

№4 (110)  
**2025**

# ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал**

# **ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ**

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет»

## ***Редакционная коллегия:***

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

## ***Редакционный совет:***

Алексеев Н.А. (Минск), Боковикова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,  
Борисеевич Е.С., Боровик В.Г. (Гродно), Гапанович В.Н. (Минск),  
Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С., Годовальников Г.В. (Минск),  
Гореньков В.Ф. (Минск), Гурина Н.С. (Минск), Дубовик Б.В. (Минск),  
Жарков Л.В. (Вильнюс), Жебентяев А.И., Иванаускас Л.П. (Каунас),  
Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н. (Минск),  
Краснюк И.И. (Москва), Кугач А.А. (Минск), Лавник Е.Б. (Минск),  
Ламан Н.А. (Минск), Литош С.В. (Минск), Ломеко Е.А. (Брест),  
Масленкина О.В. (Минск), Матлавска И. (Познань), Наркевич И.А.  
(Санкт-Петербург), Романенко Е.А. (Могилев), Сапего Л.А. (Гомель),  
Сосонкина В.Ф. (Минск), Шеряков А.А. (Минск), Яремчук А.А. (Минск).

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

ISSN 2074-9457

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

<b>В. В. Кугач, Е. С. Шабунин, М. С. Шелков</b> <b>ЦИКЛ ДЕМИНГА В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА АПТЕК</b> <b>РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ .....</b>	<b>4</b>
---	----------

### ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

<b>Г. Н. Бузук, Е. В. Руденко, Н. А. Кузьмичева</b> <b>АНАЛИЗ КРИВОЙ ОСВОЕНИЯ ПРОСТРАНСТВА ДОМИНАНТНЫМИ</b> <b>РАСТЕНИЯМИ: НОВЫЙ ПОДХОД К ИНТЕРПРЕТАЦИИ СТРАТЕГИЙ CSR .....</b>	<b>20</b>
---	-----------

<b>А. А. Осипова, А. А. Погочкая</b> <b>ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЛТЕЯ АРМЯНСКОГО</b> <b>(<i>ALTHAEA ARMENIACA TEN.</i>) КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА</b> <b>ПОЛИСАХАРИДОВ .....</b>	<b>33</b>
--	-----------

<b>Г. Н. Бузук</b> <b>МНОГОЧАСТОТНЫЙ ИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЧВ</b> <b>В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТЕНИЕВОДСТВЕ: МЕТОДОЛОГИЯ .....</b>	<b>42</b>
--	-----------

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

<b>Е. А. Дикусар, Л. Н. Филиппович, Т. П. Ахламенок, Н. В. Богданова, Е. Н. Маргун,</b> <b>Н. А. Жуковская, С. Г. Стёпин, А. Л. Пушкарчук, Д. В. Ермак, С. А. Кутень</b> <b>СИНТЕЗ НОВЫХ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ, ЦИНКОВЫХ, КОБАЛЬТОВЫХ,</b> <b>НИКЕЛЕВЫХ, БАРИЕВЫХ, МАРГАНЦЕВЫХ, ОЛОВЯННЫХ, ИТТРИЕВЫХ</b> <b>И ИНДИЕВЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ</b> <b>КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ .....</b>	<b>59</b>
---	-----------

<b>А. С. Мельников, Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова</b> <b>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ</b> <b>ДЕСТРУКЦИИ ФТОРУРАЦИЛА .....</b>	<b>66</b>
--	-----------

<b>В. Б. Климашевич, А. И. Жебендяев, Е. А. Янович</b> <b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА</b> <b>ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ</b> <b>И СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА</b> <b>«РАНОЛАЗИН-НАН, 500 МГ» .....</b>	<b>76</b>
--	-----------

### ОБЗОРЫ

<b>Н. С. Голяк, Я. О. Ракова</b> <b>РАСТИТЕЛЬНЫЕ МАСЛА КАК ЭКСТРАГЕНТЫ, СПОСОБЫ</b> <b>ИНТЕНСИФИКАЦИИ МАСЛЯНОЙ ЭКСТРАКЦИИ,</b> <b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ .....</b>	<b>90</b>
---	-----------

# ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК: 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.4>**В. В. Кугач, Е. С. Шабунин, М. С. Шелков**

## ЦИКЛ ДЕМИНГА В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА АПТЕК РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

*Цель настоящей работы – продемонстрировать механизмы улучшения системы обеспечения качества в аптеках Республики Беларусь и перспективы ее развития. Анализ улучшений в работе аптек за период с 2006 по 2023 год основывался на изменениях и дополнениях, вносимых в Надлежащую аптечную практику (НАП) и другие нормативные правовые акты Республики Беларусь. Показано, что первой редакцией НАП внесены существенные коррективы в организацию работы аптек: включено требование размещения аптек в капитальных зданиях и изолированности помещений аптеки от помещений другого назначения; аптеки классифицированы на 5 категорий; установлены требования к минимальным площадям аптек; дано описание системы обеспечения качества; определены требования к наличию фармацевтических работников в аптеках, разработке документов системы качества (рабочих инструкций (РИ) и стандартных операционных процедур (СОП)), проведению самоинспекции. Последующими изменениями и дополнениями в НАП расширен перечень аптек, осуществляющих розничную реализацию наркотических средств; уточнены требования к площадям аптек 4 и 5 категорий. Постепенно совершенствовалась система доступности аптек для физически ослабленных лиц. Расширен перечень документов системы качества за счет разработки в аптеках руководства по качеству и расширения перечня РИ (в дальнейшем – технологических инструкций (ТИ)) и СОП, а также локальных документов аптечных организаций – стандартов обслуживания. Разрешено ведение учетных документов в электронном виде. В НАП включена глава по фармацевтическому консультированию населения и медицинских работников, установлен перечень заболеваний и состояний для консультирования, разработаны алгоритмы фармацевтического консультирования. Определены направления дальнейшего совершенствования системы обеспечения качества в аптеках. Проводимые аптеками мероприятия по совершенствованию системы обеспечения качества соответствуют основным этапам цикла Деминга.*

**Ключевые слова:** аптеки, система обеспечения качества, персонал, помещения, оборудование, процессы, документация, цикл Деминга, корректирующие действия, предупреждающие действия.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Аптечные организации, выступая ключевым звеном в доставке лекарственных препаратов (ЛП) от производителя к потребителю, несут особую ответственность за предоставление населению безопасных, эффективных и качественных ЛП. В современных условиях вопросы обеспечения качества при реализации ЛП приобретают первостепенное значение [1, 2].

Система обеспечения качества в аптеках представляет собой совокупность организационных мер, регламентирующих документов, контрольных процедур и управленческих решений, направленных на гарантирование соответствия реализуемых лекарственных средств (ЛС) и услуг установленным нормативным требованиям. Ее функционирование базируется на принципах НАП и интегрируется в общую систему фармацевтического менеджмента качества [3].

На систему обеспечения качества влияют такие факторы, как:

- строгие регуляторные требования к фармацевтической деятельности;
- рост потребительского спроса в отношении безопасности и эффективности ЛС;
- увеличение аптечного ассортимента;
- необходимость минимизации рисков, связанных с фальсификацией и контрафактной продукцией [1–4].

В соответствии с НАП, система обеспечения качества в аптеке включает:

- наличие необходимых работников, помещений, оборудования и других технических средств, документов системы обеспечения качества, учетных документов;
- соблюдение правил фармацевтической технологии при изготовлении ЛС, сроков годности, условий хранения, правил розничной реализации (отпуска), требований по контролю качества ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке), по упаковке и маркировке ЛС;

– осуществление приемочного контроля ЛС, медицинских изделий, других товаров аптечного ассортимента, поступивших в аптеку (больничную аптеку), а также контроля качества ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке) [5].

Для того, чтобы система обеспечения качества эффективно функционировала, необходимо внедрение в работу организации комплекса корректирующих и предупреждающих действий САРА (Corrective And Preventive Action). Корректирующие действия (КД) предпринимаются для устранения выявленных несоответствий. Предупреждающие действия (ПД) носят превентивный характер и предпринимаются для устранения причин, вызвавших несоответствия. Постоянная работа с САРА способствует совершенствованию всех составляющих системы обеспечения качества и направлена на улучшение деятельности организации [6–8]. Схема работы системы САРА представлена на рисунке 1.

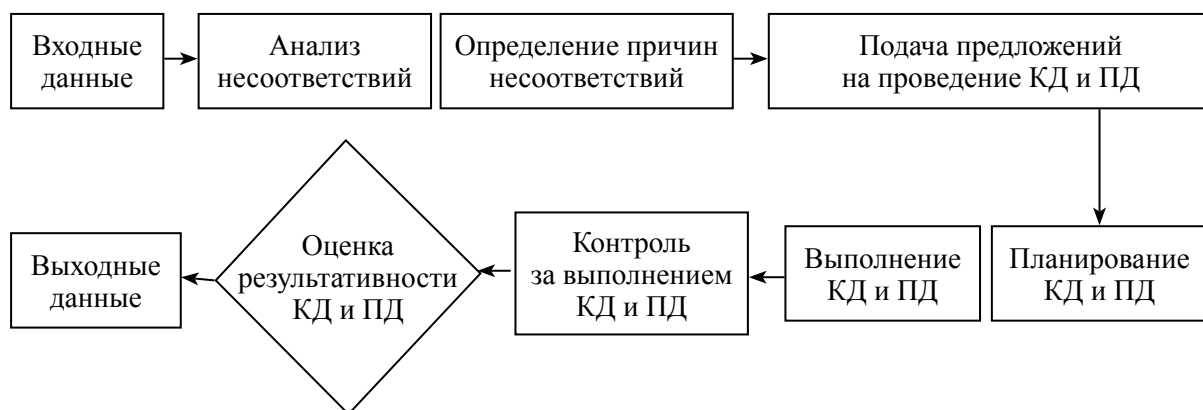


Рисунок 1. – Цикл работы системы САРА

Для улучшения процессов в организации широко применяется цикл PDCA (цикл Деминга). Цикл управления состоит из этапов планирования, выполнения, проверки и корректировки действий (рисунок 2) [7, 9].

На этапе планирования осуществляется расстановка целей и определение процессов, необходимых для достижения целей, согласование работ, менеджмент ресурсов [6, 9]. Затем осуществляется выполнение запланированных мероприятий. В ходе следующего этапа – проверки – проводится сбор информации и контроль результатов на основе ключевых показате-

телей эффективности, полученных в ходе выполнения процесса, выявление и анализ возникших нежелательных отклонений, установление их причин. Заключительным этапом является воздействие (управление, корректировка): принятие мер по устранению причин отклонений, изменения во вводных для стадии «Планирование» на следующем витке цикла Деминга [7, 9].

