполируемая площадь.

Сведения о фармакокинетических показателях исследования ЛП указаны в таблице 2.

Усредненные фармакокинетические профили концентрации тофизопама в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого ЛП Грандопам и референтного ЛП Грандаксин® в линейных координатах после однократного приема тестируемого или референтного ЛП представлены на рисунке 1.

На основании полученных данных можно констатировать, что для тофизопама 90% ДИ для отношения значений C_{max}, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ составил 98,98–120,07 %, 97,90–111,07% и 97,03–109,96% соответственно. Полученные ДИ лежат в пределах, установленных Протоколом исследования (71,91–139,06% для C_{max}, 80,00–125,00% для AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$), что говорит о статистическом доказательстве биоэквивалентности исследуемых ЛП на данной выборке

Таблица 2. – Фармакокинетические показатели ЛП исследования Грандопам и Грандаксин®

Показатель	Грандопам	Грандаксин®
C_{max}, нг/мл	51,11 ± 41,09	44,86 ± 33,28
AUC_{0-t}, нг*ч/мл	102,99 ± 69,11	95,40 ± 61,67
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	107,70 ± 71,21	100,35 ± 63,43
K_{el}, $ч^{-1}$	0,216 ± 0,133	0,205 ± 0,119
T_{max}, ч	1,20 ± 0,48	1,19 ± 0,69
$T_{1/2}$, ч	4,34 ± 2,23	4,78 ± 3,19
MRT, ч	3,45 ± 1,85	3,40 ± 1,61

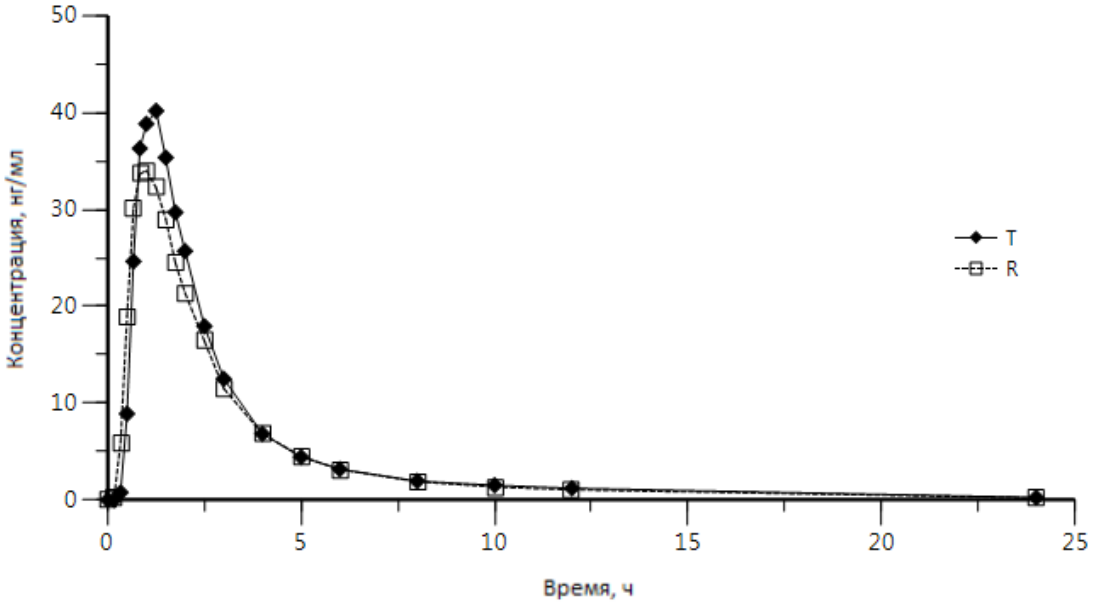


Рисунок 1. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации тофизопама в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного ЛП в линейных координатах

добровольцев. Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру C_{max} составила 89,94%, по фармакокинетическому параметру AUC_{0-t} – 99,77%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{0-\infty}$ – 99,80%.

Таким образом, ЛП Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и ЛП сравнения Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) являются биоэквивалентными.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух ЛП тофизопама – Грандопам, капсулы, 50 мг (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) и Грандаксин®, таблетки, 50 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия).

90% доверительные интервалы, рассчитанные параметрическими методами для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности. Профиль безопасности обоих ЛП можно оценить как сопоставимый и удовлетворительный.

SUMMARY

L. I. Pokachailo

GRANDOPAM AND GRANDAXIN®: BIOEQUIVALENCE STUDY WITH A SINGLE INTAKE ON AN EMPTY STOMACH

The article is devoted to the experimental proof of the biological equivalence of two drugs containing tophizopam – Grandopam, capsules, 50 mg produced by UE "Minskinterkaps", the Republic of Belarus and the drug Grandaxin®, tablets, 50 mg produced by CJSC "Pharmaceutical Plant EGIS", Hungary, on healthy volunteers on an empty stomach. As a result of the study, the biological equivalence of drugs – Grandopam and Grandaxin® – was established. For Tophizopam the criteria for comparability of the maximum concentration in the blood serum after taking the drug and the area under the pharmacokinetic curve are met. 90% confidence intervals for the expected mean values of the main pharmacokinetic parameters AUC and C_{max} are fully within the bioequivalence range. The safety profile of both drugs is assessed as comparable and satisfactory.

Keywords: Tophizopam, Grandopam, Grandaxin, bioequivalence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 15.05.2026).

2. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2005. – Vol. 62, N 6. – P. 617–627. – DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.

3. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013 / Z. Steel, C. Marnane, C. Iranpour [et al.] // International journal of epidemiology. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 476–493. – DOI: 10.1093/ije/dyu038.

4. Агамамедова, И. Н. Тофизопам: терапия тревоги у пациентов неврологического профиля / И. Н. Агамамедова, Т. Е. Никитина // Медицинский Совет. – 2016. – № 11. – Р. 48 – 50. – DOI: 10.21518/2079-701X-2016-11-48-50.

5. Акарачкова, Е. С. Применение психотропных препаратов врачом общей практики: за и против / Е. С. Акарачкова, О. В. Котова // Поликлиника. – 2016. – № 1 (Спецвыпуск). – С. 15–20.

6. Терапия неосложненного синдрома отмены алкоголя с позиций доказательной медицины: фокус на бензодиазепины / Д. В. Иващенко, Е. А. Брюн, Л. М. Савченко, Д. А. Сычев // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 12. – С. 83–91.

7. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 79. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf. (дата обращения: 15.05.2026).

REFERENCES

1. On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 15.05.2026). (In Russ.)

2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617–27. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617

3. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. Int J Epidemiol. 2014;43(2):476–93. doi: 10.1093/ije/dyu038

4. Agamamedova IN, Nikitina TE. Tofisopam: treatment of anxiety in neurological patients. Meditsinskii Sovet. 2016;(11):48 – 50. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-48-50. (In Russ.)