После того как цикл PDCA пройден несколько раз, вариативность процессов снижается и их результаты обязательно улучшаются. Одним из инструментов идентификации возможностей улучшений и их активного внедрения является анализ



Рисунок 2. – Схема цикла Деминга

системы обеспечения качества со стороны руководства [6–9].

Цель данной работы – продемонстрировать механизмы улучшения системы обеспечения качества в аптеках Республики Беларусь с применением цикла Деминга.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектами исследования были нормативные правовые акты (НПА) Республики Беларусь, локальные нормативные акты аптечных организаций. Работу с различными редакциями нормативных правовых актов проводили на правовой платформе Бизнес-Инфо.

В работе использовали методы исследования: эмпирические (сравнения, изучения документации, информационных материалов), комплексно-комбинированные (анализ, синтез).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Термины**

Изначально в НАП не выделялось отдельных понятий и терминов, за исключением определения понятий «рабочие инструкции» и «стандартные операционные процедуры». Основные определения были приведены в Законе «О лекарственных средствах», в дальнейшем – в Законе «Об обращении лекарственных средств» [10, 11].

С 2020 года для целей НАП выделяются термины и определения, такие как:

больничная организация, другие товары аптечного ассортимента, ответственное самолечение, потребитель, рациональное применение ЛП, руководство по качеству, самоинспекция, СОП, ТИ, фармацевтическое консультирование медицинских работников, фармацевтическое консультирование населения, штанглас. Введение данных определений позволило упростить понимание рабочих процессов в аптеке, улучшить выполнение современных требований НАП и других НПА к деятельности аптек [12].

#### **Персонал**

На всех этапах обращения ЛС необходимо наличие квалифицированного персонала, который подразделяется на:

– ключевой – высшее руководство: заведующие, ответственные лица (для контрольно-аналитической лаборатории, аптечного склада, аптек), уполномоченные лица (для фармацевтических предприятий). Данный персонал организует работу подразделений, набор кадров, составляет и приводит в действие систему обеспечения качества, контролирует и руководит деятельностью подчиненного персонала;

– прочий – работники на местах, с соответствующей квалификацией и навыками. Данный персонал осуществляет работы в соответствии со своими должностными инструкциями, СОП, выполнение которых прописано в должностных инструкциях сотрудников [13, 14].

К персоналу предъявляются общие требования по образованию, квалифика-

ции, гигиене, приведенные в Надлежащих практиках и Руководствах по качеству. Особые требования к персоналу определяются в соответствии со сферой деятельности сотрудника, т. е. особенности при работе на фармацевтическом производстве, на аптечном складе, в аптечной сети, в контрольно-аналитической лаборатории. Строгое выполнение требований НПА, анализ деятельности, опрос сотрудников, грамотное сотрудничество подразделений организации – залог функционирования эффективной системы обеспечения качества [13, 14].

Первой версией НАП было установлено, что система обеспечения качества лекарственных средств включает наличие необходимых работников. В соответствии с НАП, реализацию лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента должен осуществлять работник аптеки, имеющий фармацевтическое образование [10].

Указом Президента Республики Беларусь «О лицензировании отдельных видов деятельности», в дальнейшем Законом Республики Беларусь «О лицензировании» установлено минимальное количество фармацевтических работников в аптеках первой и второй категории: руководитель, имеющий первую или высшую квалификационную категорию, высшее фармацевтическое образование, документ о повышении квалификации, а также не менее двух фармацевтических работников, имеющих высшее или среднее фармацевтическое образование, документы о повышении квалификации, квалификационную категорию. Для аптек 3–5 категории у работника должно быть фармацевтическое образование и документ о повышении квалификации или переподготовке по соответствующей специальности [15, 16].

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 мая 2021 г. № 72 «О требованиях к занятию должностей служащих медицинских, фармацевтических работников» уточнены квалификационные требования к занятию должностей руководителей структурных подразделений. Так, для занятия должности заведующего аптекой первой, второй категории необходимо иметь стаж работы в должностях провизора-специалиста не менее 5 лет, удостоверение о присвоении (подтверждении) первой или высшей квалификационной категории. Для занятия

должности заведующего аптекой 3–5 категории требования к стажу работы и наличию квалификационной категории не предъявляются, однако занимать ее должно лицо с высшим фармацевтическим образованием [17].

Постановлением Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 24 октября 2024 г. № 86 «Об утверждении выпуска 37 Единого квалификационного справочника должностей служащих» (вступило в силу 1 февраля 2025 года) установлены квалификационные требования для заведующих аптеками. Так, для занятия должности заведующего аптекой необходимо: высшее образование по специальности «Фармация», наличие первой или высшей квалификационной категории, стаж работы на должностях служащих структурных подразделений организаций здравоохранения, осуществляющих фармацевтическую деятельность, не менее 5 лет (для аптек третьей категории – не менее 2 лет) [18].

Таким образом, существуют противоречия в нормативных правовых актах в части занятия должностей заведующих аптеками 3–5 пятой категории о необходимости наличия квалификационной категории и стажа работы.

#### **Ответственное лицо**

В первой версии НАП было закреплено, что лицо, ответственное за фармацевтическую деятельность, контролирует эффективность системы обеспечения качества ЛС. В этой же версии НАП оговаривалось, что РИ, СОП разрабатываются и подписываются лицом, ответственным за фармацевтическую деятельность, и утверждаются руководителем юридического лица или индивидуальным предпринимателем [10].

В редакции НАП от 2020 года уточняется, что ответственным за введение и функционирование системы обеспечения качества должно быть лицо, имеющее высшее фармацевтическое образование и квалификационную категорию, которое назначается приказом руководителя [12].

#### **Обучение**

С 2020 года в НАП отражены вопросы обучения работников аптек. Обучение проводится на основании программ, которые утверждены юридическим лицом или

индивидуальным предпринимателем. Так, согласно НАП, руководитель аптеки организует обучение сотрудников, чья работа способна повлиять на:

- качество лекарственных препаратов;
- качество медицинских изделий;
- качество других товаров аптечного ассортимента;
- уровень обслуживания посетителей [12].

К таким сотрудникам относятся не только фармацевтические работники, но и другие работники аптеки.

Сотрудники, занятые работами в асептическом блоке со шлюзом, проходят отдельный, специализированный курс обучения.

В процессе обучения детально разбираются требования системы обеспечения качества, принципы ее работы в условиях конкретной аптеки.

После завершения обучения руководитель аптеки проверяет, насколько хорошо сотрудники усвоили материал. Все сведения о проведенных обучающих мероприятиях и результатах проверки знаний хранятся в аптеке.

### **Санитарно-гигиенические требования**

В НАП от 2006 года отражались санитарно-гигиенические требования к поверхностям помещений, предусматривалось отдельное место для хранения моющих и дезинфицирующих средств, промаркированного уборочного инвентаря, материалов, используемых для уборки помещений (зон) и обработки оборудования. Это могло быть специально выделенное помещение либо шкаф [10].

НАП первой версии доступ в производственные помещения и зоны аптеки ограничивался для посторонних лиц и разрешался только штатному персоналу и специалистам, привлеченным для технического обслуживания оборудования и помещений, зон. С 2020 года НАП ограничила доступ посторонних лиц во все помещения, кроме помещений обслуживания населения [10, 12].

Для хранения одежды сотрудников НАП предусматривала также отдельные зоны: верхняя одежда и обувь размещаются отдельно от специальной одежды и сменной обуви. Для этого используются шкафы, в том числе односекционные, разделенные перегородкой [6].

В первой версии НАП оговаривалось соблюдение санитарных норм, правил гигиены и гигиенических нормативов, проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий работниками аптек. Обязательно разрабатывалась СОП «О личной гигиене и гигиене труда работников аптеки» [10].

### **Помещения**

Помещения и оборудование должны проектироваться, оснащаться, эксплуатироваться в соответствии с предъявляемыми требованиями и спецификациями, установленными производителями. Правильно функционирующие помещения и оборудование приводят к минимизации рисков и ошибок, исключению перекрестной контаминации ЛС, повышению качества ЛС [19, 20].

Все помещения должны отвечать общим и частным требованиям. К общим требованиям относятся соблюдение определенного температурного режима, вентиляция, отсутствие посторонних в помещениях. Частные требования предъявляются исходя из задач помещений [12, 19, 20].

С введением НАП появилась классификация аптек на 5 категорий в зависимости от выполняемых работ и услуг, составляющих лицензируемые виды деятельности, занимаемых площадей помещений и ассортимента реализуемых ЛС. Для аптек была нормирована минимальная площадь. Аптека первой категории должна была быть не менее 100 м<sup>2</sup>, второй – 60 м<sup>2</sup>, третьей – 20 м<sup>2</sup>, четвертой и пятой категории – не менее 15 м<sup>2</sup>. НАП установлено, что аптека должна находиться в капитальном строении (здании, сооружении) и быть изолирована от помещений другого назначения. Определен перечень помещений и зон аптек в зависимости от категории [10].

В 2020 году требования к минимальным площадям аптек четвертой и пятой категории претерпели изменения: для аптек четвертой категории установлена минимальная площадь не менее 30 м<sup>2</sup>, для пятой категории – 25 м<sup>2</sup>. Для аптек четвертой категории, расположенных на территории средних, малых городских поселений, сельской местности, допускается площадь не менее 15 м<sup>2</sup> [12].

Изначально НАП было установлено, что аптека должна иметь отдельный вход для покупателей. В редакции НАП 2008

года для аптек первой и второй категории устанавливается обязательное требование – наличие отдельного входа для покупателей и дополнительного для получения товара. Для аптек третьей-пятой категорий должен быть вход для покупателей [10, 21].

Первоначально в соответствии с НАП вход в аптеку должен был быть оборудован турникетом для лиц с нарушением опорно-двигательного аппарата. В 2007 году в НАП внесены изменения – вход в аптеку должен быть оборудован пандусом с перилами. В 2014 году прописана возможность использования электронного речевого информатора со звонком для вызова фармацевтического работника аптеки или иного оборудования, обеспечивающего беспрепятственный доступ в аптеку инвалидов и других категорий физически ослабленных лиц. С 2020 года

в аптеках должны быть предусмотрены условия по безбарьерной среде жизнедеятельности – возможность доступа и пребывания физически ослабленных лиц, а также информационное оснащение с применением визуальных, звуковых и тактильных средств информации. Допускается использование только устройства для вызова фармацевтического работника аптеки и обеспечения доступа к услуге по розничной реализации ЛС в аптеках, расположенных в зданиях и сооружениях, относящихся к объектам, имеющим статус историко-культурных ценностей, в которых невозможна установка оборудования, обеспечивающего беспрепятственный доступ в аптеку физически ослабленных лиц [10, 12, 22, 23].

Применимость цикла Деминга к совершенствованию безбарьерной среды в аптеке приведена на рисунке 3.

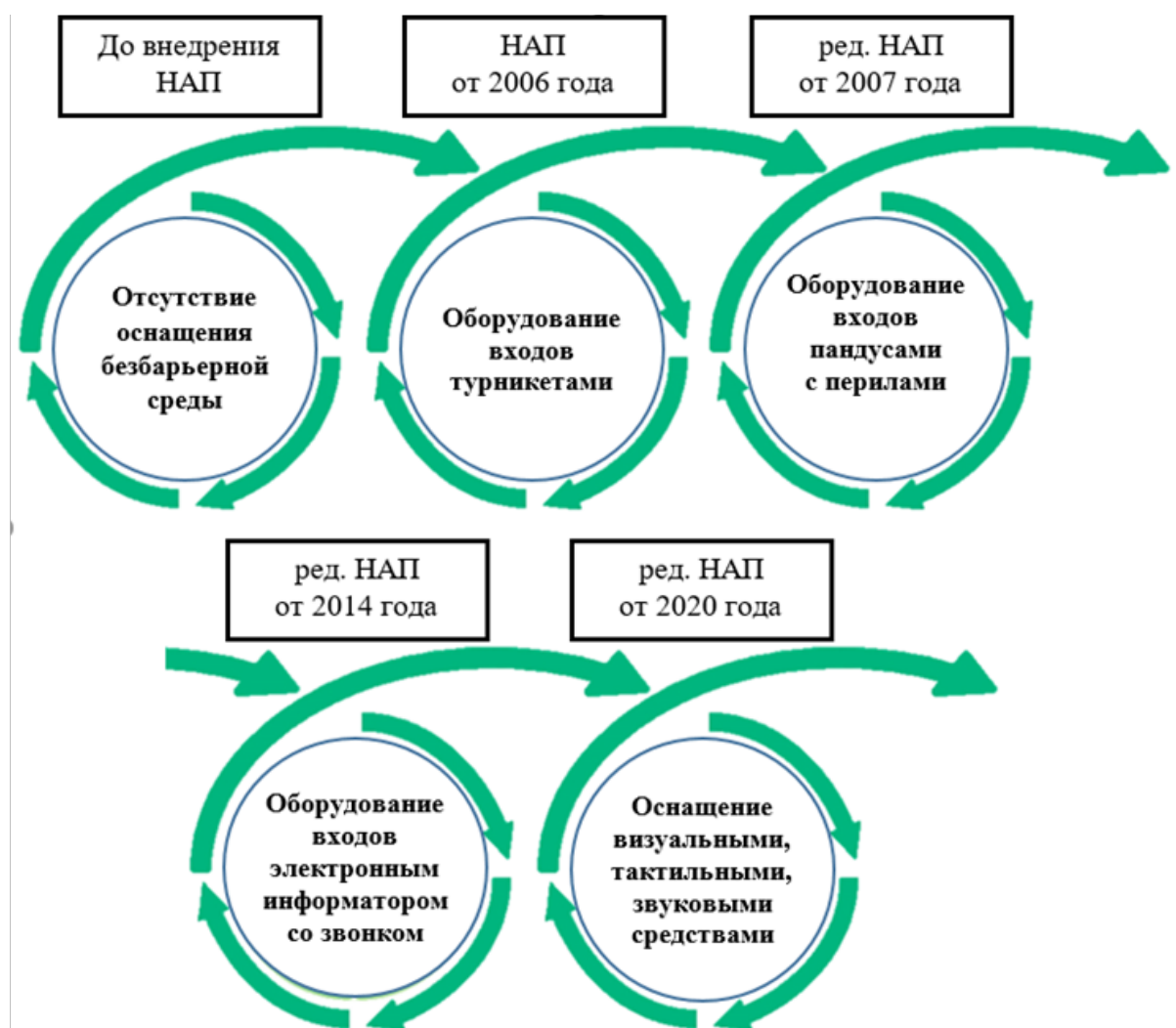


Рисунок 3. – Применимость цикла Деминга к изменениям НАП в отношении безбарьерной среды для лиц с ограниченными возможностями

### Оборудование

Выделяют 2 группы оборудования:

– производственное – оборудование, предназначенное для проведения процессов по производству, дистрибуции, реализации ЛС;

– измерительное – оборудование, осуществляющее измерение физико-химических параметров при производстве, дистрибуции, реализации ЛС и позволяющее осуществлять контроль качества ЛС.

Конструкция и функционал оборудования должны соответствовать заявленным назначениям. Конструкция должна способствовать легкости чистки и мытья. Если оборудование неисправно, оно должно быть удалено из производственных помещений и промаркировано как неисправное [19, 20].

В зависимости от выполняемых работ и услуг, в соответствии с НАП от 2006 года, аптека должна была быть оснащена: технологическим оборудованием для аптечного изготовления ЛС; оборудованием, приборами и реактивами для проведения контроля качества ЛС; торговым оборудованием; кассовыми суммирующими аппаратами или специальными компьютерными системами; оборудованием для хранения ЛС, в том числе холодильным; средствами измерения массы, объема ЛС; приборами для регистрации температуры и влажности окружающей среды (термометры, гигрометры психрометрические); иным оборудованием и инвентарем, обеспечивающим санитарно-гигиенический режим, охрану труда, технику безопасности, пожарную безопасность, защиту окружающей среды и сохранность товарно-материальных ценностей и денежных средств [10].

С 2020 года появляется требование НАП и Надлежащей практики хранения (НПХ) о том, что в аптеках должны быть установлены автоматизированные системы или электронные средства мониторинга температуры и влажности [12].

НАП от 2006 года устанавливала требование, что все аптеки Республики Беларусь должны быть оснащены телефонной связью, с 2020 года появилось требование обеспечения доступа аптек к глобальной компьютерной сети Интернет [10, 12].

В НАП от 2006 года нормировались требования к информации, которая раз-

мещалась в торговом зале аптеки. Была установлена норма о том, что информация о закрытии аптеки в связи с проведением санитарного дня, ремонта, переоборудования или в связи с ее ликвидацией заранее доводится до населения, с 2020 года данная информация должна доводиться не позднее чем за 24 часа, в том числе путем размещения в глобальной компьютерной сети Интернет [10, 12].

### Процессы

Первоначально в НАП описывались такие процессы, как приемка ЛС, хранение, аптечное изготовление, контроль качества, контроль сроков годности, реализация, упоминалось о консультировании населения при реализации ЛС [10].

В дальнейшем процессы пересматривались, их перечень расширялся. Вносились коррективы в организацию приемки ЛС, их аптечного изготовления и контроля качества, контроля сроков годности, реализации ЛС [5, 10, 12].

Одним из новых процессов, который нашел отражение в НАП, стало фармацевтическое консультирование. В НАП в редакции 2006 года только в одном из пунктов упоминалось «о консультировании населения по вопросам применения лекарственных средств». В НАП в редакции 2020 года фармацевтическому консультированию посвящена отдельная глава. В данной главе определены правила его проведения, отражены конкретные нарушения самочувствия посетителей аптек, на которые должны быть разработаны алгоритмы выбора ЛП и отражены в СОП «О порядке фармацевтического консультирования населения в отношении ЛП при их реализации». Для улучшения методического обеспечения аптек приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2022 году утверждены отраслевые методические рекомендации по фармацевтическому консультированию, где представлены 17 рекомендаций (типовых документов) по каждому случаю фармацевтического консультирования [10, 12, 24].

Первоначальная глава НАП «Условия хранения», состоящая из трех пунктов, была преобразована в отдельный нормативный правовой акт «Надлежащая практика хранения лекарственных средств» [10].

С введением НПХ в 2020 году в аптеке появился обязательный процесс – температурное картирование, на основании результатов которого должны размещаться средства измерения для мониторинга температуры и влажности в помещениях аптек. В 2022 году НПХ установила альтернативный температурному картированию процесс – анализ рисков для небольших по площади (менее 100 м<sup>2</sup>) помещений (зон) хранения ЛС [12, 25].

Первой редакцией НАП был установлен запрет на реализацию ЛП через сеть Интернет. Однако, с пересмотром Закона «Об обращении лекарственных средств», с

2023 года в аптеках разрешена розничная реализация ЛП дистанционным способом, с обязательным отражением данного процесса в СОП аптеки, занимающейся дистанционной реализацией [10, 26].

Изначально с введением НАП реализацию наркотических средств имела право осуществлять только аптека первой категории. В редакции НАП 2008 года такое право было предоставлено также аптекам второй категории. С введением в действие редакции НАП от 2020 года реализацию наркотических средств может осуществлять и аптека четвертой категории (рисунок 4) [10, 11, 21].

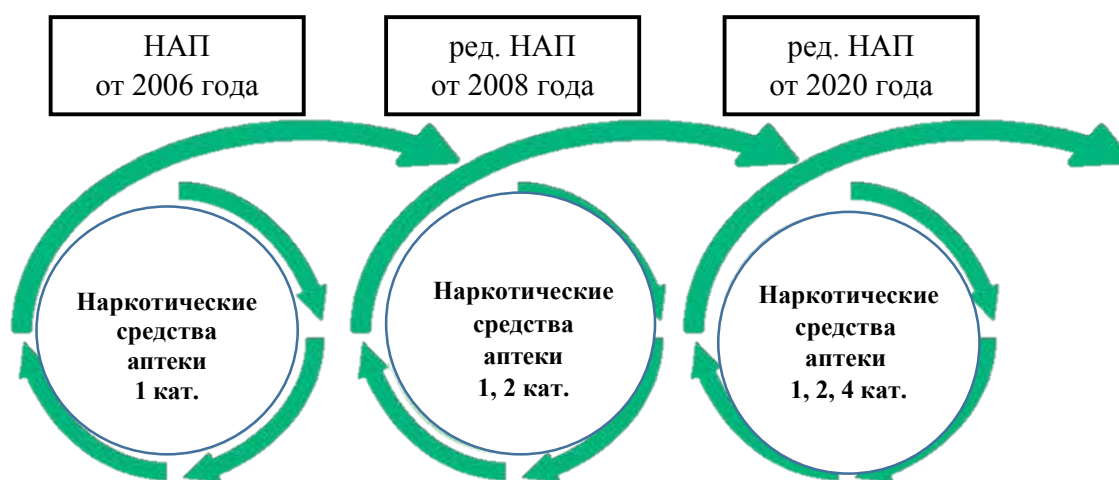


Рисунок 4. – Применимость цикла Деминга к изменениям НАП в отношении возможности реализации наркотических средств

От процесса внедрения НАП до последующих редакций произошли изменения в части возможности совмещения изготовления стерильных и нестерильных ЛС в одном помещении в аптеках первой категории. Вначале предусматривались отдельные помещения для таких ЛС; в 2008 году обновленной редакцией НАП допускалось совмещение аптечного изготовления стерильных и нестерильных ЛС при количестве рецептурных номеров менее 50 в день. Надлежащей аптечной практикой в 2020 году разрешено совмещение указанных процессов независимо от количества изготавливаемых рецептурных номеров в день. Применимость цикла Деминга к изменениям Надлежащей аптечной практики в отношении совмещения асептического блока и помещения аптечного изготовления (АИ) ЛС приведена на рисунке 5 [10, 12, 21].