5. Akarachkova ES, Kotova OV. The use of psychotropic drugs by general practitioners: pros and cons. Poliklinika. 2016;(1 Spetsvypusk):15–20. (In Russ.)

6. Ivashchenko DV, Briun EA, Savchenko LM, Sychev DA. Evidence-Based Treatment of Uncomplicated Alcohol Withdrawal Syndrome: Focus on Benzodiazepines. Narkologiia. 2016;15(12):83–91. (In Russ.)

7. On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 79. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf. (data obrashcheniia: 15.05.2026). (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:
220075, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Инженерная, 26,
УП «Минскинтеркапс»,
тел/факс: +375 (17) 230-16-82
e-mail: pokachailo@mic.by,
Покачайло Л. И.

Поступила 08.06.2026 г.

ОБЗОРЫ

УДК 615.1:339.13]:615.225.2 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.92

А. Т. Полотов[1], Н. Д. Суюнов[2]

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

[1]Ошский Государственный Университет, г. Ош, Кыргызская Республика
[2]Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Статья посвящена маркетинговому анализу лекарственных препаратов, используемых при лечении артериальной гипертензии. Обосновано, что одними из наиболее распространенных классов антигипертензивных лекарственных препаратов являются β-адреноблокаторы. Приведены результаты отдельных маркетинговых исследований ассортимента диуретических лекарственных препаратов в аптечных организациях в рамках города. Раскрыта роль комбинированных лекарственных препаратов в лечении артериальной гипертензии, в состав которых входят α- и β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина.

На основе результатов маркетингового анализа лекарственных препаратов группы бета-адреноблокаторов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний дана оценка состояния фармацевтического рынка.

Проанализированы исследования, доказывающие фармаэкономические преимущества назначения торасемида в отличие от фуросемида. Осуществлен фармаэкономический анализ использования азилсартана медоксомила в лечении мягкой и умеренной эссенциальной гипертензии. Рассмотрены проблемы реальной клинической практики лечения артериальной гипертензии. Изложены данные, подтверждающие эффективность применения статинов в комбинации ингибиторов и блокаторов кальциевых каналов при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибитор, анализ, лекарственный препарат, диуретики, маркетинговый анализ, β-адреноблокаторы, рецептор, пациент, гипертония, бета-блокатор, лечение.

Маркетинговый анализ лекарственных средств, используемых при лечении артериальной гипертензии

Многочисленные научные изыскания свидетельствуют о том, что одной из значимых целей современной медицины является фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический мониторинги. Согласно Н. А. Морозовой, анализ применения антигипертензивных лекарственных препаратов (ЛП) актуален вследствие не только высокого риска осложнений артериальной гипертензии, терапия которых очень дорогостоящая, но и инвалидизации трудоспособного населения, женщин репродуктивного возраста и их потомства, смертности от 5 до 30%. Последние аналитические данные свидетельствуют о том, что показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний будут продолжать расти [1].

В статье А. Р. Шопабаевой с соавт. подчеркивается, что сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной смерти населения в экономически развитых странах и ведущей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности взрослого населения. Общеизвестно, что гипертония служит лидирующим фактором риска развития инсультов, инфарктов миокарда, повреждения сосудов и органов, потери зрения и многих других опасных заболеваний. Исследователи дают оценку роли антигипертензивных ЛП в системе оказания фармацевтической помощи населению Казахстана [2].

Анализируя данные о продаже в Клуж-Напоке (Румыния) антигипертензивных ЛП класса ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов в городских аптеках, A. Boboia, M. Grigorescu, A. Turcu составили рейтинг наиболее продаваемых ЛП этого класса и по количеству, и по стоимости. Они исходили из действующих веществ по международным и торговым названиям, указывая на привлечение внимания к растущему влиянию гипертонии среди населения [3].

Е. В. Клейчук, С.А. Михайлова с соавт. с помощью методов системного, экономико-статистического анализа, анкетирования, контент-анализа, ABC-анализа провели маркетинговые исследования ассортимента диуретических ЛП в аптеках г. Пятигорска и отнесли их к наиболее популярным классам антигипертензивных средств. Исследователи отметили их высокую эффективность и хорошую переносимость. Изучая ассортимент диуретиков, ученые указали на необходимость совершенствования товарных запасов аптечной организации для улучшения качества лекарственного обеспечения населения [4].

Р. Мендес, Г. Чавес с соавт. произвели расчет доступности и продаж нескольких групп ЛП – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов. При этом рынок и продажи антигипертензивных ЛП существенно различались в зависимости от года. Каптоприл и эналаприл имели тенденцию снижения доли рынка в базовом периоде, представляя 25,2 и 32,5% соответственно к февралю 2006 г. Лозартан продемонстрировал впечатляющий рост с 2,9% до 19,1% в тот же период. При этом предложены рекомендации по лечению: 1 таблетка 50 мг лозартана и 2 таблетки по 10 мг эналаприла в день [5].

Е. Е. Веселова и О. В Желткевич, исследуя ЛП для лечения артериальной гипертензии, разработали их ассортимент для аптек. Исследователи сформировали ассортимент в основном из монокомпонентных ЛП. Их доля составляет 67,3%, а удельный вес комбинированных препаратов – 32,7%. В состав комбинированных ЛП вводятся такие фармакологические группы, как β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, α-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина [6].

В исследовании G. Musinguzi с соавт. рассматриваются факторы, влияющие на соблюдение требований в сохранении здоровья при гипертонии в Уганде. Это особенно важно, так как, согласно прогнозам, к 2025 г. в мире число взрослых, страдающих гипертонией, увеличится примерно на 60% и составит в общей сложности 1,56 млрд человек, причем большая часть случаев будет приходиться на страны с низким и средним уровнем дохода [7].

В статье Т. И. Маминевой и Е. П. Третьяковой содержится оценка потенциальной и фактической емкости рынка ЛП для лечения артериальной гипертензии. Исследователи к важной особенности фармацевтического маркетинга относят не только спрос, как в общем маркетинге, но в совокупности три параметра – нужду, потребность и спрос. На убедительном материале ученые раскрывают зависимость этих параметров от разных субъектов рынка – врачей, пациентов, фармацевтических компаний, которым предназначено определять многоаспектные характеристики емкости рынка – потенциальную, фактическую и доступную [8].

В. Саханда с соавт. на базе 150 аптек (г. Киев) проводили анкетирование людей в возрасте старше 16 лет, выбранных случайно с учетом географического распределения. На протяжении трех недель подряд респондентам задавали вопросы об одних и тех же ЛП. Установлено, что из 1075 проанкетированных 51,4% применяли гипотензивные ЛП, из них 70,4% составили женщины. Полученные результаты позволили прогнозировать поведение потребителей и выявить факторы выбора гипотензивных ЛП по покупным характеристикам, социально-демографическим особенностям и информированности [9].

Результаты проведенного М. К. Өкен с соавт. маркетингового анализа ЛП группы бета-адреноблокаторов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний позволяют дать оценку общего состояния фармацевтического рынка и некоторых его сегментов по отдельным параметрам. Согласно данным, которые приводят авторы, лидирующими оказались ЛП бисопролол, кардритм и небиволол [10].