#### Документы системы обеспечения качества

Согласно действующей редакции НАП, документами системы обеспечения качества являются руководство по качеству (или эквивалентный документ), технологические инструкции и СОП [5].

Первоначально в НАП устанавливалось, что на работы и услуги, составляющие фармацевтическую деятельность, которые могут повлиять на качество ЛС и обслуживания населения, в аптеке должны быть разработаны РИ и СОП [10].

В 2006 году НАП были определены 11 РИ и 8 СОП. В дальнейшем до 2020 года количество РИ и СОП увеличивалось: в 2007 году дополнительно появилась 1 СОП, в 2008 году – 2 РИ, в 2015 году – 5 СОП. В 2020 году в НАП претерпели изменения наименования обязательных документов системы обеспечения каче-

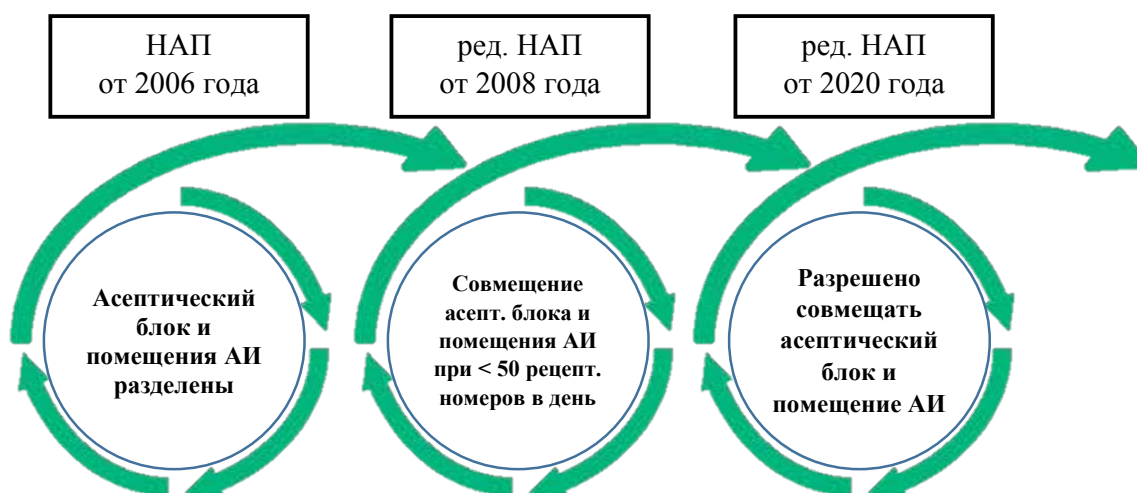


Рисунок 5. – Применимость цикла Деминга к изменениям НАП в отношении совмещения асептического блока и помещения аптечного изготовления ЛС

ства. Так, вместо РИ аптеки должны разработать технологические инструкции с целью унификации наименований документов в НАП и Надлежащей производственной практике (НПП). Технологических инструкций требуется 6 вместо 13 РИ. 7 РИ (процессов) были, в том числе с изменениями в названиях, преобразованы в СОП. РИ о получении воды очищенной разделена на две ТИ: о получении воды очищенной и о получении воды для инъекций. Включена новая ТИ для процесса работы с внутриаптечной заготовкой и фасовкой для часто встречающихся ЛП. С 2020 года НАП установила 28 обязательных СОП, которые должны быть разработаны в аптеке в зависимости от выполняемых работ и услуг. В редакции 2020 года в НАП появилась норма о том, что в аптеках могут быть разработаны ТИ и СОП на иные работы и услуги, выполняемые в аптеках. Это отражает принцип о том, что любой процесс должен быть записан и документирован [10, 12, 21, 22, 27].

Изначально РИ и СОП обязаны включать четкие указания о том, каким образом осуществляется фиксация выполнения работ и оказания услуг, в каких учетных документах отражаются полученные результаты, в какой документации регистрируются данные контроля качества ЛС. Было определено, что РИ и СОП должны быть однозначны для понимания, в них не должно содержаться ошибочных сведений. Также установлено, что конкретные

РИ и СОП должны быть на каждом рабочем месте в зависимости от должностных обязанностей работника аптеки [10].

Современные требования НАП оговаривают, что аптека обязана располагать утвержденным перечнем применяемых ТИ и СОП. Аптекам предоставляются учетные копии ТИ и СОП, а оригиналы хранятся у лица, ответственного за введение и функционирование системы обеспечения качества. Любые исправления в ТИ и СОП должны быть учтены, датированы и внесены таким образом, чтобы сохранялась возможность установить первоначальные записи. НАП определено изъятие оригиналов и копий ТИ и СОП, утративших силу [5].

В 2017 году РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» с целью улучшения качества обслуживания введены Стандарты качественного обслуживания в аптеках РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ». Позже аналогичные Стандарты вводились на других предприятиях системы «Фармация» [4]. Их внедрение преследовало цели укрепления фирменного стиля аптечной сети за счет унификации внешнего вида работников; создания единого информационного ресурса; использования норм профессиональной этики и психологической грамотности в общении с посетителями. Стандартами предусматривались пошаговые алгоритмы действий провизоров-рецептаров и фармацевтов-рецептаров в стандартных и нетипичных ситуациях. В результате внедрения стандартов предпри-

ятие планировало сформировать устойчивую лояльность потребителей [4].

Применение цикла Деминга в отно-

шения улучшения документации системы обеспечения качества в аптеке представлено на рисунке 6.

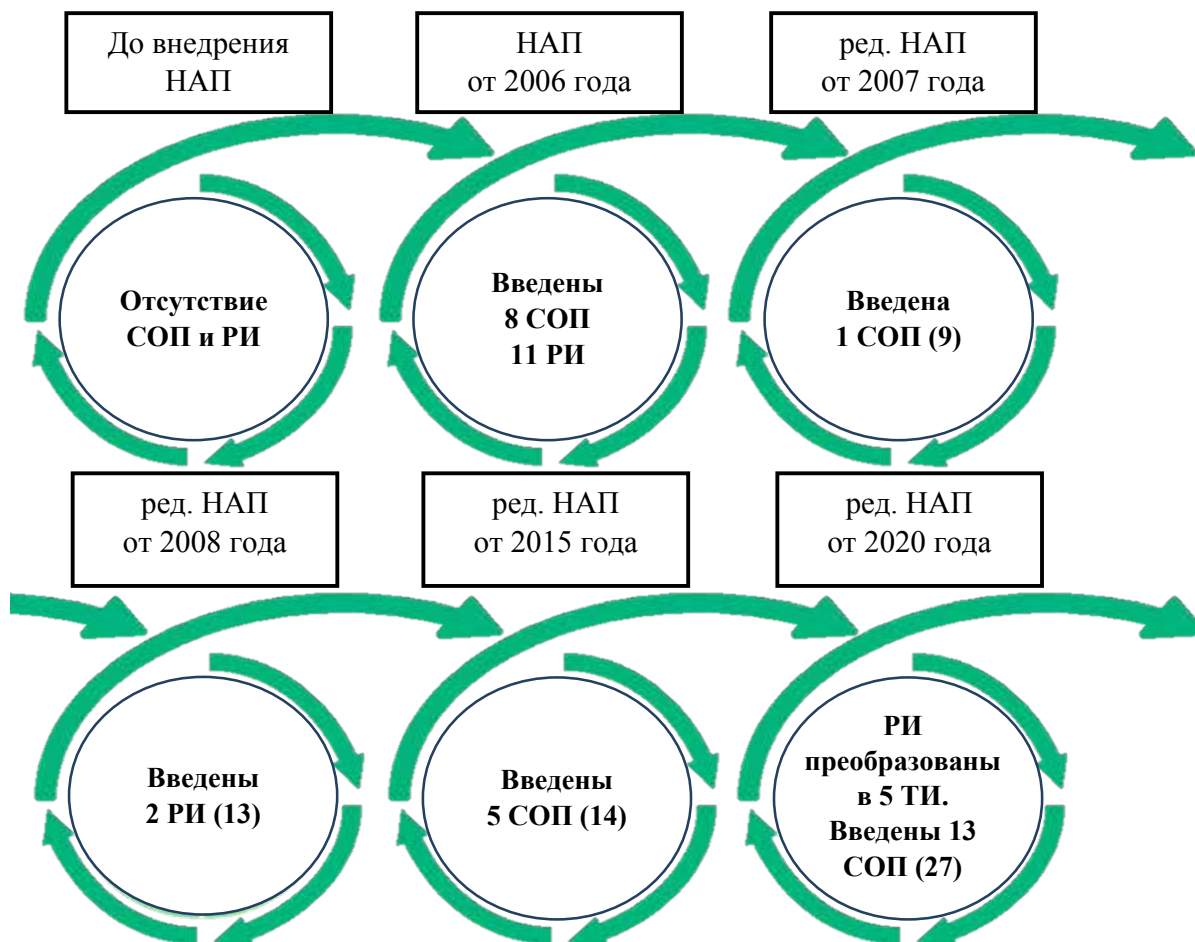


Рисунок 6. – Применимость цикла Деминга к изменениям НАП в отношении СОП и РИ

### Электронные документы

НАП с 2020 года допускает оформление учетных документов в электронном виде. При этом электронные формы должны содержать полный набор реквизитов, предусмотренных действующими НПА, техническими нормативными правовыми актами и документами системы обеспечения качества для бумажных вариантов документов и быть оформлены на листе формата А4 [12].

По завершении отчетного периода (рабочего дня, смены или месяца) страницы документов распечатываются, распечатанные листы прошиваются, под последней записью проставляется подпись сотрудников, несущих ответственность за достоверность содержащихся сведений [12].

Ведение журнала в электронном виде должно осуществляться в автоматиче-

ском режиме – на основе данных об операциях, зафиксированных в программе учета товарно-материальных ценностей. Электронные страницы журнала в рамках календарного года должны размещаться в строгой хронологической последовательности: от января к декабрю. Программное обеспечение должно быть защищено от несанкционированного доступа и внесения изменений. При использовании валидированных компьютерных систем ведение учетных документов на бумажных носителях может не осуществляться [12].

### Анализ со стороны руководства

Первой версией НАП установлена обязательная разработка в аптеках СОП «О порядке проведения самоинспекции». Был установлен минимальный период ее проведения, определена норма о привлечении

работников аптеки к самоинспекции. При проведении самоинспекции обращалось внимание на наличие в аптеке РИ, СОП, должностных инструкций; фактическое выполнение требований РИ, СОП; состояние помещений и оборудования аптеки. Результаты самоинспекции должны быть задокументированы. При выявлении нарушений в ходе проведения самоинспекций составляется поэтапный план мероприятий по их устранению. Данные нормы с учетом технических корректировок сохранились и в действующей версии НАП [5, 10].