Как установили О. А. Мельникова и О. В. Киршина, ЛП группы антагонистов рецепторов ангиотензина II обладают зна-

чительной эффективностью и отличной переносимостью, аналогичной приему плацебо. Как показали их клинические исследования, в которых авторы проводили сравнение влияния антагонистов рецепторов ангиотензина II и других антигипертензивных ЛП на заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии, антагонисты рецепторов ангиотензина II не только не уступают в антигипертензивной эффективности, но в некоторых ситуациях даже превосходят представителей других классов кардиологических ЛП в способности влиять на прогноз [11].

Анализируя тиазидные или тиазидоподобные диуретики и их роль в снижении риска основных кардиоваскулярных событий, установленную еще в 1967 г., А. Д. Радченко обосновывает эффективность применения диуретиков, способствующих снижению риска инсульта, коронарных явлений и сердечной недостаточности [12].

В соответствии со многими клиническими рекомендациями к основным классам антигипертензивных ЛП следует отнести β-адреноблокаторы [13].

V. Verkhovod, I. Kryklyva, L. Karpenko провели анализ рынка ЛП для лечения артериальной гипертензии и установили, что они представлены 17 лекарственными формами, где значимую долю представляют твердые лекарственные формы в виде таблеток (55,77%) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой (29,84%), растворы для инъекций – 2,25%; капсулы – 1,50%. 151 ЛП из группы блокаторов ангиотензина II в форме таблеток вошли в программу «Доступные лекарства». Для последующих исследований «золотым» стандартом из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента предложен эналаприл. Значительную долю ассортимента антигипертензивных ЛП составляют отечественные производители [14].

Т. Е. Морозова и И. Ю. Юдина, посвящая свое исследование выбору диуретических ЛП для лечения артериальной гипертензии, классифицировали их по химической структуре, механизму диуретического действия, локализации действия в нефроне. По их мнению, применяемые при лечении гипертонической болезни тиазидные и петлевые диуретики можно различать по месту приложения действия на уровне почечных канальцев. Это объясняется тем, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики подавляют реабсорбцию ионов натрия на уровне части толстого сегмента восходящего колена петли Генле, которая расположена в корковом слое почек, а также в начальной части дистальных канальцев [15].

Г. Е. Гендлин с соавт., характеризуя новые петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии, анализируют исследования, доказывающие фармакоэкономические преимущества назначения торасемида. Установлено, что ежегодные затраты на лечение торасемидом значительно меньше, чем при лечении фуросемидом, прежде всего за счет сокращения расходов на стационарную помощь (длительность госпитализации в группе торасемида была ниже на 80%): снижение ежегодных затрат на стационарное лечение пациентов составило 1054 $ [16].

В настоящее время особого внимания исследователей требует правильная оценка дженерических ЛП и выбор их оптимального варианта. В статье Д. Я. Жуковой и Г. Н. Ковальской представлены международные непатентованные и торговые наименования оригинальных и дженерических антигипертензивных ЛП. В работе также рассматриваются вопросы эффективности и безопасности антигипертензивных ЛП. Статистические данные, которые проводят авторы, свидетельствуют о том, что в России доля дженерических ЛП на фармацевтическом рынке достигает 95%. Данный показатель в других странах: Канада – более 60%, Италия – 60%, Англия – более 50%, Франция – около 50%, Германия и Япония – по 30%, США – менее 15% [17].

Проблемы реальной клинической практики лечения артериальной гипертензии рассматриваются в статье Д. И. Трухан и Ю. М. Позднякова. На фоне монотерапии ЛП Индап®, Арифон и Арифон ретард целевые уровни артериального давления были достигнуты у 50,0, 54,5 и 46,7% пациентов соответственно, тогда как комбинированная терапия (с добавлением лизиноприла в дозе 10 мг) способствовала увеличению частоты нормализации артериального давления до 82,8; 87,5 и 76,7% соответственно. Достоверных отличий в отношении регистрации нежелательных реакций по каждому изучаемому ЛП и, следовательно, об их переносимо-

сти и безопасности установлено не было. Результаты исследования позволили заключить, что назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого наряду с хорошими данными по биоэквивалентности имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному ЛП, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения артериальной гипертензии индапамид [18].

В статье Д. И. Трухан и Л. В. Тарасовой рассматриваются вопросы рациональной фармакотерапии и лекарственной безопасности в кардиологии. Обосновываются основные цели программы «Перспектива национального общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»: повышение эффективности диспансеризации; оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма; снижение сердечно-сосудистого риска, заболеваемости и смертности [19].

И. Н. Дьяков, рассматривая лечение артериальной гипертензии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, подчеркивает следующее. Поскольку данные об эффективности применения статинов в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов при артериальной гипертензии весьма ограничены, для основного сравнения подбирали комбинации ЛП, для которых опубликованы результаты клинических исследований [20].

Согласно Т. Е. Морозовой с соавт. необходимость оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии расширяет показания для проведения комбинированной фармакотерапии и более широкого использования фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП, количество которых на фармацевтическом рынке неуклонно растет. Проведение комбинированной терапии пациентам с артериальной гипертензией представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, и сочетание ЛП с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы артериальной гипертензии [21].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему представляют собой одну из актуальных проблем современной кардиологии как в России, так и в зарубежных странах. Ю. В. Луневой с соавт. в поликлиниках г. Курска (Россия) был проведен анализ 200 амбулаторных карт пациентов с сочетанной кардиальной патологией: стабильная стенокардия напряжения, артериальная гипертензия. Анализ амбулаторных карт пациентов показал, что бета-адреноблокаторы были назначены пациентам с частотой 56%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 53%, антиагреганты – 63%, статины – 36%, диуретики – 36%, нитраты – 16%, блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 13%, сартаны – 12%, миокардиальные цитопротекторы – 9%, ингибиторы If каналов – 8%, сердечные гликозиды – 5% [22].

Российскими учеными А. С. Немченко и Ю. Е. Куриленко установлено значительное превалирование ЛП иностранного производства над российскими – от 70,05 до 29,95%. На украинском рынке в 2017 г. по сравнению с 2013 г. наблюдается рост цен на ЛП, используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, для иностранных производителей в 1,09 раза и для российских – в 1,06 раза. Это повлияло на снижение доступности данной категории ЛП для пациентов. В связи с этим все большую социально-экономическую значимость приобретает потребность в развитии российского производства и внедрения программ импортозамещения, а также развития правительственных программ по государственному регулированию цен, в частности, референтного ценообразования [23].