### **Перспективы развития системы обеспечения качества в аптеке**

Принимаемые изменения и дополнения в Надлежащую аптечную практику, другие НПА, касающиеся деятельности аптек, свидетельствуют о большой кропотливой работе в стране, направленной на повышение качества лекарственного обеспечения населения и повышение качества фармацевтических услуг в аптеке, на совершенствования системы обеспечения качества в целом.

Вместе с тем остаются вопросы, которые требуют своего решения или улучшения.

В НАП Республики Беларусь не приводится определение системы обеспечения качества. Для производственной и дистрибуторской организаций используют отличающиеся формулировки системы качества, в связи с чем было бы целесообразно привести определение понятия системы обеспечения качества для аптечной организации.

НАП определен перечень ЛП, наркотических средств, психотропных веществ и этилового спирта (этанола), подлежащих предметно-количественному учету. При этом отсутствует определение понятия «предметно-количественный учет». Пока не является обязательной к разработке СОП «Об организации предметно-количественного учета в аптеках».

В настоящее время аптеки осуществляют квалификацию и валидацию оборудования и процессов, которые могут повлиять на качество ЛС: холодильного оборудования, электронных систем для мониторинга температуры и влажности. Поэтому важным является определение в НАП ключевого оборудования и процессов в аптеке, под-

лежащих квалификации и валидации, и их документального оформления.

В настоящее время для аптек ряд видов деятельности выполняют сторонние организации: температурное картирование, стирка специальной одежды, генеральная уборка, дератизационные и дезинсекционные мероприятия. Целесообразно, чтобы вынесение деятельности на аутсорсинг нашло свое отражение в НАП.

Существует проблема обращений граждан в аптеки страны для оказания первой/медицинской помощи. Проведенное ранее исследование показало, что случаи вызова бригад скорой медицинской помощи в аптеки присущи каждому региону Республики Беларусь. Самыми частыми причинами вызова были: эссенциальная (первичная) гипертензия; психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя; обморок (синкопе) и коллапс; хроническая ИБС; сотрясение головного мозга. При анализе факторов, которые могли повлиять на количество вызовов, установлено, что такое событие вероятно для каждой аптеки страны, и любой фармацевтический работник должен быть готов к организации оказания первой/медицинской помощи посетителю аптеки [28, 29]. Таким образом, целесообразно внести дополнения в Надлежащую аптечную практику, которые определяли бы действия фармацевтических работников в случае необходимости оказания посетителю аптеки первой/медицинской помощи.

В данное время в большинстве аптек отсутствует система корректирующих и предупреждающих действий. СОП и ТИ пересматриваются только при изменении нормативной документации и не пересматриваются в процессе работы. Таким образом, целесообразно элементы управления рисками для качества и системы САРА прописывать в НАП.

Есть необходимость конкретизации процесса проведения температурного картирования или анализа рисков, так как непонятно, кто его должен проводить, как и на каком оборудовании. В аптеках зачастую нет необходимого количества электронных средств измерения для проведения температурного картирования. А также отсутствует система обучения работников для проведения температурного картирования и анализа рисков.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения, вносимые в НАП Республики Беларусь в период с 2006 по 2023 год, были направлены на улучшение различных аспектов деятельности аптек: увеличение площадей аптек 3–4 категорий, повышение доступности ЛС для населения благодаря расширению перечня аптек, реализующих наркотические средства; осуществление фармацевтического консультирования медицинских работников и населения при розничной реализации ЛС; обеспечение безбарьерной среды для лиц с ограниченными возможностями; улучшение учетной политики аптеки и всей системы обеспечения качества в целом. Вносимые улучшения соответствуют алгоритму цикла Деминга, способствуют повышению качества лекарственного обеспечения и оказания фармацевтических услуг населению.

Предлагаемые варианты изменений и дополнений в НАП должны быть нацелены на описание ключевого персонала аптек; проведение мониторинга и анализа со стороны руководства; рассмотрение обзоров качества; описание видов деятельности, выносимых на аутсорсинг; разработку новых СОП по организации предметно-количественного учета в аптеке и организации оказания первой/медицинской помощи фармацевтическими работниками посетителям аптек.

### SUMMARY

V. V. Kuhach, E. S. Shabunin, M. S. Shelkov  
THE DEMING CYCLE IN THE QUALITY  
SYSTEM OF PHARMACIES IN  
THE REPUBLIC OF BELARUS

The purpose of this paper is to demonstrate the mechanisms for improving the quality system at pharmacies in the Republic of Belarus and the prospects for its development. Analysis of improvements in pharmacy services from 2006 to 2023 was based on amendments and additions to the Good Pharmacy Practice (GPP) and other regulatory legal acts of the Republic of Belarus. It is shown that the first edition of the GPP introduced significant amendments to the organization of pharmacy services: a requirement for locating pharmacies in permanent buildings and isolation of the pharmacy premises from the premises for

other purposes is included; pharmacies are classified into five categories; requirements for the smallest pharmacy areas are stated; the description for the quality assurance system is given; the requirements for the presence of pharmacists at pharmacies, for the development of the quality system documents (working instructions (WI) and standard operating procedures (SOP)), and for conducting self-inspection are defined. Subsequent amendments and additions to the NAP expanded the list of pharmacies performing the retail sale of narcotics; the requirements for the pharmacy areas of categories 4 and 5 are clarified. Pharmacy accessibility system for the physically impaired gradually improved. The list of the quality system documents was expanded at the expense of a quality manual development at pharmacies and an expanded WI list (hereinafter, technological instructions (TI)) and SOPs, as well as the local documents of pharmacy organizations-service standards. Management of electronic accounting records is now permitted. The NAP includes a section on pharmaceutical counseling for the public and healthcare professionals, a list of diseases and conditions for consulting is established and pharmaceutical counseling algorithms are developed. Directions for further improvement of the quality assurance system at pharmacies have been identified. The activities carried out by pharmacies to improve the quality assurance system correspond to the main stages of the Deming cycle.

Keywords: pharmacies, quality assurance system, personnel, premises, equipment, processes, documentation, Deming cycle, corrective actions, preventive actions.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Е. Л. Аптека как объект для внедрения системы обеспечения качества / Е. Л. Александрова // Вестник фармации. – 2023. – № 2. – С. 65–71. – DOI: 10.52540/2074-9457.2023.2.65.
2. Асылбекова, А. А. Роль персонала в обеспечении эффективности системы менеджмента качества в аптеке / А. А. Асылбекова, А. А. Азембаев // Вестник науки. – 2025. – Т. 1, № 5. – С. 1015–1021.
3. Дмитришак, М. В. Система менеджмента качества в аптечной организации / М. В. Дмитришак // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-menedzhmenta->

kachestva-v-aptechnoy-organizatsii (дата обращения: 10.06.2025).

4. Зайцева, Э. А. Стандарты качественного обслуживания в аптеках РУП «БЕЛФАРМАЦИА» в действии / Э. А. Зайцева // Современные достижения фармацевтической науки и практики : материалы Междунар. конф., посвящ. 60-летию фармацевт. фак. учреждения образования «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т», Витебск, 31 окт. 2019 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : Витебский гос. мед. ун-т, 2019. – С. 303–305. – 1 CD-ROM.

5. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : в ред. от 14 июня 2023 г. № 103 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhenii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=13> (дата обращения: 28.06.2025).

6. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества». – URL: <https://invar-project.ru/documents/chast-iii/3-ich-q10/> (дата обращения: 01.09.2025).

7. Цивов, А. В. Фармацевтическая система качества и надлежащие производственные практики : учеб.-метод. пособие / А. В. Цивов, В. Ю. Орлов. – Ярославль : Ярославский гос. ун-т, 2018. – 48 с.

8. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества : ISO 19011:2018. – URL: [https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-\(rus\).pdf](https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-(rus).pdf) (дата обращения: 01.09.2025).

9. Цикл Шухарта-Деминга. – URL: <https://vcs-ist.org/informatsiya/novosti/tsikl-shukharta-deminga/> (дата обращения: 01.09.2025).

10. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhenii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=1> (дата обращения: 28.06.2025).

11. Об обращении лекарственных средств : Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-3 : с изм. и доп. от 14 окт. 2022 г. № 213-3. – URL: [https://etalonline.by/document/?regnum=h10600161&q\\_id=1960123](https://etalonline.by/document/?regnum=h10600161&q_id=1960123) (дата обращения: 30.06.2025).

12. Об утверждении Надлежащей практики хранения : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 23 дек. 2020 г. № 88 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20715774> (дата

обращения: 30.06.2025).

13. Проблемы управления производственным персоналом при внедрении фармацевтической системы качества / В. А. Смирнов, В. В. Горячкин, В. Н. Шестаков, Р. А. Абрамович // Ремедиум. – 2019. – № 4. – С. 51–55. – DOI: 10.21518/1561-5936-2019-4-51-55. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-upravleniya-proizvodstvennym-personalom-pri-vnedrenii-farmatsevticheskoy-sistemy-kachestva> (дата обращения: 16.09.2025).

14. Разработка модели комплексных аудитов фармацевтической системы качества / Н. В. Пятигорская, Н. С. Николенко, В. В. Береговых, А. А. Ишмухаметов. – Москва : Российская академия наук, 2020. – 398 с.

15. О лицензировании отдельных видов деятельности : Указ Президента Респ. Беларусь от 1 сент. 2010 г. № 450 : с изм. и доп. от 2 сент. 2019 г. № 326 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <http://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P31000450> (дата обращения: 25.06.2025).

16. О лицензировании : Закон Респ. Беларусь от 14 окт. 2022 г. № 213-3. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=N12200213> (дата обращения: 05.06.2025).

17. О требованиях к занятию должностей служащих медицинских, фармацевтических работников : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31 мая 2021 г. № 72. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136859> (дата обращения: 21.06.2025).

18. Об утверждении выпуска 37 Единого квалификационного справочника должностей служащих : постановление М-ва труда и социальной защиты Респ. Беларусь от 24 окт. 2024 г. № 86. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22542726p> (дата обращения: 21.06.2025).

19. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 77. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332> (дата обращения: 28.06.2025).

20. Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 80. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (дата обращения: 28.06.2025).

21. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : в ред. от 31 окт. 2008 г. № 181 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhenii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=3> (дата

обращения: 28.06.2025).

22. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : в ред. от 31 окт. 2007 г. № 99 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-obutverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=2> (дата обращения: 28.06.2025).

23. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : в ред. от 21 марта 2014 г. № 17 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-obutverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=5> (дата обращения: 28.06.2025).

24. О розничной реализации лекарственных препаратов и фармацевтическом консультировании в аптеках : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30 дек. 2022 г. № 1903. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/lekarstvennaya-politika/farmatsevticheskiy-inspektorat-ministerstva-zdravookhraneniya/farmatsevticheskoe-konsultirovanie/otraslevye-metodicheskie-rekomendatsii.php> (дата обращения: 28.06.2025).

25. О преподавании студентам фармацевтического факультета ВГМУ требований к дистрибьюции лекарственных средств и организации их хранения на аптечных складах / В. В. Кугач, Г. В. Адаменко, А. А. Романюк [и др.] // Вестник фармации. – 2022. – № 2. – С. 93–99. – DOI: 10.52540/2074-9457.2022.2.93.

26. О розничной реализации лекарственных препаратов дистанционным способом: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 3 мая 2023 г. № 69. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340004> (дата обращения: 01.09.2025).

27. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 : в ред. от 20 мая 2015 г. № 73 // Бизнес-Инфо : правовая платформа / Проф. правовые системы. – Минск, 2025. – URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-obutverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=7> (дата обращения: 28.06.2025).

28. Шабунин, Е. С. Характеристика вызовов бригад скорой (неотложной) медицинской помощи в аптеки города Минска и областных центров Республики Беларусь / Е. С. Шабунин, В. В. Кугач // Вестник фармации. – 2020. – № 3. – С. 19–33.

29. Кугач, В. В. Анализ факторов, влияющих на количество вызовов бригад скорой (неотложной) медицинской помощи в аптеки Республики Беларусь / В. В. Кугач, Е. С. Шабунин // Вестник фармации. – 2021. – № 2. – С. 12–24. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.12.

## REFERENCES

1. Aleksandrova EL. Pharmacy as an object for the implementation of a quality assurance system. *Vestnik farmatsii*. 2023;(2):65–71. doi: 10.52540/2074-9457.2023.2.65. (In Russ.)

2. Asylbekova AA, Azembaev AA. The role of personnel in ensuring the effectiveness of the quality management system in the pharmacy. *Vestnik nauki*. 2025;1(5):1015–21. (In Russ.)

3. Dmitrishak MV. Quality management system in a pharmacy organization. *Zdravookhranenie Iugry: opyt i innovatsii*. 2020;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-menedzhmenta-kachestva-v-aptechnoy-organizatsii> (data obrashcheniia: 10.06.2025). (In Russ.)

4. Zaitseva EA. Quality service standards in the pharmacies of RUE "BELFARMATSIYA" in action. V: Shchastnyi AT, redaktor. *Sovremennye dostizheniia farmatsevticheskoi nauki i praktiki* [CD-ROM]. Materialy Mezhdunar konf, posviashch 60-letiiu farmatsevt fak uchrezhdeniia obrazovaniia «Vitebskii gos ordena Druzhby narodov med un-t»; 2019 31 Okt; Vitebsk. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2019. s. 303–5. (In Russ.)

5. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : v red ot 14 iyunia 2023 g № 103. V: Professional'nye pravovye sistemy. *Biznes-Info: pravovaia platforma*. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-obutverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=13> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

6. ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System". URL: <https://invar-project.ru/documents/chastiii/3-ich-q10/> (data obrashcheniia: 01.09.2025). (In Russ.)

7. Tsivov AV, Orlov VIu. Pharmaceutical quality system and good manufacturing practices: ucheb-metod posobie. Iaroslavl', RF: Iaroslavskii gos un-t; 2018. 48 s. (In Russ.)

8. Guidelines for auditing quality management systems: ISO 19011:2018. URL: [https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-\(rus\).pdf](https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-(rus).pdf) (data obrashcheniia: 01.09.2025). (In Russ.)

9. Shewhart-Deming cycle. URL: <https://vcs-ist.org/informatsiya/novosti/tsikl-shukhartademinga/> (data obrashcheniia: 01.09.2025). (In Russ.)

10. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info: pravovaia platforma. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=1> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

11. On the circulation of medicines: Zakon Resp Belarus' ot 20 iulia 2006 g № 161-Z : s izm i dop ot 14 okt 2022 g № 213-Z. URL: [https://etalonline.by/document/?regnum=h10600161&q\\_id=1960123](https://etalonline.by/document/?regnum=h10600161&q_id=1960123) (data obrashcheniia: 30.06.2025). (In Russ.)

12. On approval of Good Storage Practices: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 23 dek 2020 g № 88. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20715774> (data obrashcheniia: 30.06.2025). (In Russ.)

13. Smirnov VA, Goriachkin VV, Shestakov VN, Abramovich RA. Problems of production personnel management during the implementation of a pharmaceutical quality system. *Remedium*. 2019;(4):51–5. doi: 10.21518/1561-5936-2019-4-51-55. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-upravleniya-proizvodstvennym-personalom-pri-vnedrenii-farmatsevticheskoy-sistemy-kachestva> (data obrashcheniia: 16.09.2025). (In Russ.)

14. Piatigorskaja NV, Nikolenko NS, Beregovykh VV, Ishmukhametov AA. Development of a model for comprehensive audits of pharmaceutical quality systems. Moskva, RF: Rossiiskaia akademiia nauk; 2020. 398 s. (In Russ.)

15. On licensing of certain types of activities: Ukaz Prezidenta Resp Belarus' ot 1 sent 2010 g № 450 : s izm i dop ot 2 sent 2019 g № 326. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <http://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P31000450> (data obrashcheniia: 25.06.2025). (In Russ.)

16. About licensing: Zakon Resp Belarus' ot 14 okt 2022 g № 213-Z. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=H12200213> (data obrashcheniia: 05.06.2025). (In Russ.)

17. On the requirements for filling positions of medical and pharmaceutical workers: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 31 maia 2021 g № 72. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136859> (data obrashcheniia: 21.06.2025). (In Russ.)

18. On approval of issue 37 of the Unified Qualification Handbook of Employee Positions: postanovlenie M-va truda i sotsial'noi zashchity Resp Belarus' ot 24 okt 2024 g № 86. URL:

<https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22542726p> (data obrashcheniia: 21.06.2025). (In Russ.)

19. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 77. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

20. On approval of the Rules of Good Distribution Practice within the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 80. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

21. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : v red ot 31 okt 2008 g № 181. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info: pravovaia platforma. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=3> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

22. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : v red ot 31 okt 2007 g № 99. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info: pravovaia platforma. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=2> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

23. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : v red ot 21 marta 2014 g № 17. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info: pravovaia platforma. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhdanii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=5> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

24. On the retail sale of medicinal products and pharmaceutical consulting in pharmacies: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 30 dek 2022 g № 1903. URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/lekarstvennaya-politika/farmatsevticheskii-inspektorat-ministerstva-zdravookhraneniya/farmatsevticheskoe-konsultirovanie/otraslevye-metodicheskie-rekomendatsii.php> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

25. Kuhach VV, Adamenko GV, Romaniuk AA, Medushevskaja AI, Kuprii ND. On teaching students of the Faculty of Pharmacy of VSMU the requirements for the distribution of medicines and the organization of their storage in pharmacy warehouses. *Vestnik*

farmatsii. 2022;(2):93–9. doi: 10.52540/2074-9457.2022.2.93. (In Russ.)

26. On the retail sale of medicinal products remotely: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 3 maia 2023 g № 69. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340004> (data obrashcheniia: 01.09.2025). (In Russ.)

27. On the approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 27 dek 2006 g № 120 : v red ot 20 maia 2015 g № 73. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info: pravovaia platforma. Minsk, RB; 2025. URL: <https://bii.by/docs/postanovlenie-27-12-2006-120-ob-utverzhdenii-nadlezhashchej-aptechnoj-praktiki-93416?query=&where-look=in-doc&ver=7> (data obrashcheniia: 28.06.2025). (In Russ.)

28. Shabunin ES, Kuhach VV. Characteristics of calls to ambulance (emergency) medical teams

in pharmacies in the city of Minsk and regional centers of the Republic of Belarus. Vestnik farmatsii. 2020;(3):19–33. (In Russ.)

29. Kuhach VV, Shabunin ES. Analysis of factors influencing the number of calls to emergency medical teams in pharmacies in the Republic of Belarus. Vestnik farmatsii. 2021;(2):12–24. doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.12. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
деканат фармацевтического факультета,  
тел. + 375 29 1181689,  
e-mail: jane-shabunin@yandex.by,  
Шабунин Е.С.

Поступила 17.09.2025 г.

# ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 581.5

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.20>Г. Н. Бузук<sup>1</sup>, Е. В. Руденко<sup>2</sup>, Н. А. Кузьмичева<sup>2</sup>

## АНАЛИЗ КРИВОЙ ОСВОЕНИЯ ПРОСТРАНСТВА ДОМИНАНТНЫМИ РАСТЕНИЯМИ: НОВЫЙ ПОДХОД К ИНТЕРПРЕТАЦИИ СТРАТЕГИЙ CSR

<sup>1</sup>г. Витебск, Республика Беларусь<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе предложена методология функциональной оценки ценопопуляций растений, основанная на четырехпараметрической модели Вейбулла и концепции CSR-стратегий Грайма. Подход позволяет интерпретировать жизненные стратегии видов (*C* – конкурентность, *S* – стрессоустойчивость, *R* – рудеральность) на основе анализа кривой освоения пространства, где фитомасса и проективное покрытие рассматриваются как интегральные показатели. Использование производных аппроксимирующей кривой (*MAI*, *RAI*, *POI*) обеспечивает возможность выявления стратегических индексов, независимых от абсолютных значений признаков, и позволяет прогнозировать прогресс или регресс ценопопуляций в многолетнем мониторинге. Методика открывает новые возможности для классификации и визуализации стратегий, анализа сукцессионных процессов и оценки устойчивости растительных сообществ. Практическая значимость заключается в применении подхода для прикладной экологии, инвентаризации биологических ресурсов и прогнозирования динамики биоразнообразия.

**Ключевые слова:** CSR-стратегии, модель Вейбулла, ценопопуляция, фитомасса, проективное покрытие, *MAI*, *RAI*, *POI*, сукцессия, функциональная экология, мониторинг биоразнообразия.

### ВВЕДЕНИЕ

Классификация растительных видов по стратегическим типам – конкурентность (*C*), стрессоустойчивость (*S*), рудеральность (*R*) – является фундаментальной задачей функциональной экологии. Система стратегий Грайма и Раменского классифицирует адаптивные стратегии растений (и других организмов) в зависимости от их реакции на два фактора: стресс и нарушение [1–8].

Выделяют три первичных типа стратегий, расположенных в вершинах «треугольника Грайма»: виоленты (*C*, конкуренты), пациенты (*S*, стресс-толеранты) и эксплеренты (*R*, рудералы). На практике часто встречаются и вторичные, переходные типы стратегий (*CS*, *CR*, *SR*, *CSR*), являющиеся комбинациями первичных.