Исследование А. Гавриловой с соавт. на основе ретроспективного анализа назначения и отпуска бисопролола и/или периндоприла позволяет предположить, что обязательное использование международного непатентованного наименования при выписке рецептов существенно повлияло на привычки врачей выписывать ЛП. Доля выписывания ЛП по международным непатентованным наименованиям увеличи-

лась на 90,2%. ЛП для лечения артериальной гипертензии назначались в 60,8% случаев в первый период и в 66,5% случаев во второй, что оценивается как сравнительно высокий показатель [24].

Оценка спроса на ЛП для лечения артериальной гипертензии

Г. Я. Ибрагимова, А. А. Федотова, К. Р. Багаутдинова для оценки спроса на ЛП с фиксированными комбинациями для лечения артериальной гипертензии составили анкету. Она состояла из преамбулы, сведений о компетенции экспертов, сведений о некоторых аспектах отпуска фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП и содержательной части. В последней были представлены все имеющиеся на рынке фиксированные комбинации антигипертензивных ЛП. Фармацевтическим работникам предлагалось ответить на вопросы о частоте отпуска фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП по следующей градации: один и более раз в день, 1–6 раз в неделю, 1–3 раза в месяц, реже 1 раза в месяц, никогда. На основе этих данных определялась картина спроса на антигипертензивные ЛП. Анкетирование проводилось как в коммерческих, так и в государственных аптечных организациях г. Уфы. Проанкетировано 28 провизоров и 2 фармацевта со стажем работы более 5 лет, что позволило считать их достаточно грамотными для решаемых задач исследования. Анализ анкет показал, что основанием для отпуска ЛП с фиксированными комбинациями часто является рекомендация врача «на листочке» (83%), а также устный запрос посетителя аптеки на ЛП (10%) [25].

В исследовании G. Radhika с соавт. отмечено, что частота встречаемости гипертонической болезни была выше у женщин. Это несопоставимо с результатами более ранних исследований пациентов с гипертонической болезнью. Средний возраст пациентов в исследовании [19] составил 54,14 ± 1,09 года, что отражает обычную возрастную группу манифестации заболевания. Положительный семейный анамнез в данном исследовании был у 226 (35,03%) пациентов. В связи с вероятным многофакторным наследованием семейная связь гипертонии пока не доказана, однако имеются эпидемиологические доказательства, что связь гипертонии с положительным семейным анамнезом не может быть отрицательной. В развитых странах гипертония обычно ассоциируется с ожирением, хотя в развивающихся странах большинство пациентов не страдали ожирением [26].

Российские исследователи М. С. Соболева и Е. Е. Лоскутова проанализировали влияние стоимости месячного курса терапии на приобретение антигипертензивных ЛП в субъектах Дальневосточного федерального округа России. На основе представленных данных авторы сделали вывод о перераспределении покупательских предпочтений в субъектах с низким уровнем среднего дохода населения в пользу ЛП со стоимостью 30-дневного курса терапии до 100 руб. Более 40% приобретенных упаковок приходится именно на данный ценовой сегмент. Различия между регионами в диапазоне 100–300 руб. были менее существенными – не более 8%, в диапазоне 500–300 руб. – не более 7%; 500–1000 и 1000–3000 руб. – 6% [27].

М. С. Соболева с соавт. проанализировали структуру приобретения пациентами антигипертензивных ЛП в России. Лидером группы в 2018 г. стал амлодипин. Минимальные показатели продаж (9%) наблюдались в Магаданской области, что можно объяснить увеличением спроса пациентов на дилтиазем, а также в Хабаровском крае, вероятно, за счет перераспределения предпочтений в сторону зарегистрированного в 2016 г. лерканидипина. Максимальные показатели приобретения амлодипина в 2018 г. наблюдались в Республике Саха (Якутия). Более 90% реализованной среднеподдерживающей дозы в данной терапевтической группе пришлось на это международное непатентованное наименование [28].

Н. А. Конышко и Т. Е. Морозова, изучая применение антигипертензивных ЛП женщинами репродуктивного возраста, отметили следующее. Атенолол 50 мг, как самый дешевый универсальный ЛП из группы бета-блокаторов, в России является максимально доступным по цене антигипертензивным ЛП и широко представлен в розничной аптечной сети в государственном и частном секторах (73,3 и 38,9% соответственно). Это касается не всех случаев и зависит от цены конкретного ЛП из определенной группы антигипертензивных ЛП. Так, терапия наиболее дешевым антагонистом кальция имеет более низкую

годовую стоимость по сравнению с наиболее дорогим бета-адреноблокатором (95 и 264 доллара США соответственно) [29].

Японские ученые Kario Kazuomi и др., исследуя вопросы лечения артериальной гипертензии, отметили следующее. В Японии в 2017 г. насчитывалось 43 млн человек с артериальной гипертензией. Из них только половина получала лечение, а еще меньшая часть (чуть более четверти) достигала контроля артериального давления на основе целевого значения < 140/90 мм рт. ст. Снижение целевых значений артериального давления в последних японских и американских рекомендациях до 130/80 мм рт. ст. для большинства пациентов с гипертонией означает, что доля пациентов с адекватным контролем артериального давления еще меньше. Эффективный контроль гипертонии необходим для снижения сердечно-сосудистого риска. На основании важной патофизиологической роли симпатической нервной системы при гипертонии в качестве нового лечебного подхода к снижению артериального давления была разработана катетерная денервация почек [30].

В статье Michel Azizi с соавт. указывается, что прототипом ЛП новых классов является молекула, синтезированная путем совместной кристаллизации блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана и ЛП сакубитрила (молярное соотношение 1 : 1). Валсартан/сакубитрил одобрены для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Проспективное сравнение ингибиторов ангиотензиновых рецепторов неприлизина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента для определения влияния на глобальную смертность и ее частоту при сердечной недостаточности показало, что он более эффективно снижает заболеваемость и смертность, чем эналаприл 10 мг в сутки [31].

Д. И. Трухан с соавт. посвящают свое исследование вопросам оптимизации лекарственной терапии артериальной гипертензии в рамках оздоровительной программы. Они отмечают, что сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения и являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. Несмотря на усилия врачей, ученых и органов управления здравоохранением артериальная гипертензия в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Артериальная гипертензия – один из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. В соответствии с материалами эпидемиологического исследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензией в Российской Федерации», к концу первого десятилетия XXI в. распространенность артериальной гипертензией составляла 40,8%, осведомленность пациентов с артериальной гипертензией о наличии заболевания достигла 83,9–87,1%. Однако антигипертензивные ЛП принимают 69,5% больных артериальной гипертензией, при этом контролируют артериальное давление на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [32].

Работа Abdul Rashid с соавт. является первым крупномасштабным исследованием, в котором гипертония рассматривается с точки зрения пациентов и врачей из разных стран Азии. У пациентов, участвовавших в исследовании, была диагностирована гипертония, и большинство из них (96%, 678 из 709) принимали ЛП от гипертонии в течение не менее 12 месяцев. Как и в исследованиях, проведенных в других регионах мира, и без существенных различий между странами и регионами, выявлено, что пациенты, как правило, понимают и причины, и возможные последствия гипертонии. Однако данное анализируемое исследование позволило выделить ряд факторов, характеризующих восприятие гипертонии пациентами в Азии, и выявить аспекты ведения пациентов, в которых ожидания пациента и врача неоднозначны и очень различаются. На основании этой информации авторы предлагают рекомендации для врачей, которые могут помочь в решении проблемы контроля артериального давления у пациентов из Азии [33].