К первичным типам стратегий относятся:

– конкуренты (*C*) – доминируют в условиях высокой обеспеченности ресурсами и низкого уровня нарушений, име-

ют высокую конкурентную способность и быстро растут, занимая пространство и вытесняя другие виды;

– стресс-толеранты (*S*) – процветают при сильном стрессе (например, недостатке воды или питательных веществ) и низком уровне нарушений. Они характеризуются медленным ростом и высокой устойчивостью к неблагоприятным условиям;

– рудералы (*R*) – успешно развиваются при высоком уровне нарушений (например, при распашке или вытаптывании) и низкой обеспеченности ресурсами. Они обладают быстрой репродуктивной стратегией, давая многочисленное потомство, которое может быстро расселяться на новых, свободных участках.

Ко вторичным типам стратегий относятся:

– конкурент-рудерал (*CR*) – сочетают в себе черты конкурентов и рудералов, например, быстро растут в благоприятных условиях, но также способны к быстрому расселению на нарушенных участках;

– конкурент-стресс-толерант (**CS**) – обладают комбинацией высокой конкурентной способности и устойчивости к стрессу;

– стресс-толерант-рудерал (**SR**) – сочетают в себе устойчивость к стрессу и способность к быстрому расселению.

К переходным типам стратегий относятся CSR-стратегии – являются наиболее сложными и включают в себя черты всех трех основных стратегий, что позволяет им успешно развиваться в широком диапазоне условий. Эти виды часто обладают комбинацией быстрых темпов роста, высокой конкурентоспособности, устойчивости к стрессу и быстрой репродуктивной способности.

В настоящее время предложено несколько подходов к количественному определению CSR-стратегий видов растений.

Расчет CSR-стратегий по модели Hodgson et al. (1999). Основан на использовании следующих признаков растений: CH – высота (мм); LDMC – содержание сухого вещества листа (%); FP – продолжительность цветения (мес); LS – латеральное распространение (1–6); LDW – сухая масса листа (мг); SLA – удельная площадь листа ( $\text{мм}^2/\text{мг}$ ); LFW – свежая масса листа (мг); LA – площадь листа ( $\text{мм}^2$ ); FS – начало цветения (1–6).

Модель Ходжсона не основана на методе главных компонент (PCA), а вместо этого рассчитывает каждую ось напрямую из преобразованных значений признаков, используя два набора алгебраических уравнений – один для злаков, другой для незлаков. Эти уравнения различаются как по включенным признакам, так и по коэффициентам, что влияет на вклад каждого признака в итоговые значения осей. Хотя авторы не объясняют причины такого подхода, вероятно, он обусловлен сходством морфологических и фенологических признаков внутри каждой группы, что требует различного весового учета признаков для точного определения стратегии [9].

Оценка по оси С рассчитывается из квадратов значений CH и LS; в версии для незлаков дополнительно включается квадрат логарифма LDW. Оценка по оси S получается из комбинации квадратов преобразованных LDMC, SLA, CH и LS. В версии для незлаков также включается квадрат преобразованного LDW. Оценка по оси R рассчитывается по линейному

уравнению, включающему FP, логарифм LDW и квадратный корень SLA; в версии для незлаков дополнительно используется FS. Полученные значения осей масштабируются в координатное пространство от -2,5 до 2,5, после чего каждому виду присваивается стратегия, соответствующая ближайшей предопределенной точке.

Расчет CSR-стратегий по модели Novakovskiy et al. (2016) на основе признаков растений: CH – высота (мм); LDMC – содержание сухого вещества листа (%); FP – продолжительность цветения (мес); LS – латеральное распространение (категориально: 1–6); LDW – сухая масса листа (мг); LFW – свежая масса листа (мг); PN – чистая фотосинтетическая активность ( $\text{мг CO}_2/\text{г сухого вещества/час}$ ); RD – скорость дыхания в темноте ( $\text{мг CO}_2/\text{г сухого вещества/час}$ ); LNC – содержание азота в листьях ( $\text{мг/г}$ ); LCC – содержание углерода в листьях ( $\text{мг/г}$ ).

Эта модель также основана на PCA, но здесь она применяется к набору данных признаков, включающему физиологические и морфологические признаки. Модель основана на ординации морфологических и физиологических показателей растений методом главных компонент (PCA). Первоначально показатели трансформируются при помощи натурального логарифма или квадратного корня. Далее на основе линейных комбинаций вычисляется положение вида в первых двух осях PCA ординации (PCA1, PCA2). Затем полученные PCA координаты проецируются на заранее определенные оси, отражающие жизненные стратегии Грайма. Последним этапом является перевод полученных численных значений в буквенные, отображающие один из 19 первичных, вторичных или третичных типов стратегий. В качестве финальной стратегии выбирается та, Евклидово расстояние до которой от полученных C, S, R координат является минимальным [10–12].

Расчет CSR-стратегий по модели StrateFu (Pierce et al., 2017). Основан на использовании следующих признаков растений: LA – площадь листа ( $\text{мм}^2$ ); LFW – свежая масса листа (мг); LDW – сухая масса листа (мг); SLA – удельная площадь листа ( $\text{мм}^2/\text{мг}$ ); LDMC – содержание сухого вещества листа (%).

Глобальная калибровка инструмента CSR включала первоначальный многомер-

ный анализ (PCA) ключевых признаков листьев [13]. Данные LA были стандартизированы с использованием максимального значения, а затем преобразованы в квадратный корень. Данные LDMC были подвергнуты логит-преобразованию, а данные SLA были подвергнуты логарифмическому преобразованию. Преобразованные значения признаков регрессировали относительно значений оси PCA. Это приводило к получению трех коварирующих измерений: «измерение LA» на основе PCA2, «измерение LDMC» на основе положительной изменчивости вдоль PCA1 и «измерение SLA» на основе отрицательной изменчивости вдоль PCA1. Поскольку значения PCA могут быть как отрицательными, так и положительными, затем для каждого признака определялись минимальные (то есть самые отрицательные) значения вдоль осей PCA, которые использовались в качестве константы, добавляемой ко всем значениям каждого признака, чтобы перевести измерения признака в полностью положительное пространство. Для получения троичных координат (то есть трех координат для треугольного графика) была добавлена функция, которая суммировала три измерения и делила на 100, что позволяло определить пропорциональные вклады LA, LDMC и SLA для каждого вида. Таким образом, полученная треугольная ординация видов представляла собой «компромиссный треугольник», с которым можно было сравнивать целевые виды.

При сравнении этих моделей с использованием стандартного набора видов растений была показана четкая разница в назначении стратегии в этих трех моделях. Это расхождение обусловлено различиями в расчетах и выборе входных функциональных признаков между этими моделями [1–12, 14].

Для измерения функциональных признаков отбирают виды, доминирующие по надземной фитомассе в пределах исследуемого растительного сообщества. Доминирование определялось как совокупный вклад видов, составляющих приблизительно 70–80% общей биомассы, оцененной визуально или по данным количественного учета (Cornelissen et al. (2003)). Как правило, отбираются 10 хорошо развитых, не поврежденных, освещенных растений обычно в середине вегетационного сезона

(пик биомассы). Собирают молодые световые листья [15–19] или зрелые листья с середины стеблей как теневые, так и световые [10].

Классическая система Граймса [2–7] и ее количественные реализации [13] основаны на морфометрических и физиологических признаках. Эти показатели отражают адаптационные стратегии растений, однако не учитывают динамику освоения пространства фитомассой и по своей сути остаются статичными.

Актуальной задачей является разработка методов, позволяющих интерпретировать стратегию вида на основе экспериментальных кривых роста, устойчивых к масштабным и типологическим различиям. В данной работе предлагается метод интерпретации CSR-стратегий, основанный на анализе производных аппроксимирующей кривой зависимости покрытия от фитомассы. Такой подход позволяет извлекать стратегические индексы из формы кривой, независимо от абсолютных значений, и использовать их для классификации и визуализации.

Целью настоящего исследования являлась разработка нового способа определения CSR-стратегий доминантных растений посредством анализа кривой освоения пространства с применением четырехпараметрической модели Вейбулла, где фитомасса и проективное покрытие рассматриваются как интегральные функциональные показатели.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модельных объектов нами были выбраны сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria*), живучка ползучая (*Ajuga reptans*), кислица обыкновенная (*Oxalis acetosella*), седмичник европейский (*Trientalis europaea*) и ландыш майский (*Convallaria majalis*). Работа была выполнена в смешанном лесу в окрестностях г. Витебска, Республика Беларусь. Пробные площади размером 100–400 м<sup>2</sup> закладывали в фитоценозах с различными условиями произрастания растений.

В пределах пятен исследуемых видов на каждой пробной площади или ключевом участке закладывали 15–20 учетных площадок (УП) размером 48 × 35 см ( $S = 0,17 \text{ м}^2$ ), располагая их систематически вдоль линии, проходящей от одного

края пятна растений до другого через области от минимальной до максимальной плотности побегов растения. Для закладки УП использовали проволочную или деревянную рамку соответствующего размера. Затем делали фото растительного покрова с центром в рамке УП с высоты 0,4–0,5 м с помощью цифрового фотоаппарата или смартфона (размер изображения 2800 × 2000 пикселей, около 2,8 Мб). При необходимости перед получением фото в пределах УП предварительно удаляли другие виды (например, орляк, подрост древесных растений), перекрывающие исследуемый вид. Затем с УП срезали на уровне почвы все побеги исследуемого растения строго по контуру рамки. Срезанное сырье взвешивали в сыром виде на электронных весах с точностью до 0,01 г. В условиях лаборатории на цифровое изображение растительного покрова с помощью подпрограммы Grid программы Imagej (<http://rsbweb.nih.gov/ij>) накладывали сетку из точек в пределах рамки, ограничивающей площадку для срезки. Затем определяли проективное покрытие, как описано ранее [20–21].

### 1. Аппроксимация кривой покрытия

Как показали наши предыдущие исследования, функция Weibull является лучшей для аппроксимации зависимостей между биомассой и проективным покрытием [22–24].

Регрессия на основе функции Weibull позволяет аппроксимировать как линейные, так и нелинейные зависимости, что придает ей универсальный характер для использования как в прикладных, так и фундаментальных исследованиях [22–25].

Нелинейная зависимость между проективным покрытием и фитомассой растений представляет собой скорее закономерность, чем исключение, особенно в зрелых и высокоплотных растительных сообществах. В большинстве случаев данная зависимость не является строго линейной во всем диапазоне значений.

На ранних этапах формирования ценоза, когда растения еще не полностью закрыли поверхность почвы, наблюдается почти линейная зависимость между увеличением проективного покрытия и ростом фитомассы. Каждый новый побег

или листовой орган вносит пропорциональный вклад в общую биомассу. В этот период проективное покрытие является надежным индикатором количества фитомассы, поскольку свободное пространство между особями остается значительным.

При достижении проективного покрытия порядка 50–60% зависимость приобретает нелинейный характер. Дальнейший прирост биомассы обусловлен не столько увеличением площади покрытия, сколько уплотнением растительного полога, формированием вертикальной стратификации и ростом высоты растений.