В исследовании О. А. Мубаракшиной с соавт. рассматривается проблема выбора ЛП в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В данной работе авторы сравнили ЛП физиноприл с другими ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и показали его эффективность [34].

В статье Karen L. Margolis с соавт. американские ученые большую значимость

придают контролю артериального давления. Они относят повышенное артериальное давление к наиболее распространенному хроническому заболеванию, по поводу которого пациенты обращаются к врачам первичного звена. Согласно их данным, им страдает около 30% взрослого населения Соединенных Штатов Америки. Ежегодные затраты на его лечение превышают 50 млрд долл. США. Многолетние исследования показали, что лечение гипертонии предотвращает сердечно-сосудистые нарушения. Кроме того, имеется множество хорошо переносимых, эффективных и недорогих ЛП. Несмотря на улучшение контроля артериального давления за последние два десятилетия, систематически оно снижается до рекомендуемого уровня только примерно у половины взрослых американцев с гипертонией [35].

Результаты анализа антигипертензивных ЛП содержатся в статье Datta Supratim. Назначенные антигипертензивные ЛП были разделены на пять основных групп и одну группу «Разное». К ним относились блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики и альфа-блокаторы. Клонидин был включен в группу антигипертензивных ЛП «Разное». Анализ проводился по демографическим характеристикам (полу и возрасту), количеству назначенных ЛП (монотерапия и комбинированная терапия), коморбидным состояниям (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания почечной паренхимы). Опираясь на данные, которые описывают авторы, гипертония чаще всего встречалась у мужчин 63,6% и у женщин 36,4% с возрастным диапазоном от 18–65 лет [36].

Английские исследователи Kitt Jamie с соавт. отмечают, что около 14% взрослого населения Англии и Уэльса в настоящее время состоит на учете по гипертонии в первичном звене, что составляет более семи миллионов человек и создает значительный рынок для технологий, способных помочь в контроле артериального давления. В настоящее время контроль гипертонии осуществляется у 60% лиц, состоящих на учете, и только 50% лиц, начинающих прием нового антигипертензивного ЛП, продолжают принимать его через 6 месяцев. В этой когорте людей технологии, облегчающие управление, существуют уже несколько лет, но только недавно приобрели солидную доказательную базу. Ученые рассматривают различные варианты: от самоконтроля и телемониторинга до виртуальных клиник и управления с помощью искусственного интеллекта [37].

Как отмечают Patricia Landazuri с соавт. нежелательные реакции антигипертензивных ЛП побудили исследователей к поиску новых ЛП в виде метаболитов или экстрактов лекарственных растений для борьбы с гипертонией, вызывающих меньше нежелательных реакций. Ряд этноботанических исследований, проведенных в настоящее время в разных частях света, показал, что в мире для эмпирического лечения гипертонии используются сотни лекарственных растений. С другой стороны, результаты нескольких этноботанических исследований служат ярким свидетельством того, что опрошенные пациенты используют лекарственные растения для лечения гипертонии, поскольку считают, что фитотерапия дешевле, эффективнее и лучше, чем современная медицина. Природа – величайший источник средств для решения многих проблем со здоровьем. Сегодня ЛП растительного происхождения используются как самостоятельно, так и наряду с химическими ЛП для лечения различных заболеваний. Эта работа дает базовые знания в области медицины растений, используемых для лечения высокого кровяного давления [38].

Однако, как отмечают Suzanne Oparil с соавт., несмотря на такое изобилие вариантов лечения, по оценкам от 10 до 15% общей популяции гипертоников имеют резистентную гипертензию, которая определяется как неконтролируемое артериальное давление на фоне приема 3 и более антигипертензивных ЛП различных классов, включая не калийсберегающий диуретик, в оптимальных дозах или требует приема 4 и более ЛП для достижения контроля. Кроме того, примерно 0,5% пациентов с гипертензией имеют рефрактерную гипертензию, которая определяется как неконтролируемое артериальное давление на фоне приема 5 и более ЛП [39].

Анализ показал, что главным аспектом ведения пациентов с гипертонией является решение проблемы контроля у них артериального давления.

Изучение литературных источников

позволило нам ответить на вопросы о частоте отпуска фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП. На основе этих данных определилась картина спроса на антигипертензивные ЛП. Внушительную роль при выборе антигипертензивных препаратов оказывает непосредственно сам лечащий врач, стоимость лекарств, наличие препаратов в аптечной сети и степень информированности самих пациентов.

Анализ отечественной зарубежной литературы позволил дать конкретную оценку общего состояния фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых при лечении артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе изучения литературных источников результаты позволили прогнозировать поведение потребителей и выявить факторы выбора гипотензивных ЛП по потребительским характеристикам.

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет дать конкретную оценку общего состояния фармацевтического рынка.

Изучение литературных источников позволило нам ответить на вопросы о частоте отпуска фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП. На основе этих данных определилась картина спроса на антигипертензивные ЛП.

Анализ показал, что главным аспектом ведения пациентов с гипертонией является решение проблемы контроля у них артериального давления.

Выявлено, что ассортимент антигипертензивных ЛП постоянно увеличивается за счет появления новых аналогов, что способствует повышению их доступности для различных слоев населения.

Результаты анализа свидетельствуют о значимой роли маркетинговых исследований в изучении состояния фармацевтического рынка, оценке ассортимента антигипертензивных ЛП, структуры потребительского спроса и факторов, определяющих эффективность лекарственного обеспечения пациентов с артериальной гипертензией.

Результаты настоящего обзора служат теоретической основой для дальнейших маркетинговых исследований фармацевтического рынка Кыргызской Республики.

SUMMARY

A. T. Polotov, N. D. Suyunov

MARKETING ANALYSIS AND ASSESSMENT OF DEMAND FOR MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

The article is devoted to the marketing analysis of medicines used in the treatment of arterial hypertension. It is substantiated that one of the most popular classes of antihypertensive drugs are β-adrenoblockers. The results of individual marketing research of diuretic drugs assortment at pharmacy organizations within the city are presented. The role of combined medicines in the treatment of arterial hypertension, in the composition of which there are α- and β-adrenoblockers, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, angiotensin receptor blockers is disclosed.

Based on the results of marketing analysis of medicines of beta-adrenoblockers group in the treatment of cardiovascular diseases assessment of the pharmaceutical market state is given.

The studies proving pharmacoeconomical advantages of prescribing torasemide in contrast with furosemide are analyzed. A pharmacoeconomical analysis of using azilsartan medoxomil in the treatment of mild and moderate essential hypertension was carried out. The problems of real clinical practice of arterial hypertension treatment are considered. The data confirming the effectiveness of using statins in combination with inhibitors and calcium channel blockers in arterial hypertension are presented.

Keywords: arterial hypertension, inhibitor, analysis, medicine, diuretics, marketing analysis, β-adrenoblockers, receptor, patient, hypertension, beta-blocker, medicine, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конышко, Н. А. Анализ применения некоторых антигипертензивных средств в клинической практике / Н. А. Конышко, Т. Е. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 70–74. – DOI: 10.15829/1728-8800-2015-3-70-74.

2. Сердечно-сосудистые препараты в системе оказания фармацевтической помощи населению Казахстана / А. Р. Шопабаева, С. В. Хименко, Г. К. Мусабек, М. К. Кайнарбаева // Вестник Казахского национального медицин-

ского университета. – 2013. – № 4. – С. 359–361.

3. Boboia, A. Marketing research on the angiotensin-converting enzyme inhibitors antihypertensive medicines / A. Boboia, M. R. Grigorescu, A. Turcu-Ştiolică // Clujul medical. – 2017. – Vol. 90, N 1. – P. 86–92. – DOI: 10.15386/cjmed-665.

4. Отдельные маркетинговые исследования ассортимента диуретических лекарственных средств в аптечных организациях г. Пятигорска / Е. В. Клейчук, С. А. Михайлова, Л. А. Золотухина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 2, № 6. – С. 117–121. – DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-117-121.

5. Farmácia Popular Program: Pharmaceutical market analysis of antihypertensive acting on the renin-angiotensin system medicines / R. M. D. Silva, G. C. Chaves, L. A. Chaves [et al.] // Ciência & saúde coletiva. – 2017. – Vol. 22, N 8. – P. 2501–2512. – DOI: 10.1590/1413-81232017228.01442017.

6. Веселова, Е. Е. Маркетинговое исследование ассортимента лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии / Е. Е. Веселова, О. В. Желткевич // Вестник Московского государственного областного гуманитарного института. Серия: Медико-биологические науки. – 2014. – № 2. – С. 10–12.

7. Factors Influencing Compliance and Health Seeking Behaviour for Hypertension in Mukono and Buikwe in Uganda: A Qualitative Study / G. Musinguzi, S. Anthierens, F. Nuwaha [et al.] // International journal of hypertension. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 8307591. – P. 1–13. – DOI: 10.1155/2018/8307591.

8. Маминева, Т. И. Оценка потенциальной и фактической емкости рынка лекарственного препарата на примере тройной фиксированной комбинации для лечения артериальной гипертензии / Т. И. Маминева, Е. П. Третьякова // StudNet. – 2020. – Т. 3, № 9. – С. 1346–1358.

9. Саханда, И. В. Маркетинговые исследования поведения потребителей и факторов выбора гипотензивных лекарственных средств по покупным характеристикам, социально-демографическим особенностям и информированности / И. В. Саханда, К. Л. Косяченко, Т. С. Негода // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2018. – № 3. – С. 64–69. – DOI: 10.24959/uekj.18.22.

10. Окен, М. К. Маркетинговый анализ лекарственных препаратов группы бета-адреноблокаторов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / М. К. Окен, К. С. Жакипбеков, Г. А. Дюсембинова // Фармация Казахстана. – 2020. – № 5. – С. 7–10.

11. Мельникова, О. А. Маркетинговый анализ ассортимента комбинированных лекарственных препаратов антагонистов рецепторов ангиотензина II / О. А. Мельникова, О. В. Киршина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – №. – С. 158–164.

12. Громова, И. П. Маркетинговый анализ бета-адреноблокаторов, применяемых при лечении артериальной гипертензии / И. П. Громова, О. С. Королевская // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы V Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале / ред. Н. А. Цап. – Екатеринбург : Уральский государственный медицинский университет. – 2020. – Т. 3. – С. 473–477.

13. Радченко, А. Д. Тиазидные или тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии? / А. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 6. – С. 31–49. – DOI: 10.22141/2224-1485.6.56.2017.120323.

14. Verkhovod, V. Analysis of the range of drugs for the treatment of arterial hypertension presented on the pharmaceutical market of Ukraine / V. Verkhovod, I. Kryklyva, L. Karpenko // Ukraine Annals of Mechnikov Institute. – 2022. – N 1. – P. 33–41. – DOI: 10.5281/zenodo.6350367.

15. Морозова, Т. Е. Выбор диуретических лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике / Т. Е. Морозова, И. Ю. Юдина // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 3. – С. 38–42.

16. Гендлин, Г. Е. Новые петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии / Г. Е. Гендлин, А. В. Мелехов, Е. Е. Рязанцева // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 119–122.

17. Жукова, Д. Я. Вопросы эффективности и безопасности антигипертензивных лекарственных средств / Д. Я. Жукова, Г. Н. Ковальская // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С. 134–137.

18. Трухан, Д. И. Лечение артериальной гипертензии: проблемы реальной клинической практики / Д. И. Трухан, Ю. М. Поздняков // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 3. – С. 4 –8.

19. Трухан, Д. И. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 5. – С. 21–26.

20. Дьяков, И. Н. Лечение пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Фармакоэкономическая эффективность тройной комбинации ингибитора ангиотензин- превращающего фермента, блокатора кальциевых каналов и статина / И. Н. Дьяков // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 6–12. – DOI:

10.21518/2079-701X-2016-13-6-12.

21. Морозова, Т. Е. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина, И. Ю. Юдина // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 58–63.

22. Сравнительная характеристика структуры назначения и реализации лекарственных средств у больных с сочетанной кардиальной патологией / Ю. В. Лунева, Е. И. Безуглова, Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин // Человек и его здоровье. – 2013. – № 4. – С. 92–95.

23. Немченко, А. С. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань / А. С. Немченко, Ю. Є. Куриленко // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 2. – С. 77–81. – DOI: 10.11603/2312-0967.2018.2.9086.

24. The impact of international nonproprietary names integration on prescribing reimbursement medicines for arterial hypertension and analysis of medication errors in Latvia / A. Gavrilova, M. Zolovs, G. Latkovskis, I. Urtane // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19, N 16. – Art. 10156. – DOI: 10.3390/ijerph191610156.

25. Ибрагимова, Г. Я. Оценка спроса на лекарственные препараты с фиксированными комбинациями для лечения артериальной гипертензии / Г. Я. Ибрагимова, А. А. Федотова, К. Р. Багаутдинова // Дневник науки. – 2020. – № 1. – С. 1–9. – URL: https://dnevniknauki.ru/images/publications/2020/1/medicine/Ibragimova_Fedotova_Bagautdinova.pdf (дата обращения: 15.01.2025).

26. A study on drug prescribing pattern in hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital at Dehradun, Uttarakhand / M. Beg, S. Dutta, A. Varma [et al.] // International journal of medical science and public health. – 2014. – Vol. 3, N 8. – P. 922–926. – DOI: 10.5455/ijmsph.2014.170420146.

27. Соболева, М. С. Анализ влияния стоимости месячного курса терапии на приобретение антигипертензивных препаратов в субъектах Дальневосточного федерального округа / М. С. Соболева, Е. Е. Лоскутова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 590–597. – DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-590-597.

28. Soboleva, M. S. Analysis of Intragroup Preferences of Patients of Far Eastern Federal District in Purchase of Antihypertensive Preparations / M. S. Soboleva, E. E. Loskutova, I. V. Voronirovich // Archives of Pharmacy Practice. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 129–135.

29. Конышко, Н. А. Применение антигипертензивных средств у женщин репродуктивного возраста / Н. А. Конышко, Т. Е. Морозова // Вестник фармации. – 2017. – № 2. – С. 88–93.

30. A Japan nationwide web-based survey of patient preference for renal denervation for hypertension treatment / K. Kario, H. Kagitani, S. Hayashi [et al.] // Hypertension Research. – 2022. – Vol. 45, N 2. – P. 232–240. – DOI: 10.1038/s41440-021-00760-9.

31. Azizi, M. Emerging Drug Classes and Their Potential Use in Hypertension / M. Azizi, P. Rossignol, J. S. Hulot // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 1075–1083. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12676.

32. Оптимизация лекарственной терапии артериальной гипертензии в рамках научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы Перспектива / Д. И. Трухан, Т. В. Павлова, Л. В. Тарасова [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 1. – С. 16–20.

33. Perception of hypertension management by patients and doctors in Asia: potential to improve blood pressure control / A. R. Rahman, J. G. Wang, G. M. Kwong [et al.] // Asia Pacific family medicine. – 2015. – Vol. 14, N 1. – P. 1–11. – DOI: 10.1186/s12930-015-0018-3.

34. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения / О. А. Мубаракшина, С. С. Любавская, М. Н. Сомова, Г. А. Батищева // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 16–19. – DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190455.

35. Effect of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Control: a Cluster Randomized Clinical Trial / K. L. Margolis, S. E. Asche, A. R. Bergdall [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, N 1. – P. 46–56. – DOI: 10.1001/jama.2013.6549.

36. Datta, S. Utilization Study of Antihypertensives in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital and Adherence to Standard Treatment Guidelines / S. Datta // Journal of basic and clinical pharmacy. – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 33–37. – DOI: 10.4103/0976-0105.195100.

37. New Approaches in Hypertension Management: a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care / J. Kitt, R. Fox, K. L. Tucker, R. J. McManus // Current hypertension reports. – 2019.– Vol. 21, N 6. – Art. 44. – DOI: 10.1007/s11906-019-0949-4.

38. Landazuri, P. Medicinal Plants Used in the Management Hypertension / P. Landazuri, N. L. Chamorro, B. R. Cortes // Journal of analytical & pharmaceutical research. – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 1–3. – DOI: 10.15406/japlr.2017.05.00134.

39. Oparil, S. New Approaches in the Treatment of Hypertension / S. Oparil, R. E. Schmieder // Circulation research. – 2015. – Vol. 116, N 6. – P. 1074–1095. – DOI: 10.1161/CIRCRE-

SAHA.116.303603.

REFERENCES

1. Konyshko NA, Morozova TE. Analysis of the use of some antihypertensive drugs in clinical practice. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2015;14(3):70–4. doi: 10.15829/1728-8800-2015-3-70-74. (In Russ.)

2. Shopabaeva AR, Khimenko SV, Musabek GK, Kainarbaeva MK. Cardiovascular drugs in the system of pharmaceutical care for the population of Kazakhstan. Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2013;(4):359–61. (In Russ.)

3. Boboia A, Grigorescu MR, Turcu-Ştiolică A. Marketing research on the angiotensin-converting enzyme inhibitors antihypertensive medicines. Clujul Med. 2017;90(1):86–92. doi: 10.15386/cjmed-665

4. Kleichuk EV, Mikhailova SA, Zolotukhina LA, Andreeva NA, Popova EA, Ivchenko OG. Separate marketing research of the range of diuretic drugs in pharmacies of Pyatigorsk. Farmatsiia i farmakologiia. 2014;2(6):117–21. doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-117-121. (In Russ.)

5. Silva RMD, Chaves GC, Chaves LA, Campos MR, Luiza VL, Bertoldi AD, et al. Farmácia Popular Program: Pharmaceutical market analysis of antihypertensive acting on the renin-angiotensin system medicines. Ciência & saúde coletiva. 2017;22(8):2501–12. doi: 10.1590/1413-81232017228.01442017

6. Veselova EE, Zheltkevich OV. Marketing research of a range of drugs for the treatment of arterial hypertension. Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo gumanitarnogo instituta. Seriia: Mediko-biologicheskie nauki. 2014;(2):10–2. (In Russ.)

7. Musinguzi G, Anthierens S, Nuwaha F, Van Geertruyden JP, Wanyenze RK, Bastiaens H. Factors Influencing Compliance and Health Seeking Behaviour for Hypertension in Mukono and Buikwe in Uganda: A Qualitative Study. Int J Hypertens. 2018;2018(Art 8307591):1–13. doi: 10.1155/2018/8307591

8. Mamineva TI, Tret'iakova EP. Assessment of the potential and actual market capacity of a drug using the example of a triple fixed-dose combination for the treatment of arterial hypertension. StudNet. 2020;3(9):1346–58. (In Russ.)

9. Sakhanda IV, Kosiachenko KL, Negoda TS. Marketing research of consumer behavior and factors in the choice of antihypertensive drugs based on purchasing characteristics, socio-demographic characteristics and awareness. Upravlenie, ekonomika i obespechenie kachestva v farmatsii. 2018;(3):64–9. doi: 10.24959/uekj.18.22. (In Russ.)

10. Oken MK, Zhakipbekov KS, Diusembinova GA. Marketing analysis of beta-blocker drugs in the treatment of cardiovascular diseases. Farmatsiia Kazakhstana. 2020;(5):7–10. (In Russ.)

11. Mel'nikova OA, Kirshina OV. Marketing analysis of the range of combination drugs of angiotensin II receptor antagonists. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriia: Meditsina. Farmatsiia. 2017;(5):158–64. (In Russ.)

12. Gromova IP, Korolevskaia OS. Marketing analysis of beta-blockers used in the treatment of arterial hypertension. V: Tsap NA, redactor. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniia: materialy V Mezhdunar nauch-prakt konf molodykh uchenykh i studentov, posviashch. 75-letiiu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine, 90-letiiu UGMU i 100-letiiu meditsinskogo obrazovaniia na Urale. Ekaterinburg, RF: Ural'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2020. T. 3. s. 473–7. (In Russ.)

13. Radchenko AD. Thiazide or thiazide-like diuretics in the treatment of arterial hypertension? Arterial'naia gipertenziia. 2017;(6):31–49. doi: 10.22141/2224-1485.6.56.2017.120323. (In Russ.)

14. Verkhovod V, Kryklyva I, Karpenko L. Analysis of the range of drugs for the treatment of arterial hypertension presented on the pharmaceutical market of Ukraine. Ukraine Annals of Mechnikov Institute. 2022;(1):33–41. doi: 10.5281/zenodo.6350367

15. Morozova TE, Iudina IIu. The choice of diuretic drugs for the treatment of arterial hypertension in outpatient practice. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2017;(3):38–42. (In Russ.)

16. Gendlin GE, Melekhov AV, Riazantseva EE. New loop diuretics in the treatment of arterial hypertension. Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2013;12(2):119–22. (In Russ.)

17. Zhukova DIa, Koval'skaia GN. Efficacy and safety of antihypertensive drugs. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2012;114(7):134–7. (In Russ.)

18. Trukhan DI, Pozdniakov IuM. Treatment of arterial hypertension: problems of real clinical practice. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016;(3):4 –8. (In Russ.)

19. Trukhan DI, Tarasova LV. Rational pharmacotherapy and drug safety in cardiology. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013;(5):21–6. (In Russ.)

20. D'iakov IN. Treatment of patients with high and very high cardiovascular risk arterial hypertension. Pharmacoeconomic efficacy of a triple combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium channel blocker, and a statin. Meditsinskii covet. 2016;(13):6–12. doi: 10.21518/2079-701X-2016-13-6-12. (In Russ.)

21. Morozova TE, Andrushchishina TB, Iudina IIu. Combination Pharmacotherapy for Arterial Hypertension: A Review of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Drugs. Sistemnye gipertenzii. 2016;13(3):58–63. (In Russ.)

22. Luneva IuV, Bezuglova EI, Filippenko NG, Povetkin SV. Comparative characteristics of the structure of prescription and sales of drugs in patients with combined cardiac pathology. Chelovek i ego zdorov'e. 2013;(4):92–5. (In Russ.)

23. Nemchenko AS, Kurilenko IuЄ. Marketing research of the pharmaceutical market for drugs for the treatment of cardiovascular diseases. Farmatsevtichnii chasopis. 2018;(2):77–81. doi: 10.11603/2312-0967.2018.2.9086. (Ukrainian)

24. Gavrilova A, Zolovs M, Latkovskis G, Urtane I. The impact of international nonproprietary names integration on prescribing reimbursement medicines for arterial hypertension and analysis of medication errors in Latvia. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(16 Art 10156). doi: 10.3390/ijerph191610156

25. Ibragimova GIa, Fedotova AA, Bagautdinova KR. Demand assessment for fixed-dose combination drugs for the treatment of arterial hypertension. Dnevnik nauki. 2020;(1):1–9. URL: https://dnevniknauki.ru/images/publications/2020/1/medicine/Ibragimova_Fedotova_Bagautdinova.pdf (data obrashcheniia: 15.01.2025). (In Russ.)

26. Beg M, Dutta S, Varma A, Kant R, Bawa S, Anjoom M, et al. A study on drug prescribing pattern in hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital at Dehradun, Uttarakhand. Int J Med Sci Public Health. 2014;3(8):922–6. doi: 10.5455/ijmsph.2014.170420146

27. Soboleva MS, Loskutova EE. Analysis of the impact of the cost of a monthly course of therapy on the purchase of antihypertensive drugs in the constituent entities of the Far Eastern Federal District. Arterial'naia gipertenziia. 2020;26(5):590–7. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-590-597. (In Russ.)

28. Soboleva MS, Loskutova EE, Voronirovich IV. Analysis of Intragroup Preferences of Patients of Far Eastern Federal District in Purchase of Antihypertensive Preparations. Archives of Pharmacy Practice. 2020;11(1):129–35

29. Konyshko NA, Morozova TE. Use of antihypertensive drugs in women of reproductive age. Vestnik farmatsii. 2017;(2):88–93. (In Russ.)

30. Kario K, Kagitani H, Hayashi S, Hanamura S, Ozawa K, Kanegae H. A Japan nationwide web-based survey of patient preference for renal denervation for hypertension treatment. Hypertens Res. 2022;45(2):232–40. doi: 10.1038/s41440-021-00760-9

31. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging Drug Classes and Their Potential Use in Hypertension. Hypertension. 2019;74(5):1075–83. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12676

32. Trukhan DI, Pavlova TV, Tarasova LV, Efremushkina AA, Viktorova IA, Bogatyrev VG. Optimization of drug therapy for arterial hypertension within the framework of the research and educational health program Perspective. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014;(1):16–20. (In Russ.)

33. Rahman AR, Wang JG, Kwong GM, Morales DD, Sritara P, Sukmawan R. Perception of hypertension management by patients and doctors in Asia: potential to improve blood pressure control. Asia Pac Fam Med. 2015;14(1):1–11. doi: 10.1186/s12930-015-0018-3

34. Mubarakshina OA, Liubavskaia SS, Somova MN, Batishcheva GA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: drug selection in clinical practice taking into account efficacy and safety of use. Consilium Medicum. 2019;21(10):16–9. doi: 10.26442/20751753.2019.10.190455. (In Russ.)

35. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, et al. Effect of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Control: a Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013;310(1):46–56. doi: 10.1001/jama.2013.6549

36. Datta S. Utilization Study of Antihypertensives in a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital and Adherence to Standard Treatment Guidelines. J Basic Clin Pharm. 2016;8(1):33–7. doi: 10.4103/0976-0105.195100

37. Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ. New Approaches in Hypertension Management: a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. Curr Hypertens Rep. 2019;21(6 Art 44). doi: 10.1007/s11906-019-0949-4

38. Landazuri P, Chamorro NL, Cortes BR. Medicinal Plants Used in the Management Hypertension. J Anal Pharm Res. 2017;5(2):1–3. doi: 10.15406/japlr.2017.05.00134

39. Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. Circ Res. 2015;116(6):1074–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303603

Адрес для корреспонденции:
100015, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Айбека, 45,
Ташкентский фармацевтический институт,
кафедра организации фармацевтического дела,
тел.: + 998 97 422-77-59,
e-mail: suyunovn.d.5555@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-2712-958X
Суюнов Н. Д.

Кыргызская Республика,
г. Ош, Водозаборная улица, 215,
Ошский Государственный Университет,
кафедра организации фармацевтического дела
и фармакогнозии медицинского факультета,
тел: +996 55 260 17 07,
e-mail:alaybekpolotov@gmail. com,
ORCID: 0009-0003-2089-6641,
Полотов А. Т.

Поступила 20.01.2025 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:

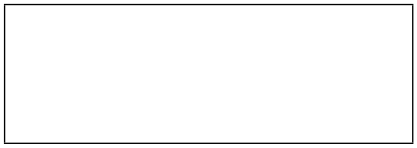


Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

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», 2 (112), 2026

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vsmu.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова
Корректоры И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)
Подписано в печать: 30.06.2026. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,44.
Уч.-изд. л. 13,76. Тираж 100. Заказ № 475.
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