По мере развития ценоза листья начинают перекрывать друг друга. Даже при достижении 100% проективного покрытия фитомасса продолжает возрастать за счет увеличения количества листьев и побегов в толще полога.

В зрелых экосистемах прирост биомассы происходит преимущественно в вертикальном направлении. Конкуренция за свет стимулирует удлинение стеблей и формирование верхних ярусов. При этом проективное покрытие остается близким к максимальному значению и перестает быть чувствительным индикатором дальнейшего увеличения фитомассы.

В результате одна и та же степень проективного покрытия может соответствовать различным значениям фитомассы. Для адекватного количественного описания динамики биомассы необходимы более сложные, нелинейные модели, учитывающие вертикальную структуру растительного полога, стратификацию ярусов и морфологические особенности видов.

Нами применялась 4-параметрическая функция Вейбулла:

$$p(m) = a - b \cdot \exp(-c \cdot m^d), \quad (1)$$

где  $(a, b, c, d)$  – параметры модели.

Оценка CSR-компонентов основана на расчете первой и второй производных функции  $p(m)$ .

### 2. Расчет производных

Первая производная:

$$\frac{dp}{dm} = bcd \cdot m^{d-1} \cdot \exp(-c \cdot m^d). \quad (2)$$

Относительная производная:

$$RAI(m) = \frac{1}{p(m)} \cdot \frac{dp}{dm} \quad (3)$$

Вторая производная:

$$\frac{d^2p}{dm^2} = bcd \cdot \exp(-c \cdot md) \cdot [(d-1) \cdot md - 2 - cd \cdot m^{2d-2}] \quad (4)$$

Точка перегиба:

$$m_{POI} = (1/cd)^{1/d}$$

### 3. Расчет стратегических индексов CSR

**Компонент С – конкурентоспособность:**

$$C_{raw} = MAI = \max\left(\frac{dp}{dm}\right), \quad (5)$$

где:

$$\frac{dp}{dm} = bcd \cdot m^{d-1} \cdot \exp(-c \cdot m^d) \quad (6)$$

**Компонент R – рудеральность:**

$$R_{raw} = RAI_{max} = \max\left(\frac{dp}{dm}\right), \quad (7)$$

где:

$$p(m) = a - b \cdot \exp(-c \cdot m^d), \quad (8)$$

$\left(\frac{dp}{dm}\right)$  – как выше (6).

**Компонент S – стрессоустойчивость:**

$$S_{raw} = \frac{100 - a}{100} \quad (9)$$

### 4. Нормировка:

$$CSR_{total} = C_{raw} + S_{raw} + R_{raw}, \quad (10)$$

$$C = \frac{C_{raw}}{CSR_{total}} \quad S = \frac{S_{raw}}{CSR_{total}} \quad R = \frac{R_{raw}}{CSR_{total}} \quad (11)$$

После расчета значений С, S и R выполнялась проверка их суммы: она должна составлять 1 (или 100 %), что соответствует полной стратегии вида.

Терндиаграммы получали, используя пакет Ternplot Matlab (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/2299-alchemyst-ternplot>) (рисунок 1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по определению CSR-стратегий на основе анализа кривой освоения пространства доминирующими видами растений на примере ландыша майского представлены графически на рисунке 2.

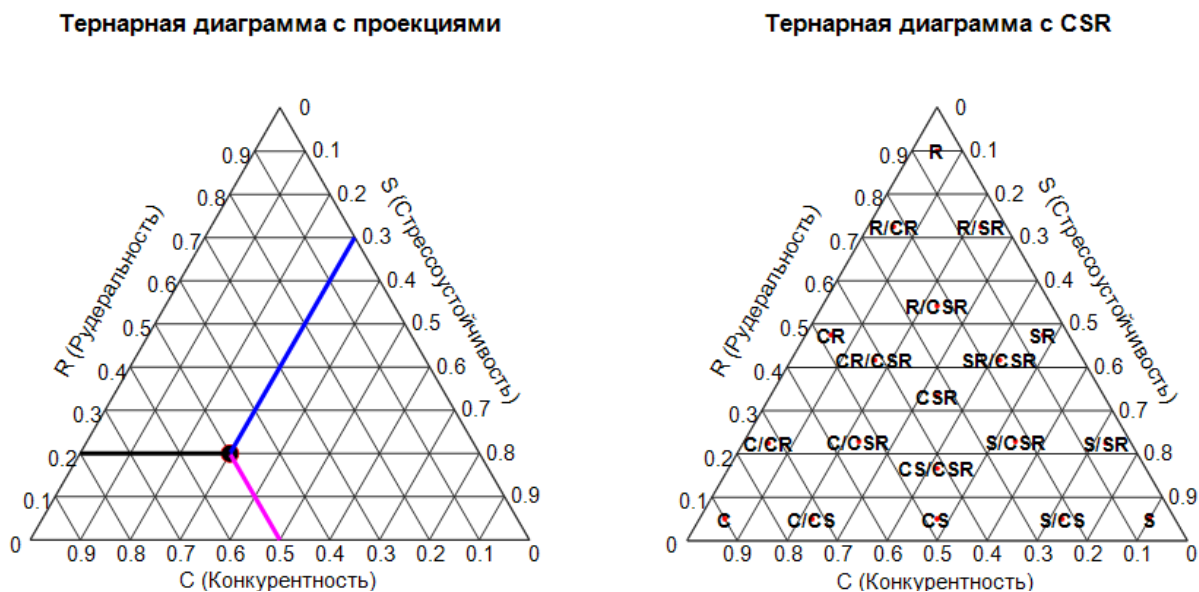


Рисунок 1. – Терндиаграмма точки (вид растения) с проекцией координат на оси (слева) и центроидов CSR-стратегий (справа)

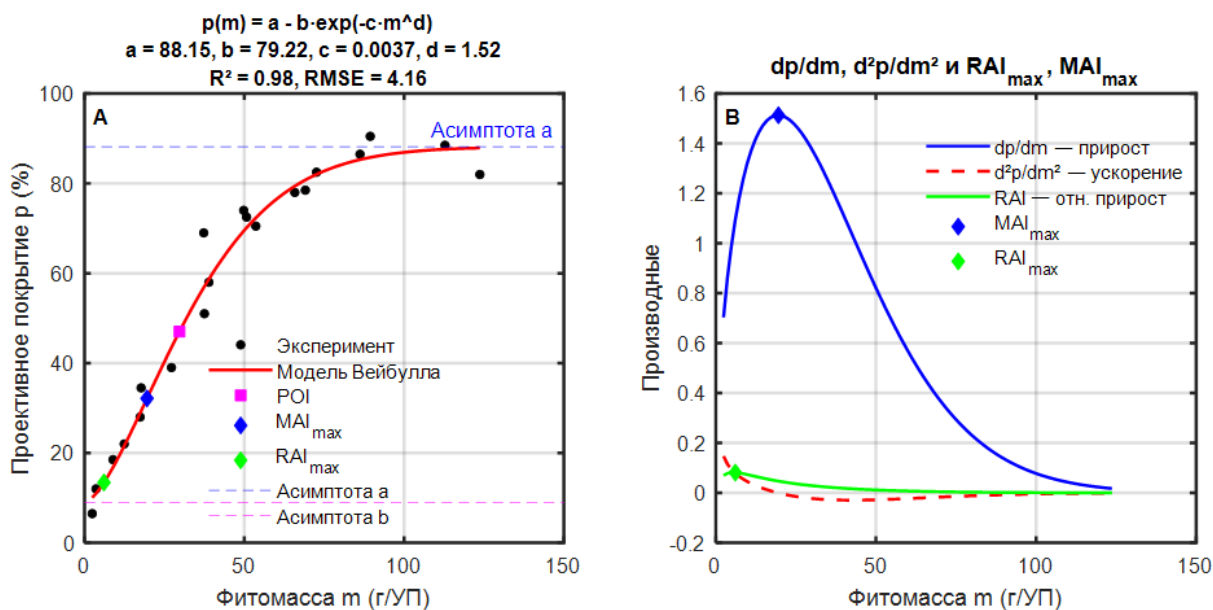


Рисунок 2. – Аппроксимация зависимости проективного покрытия *Convallaria majalis* от фитомассы моделью Вейбулла

Модель Вейбулла (формула 1) описывает зависимость проективного покрытия ( $p$ ) от фитомассы ( $m$ ) и, в контексте нашего исследования, отражает динамику пространственного развития растительного покрова – кривую освоения территории. Каждый параметр модели, а также ее производные, имеют четкую биологическую интерпретацию и несут специфическую функциональную нагрузку.

#### Параметры модели Вейбулла:

$a$  – верхняя асимптота. Максимально достижимое проективное покрытие при насыщении фитомассой. Отражает потенциал сообщества по плотности и сомкнутости, определяется жизненной формой, стратегией роста и условиями среды.

$b$  – масштаб. Разница между начальным и максимальным покрытием. Характеризует исходную разреженность и потенциал прироста. Чем выше значение  $b$ , тем более открытой является структура на ранних стадиях развития.

$c$  – скорость. Темп прироста покрытия при увеличении фитомассы. Отражает реакцию ценопопуляции на рост биомассы: быстрое закрытие пространства либо постепенное заполнение. Указывает на фитомассу, при которой происходит переход. Зависит от конкурентоспособности, морфологии и темпов роста.

$d$  – форма. Кривизна зависимости

(крутизна кривой). При  $d > 1$  наблюдается задержка покрытия на ранних стадиях, при  $d < 1$  – быстрый старт. Отражает стратегию роста: экспансивную либо консервативную.

#### Показатели динамики покрытия в модели Вейбулла

**MAI** – максимальный абсолютный прирост ( $dp/dm$ ). Отражает пик прироста покрытия на единицу прироста фитомассы. Биологически соответствует фазе активного роста, когда растения максимально эффективно используют биомассу для освоения пространства. Связан с оптимальными условиями среды, высокой пластичностью и экспансивной стратегией. Является индикатором эффективности использования биомассы для пространственного захвата.

**RAI** – максимальный относительный прирост ( $dp/dm / p$ ). Характеризует скорость увеличения покрытия относительно уже достигнутого уровня. Высокие значения типичны для ранних стадий онтогенеза или сукцессии, когда небольшой прирост биомассы дает значительный прирост покрытия. Отражает конкурентоспособность и способность к колонизации.

**POI** – точка перегиба (максимум  $d^2p/dm^2$ ). Соответствует моменту перехода от ускоренного к замедленному приросту покрытия. Биологически отражает смену фаз роста – от экспансии к стабилизации,

начало конкуренции за ресурсы и формирование зрелой структуры сообщества.

$d^2p/dm^2$  – ускорение прироста. Показывает изменение скорости прироста покрытия. Точка перегиба соответствует переходу от ускоренного к замедленному росту – ключевой этап онтогенеза или сукцессии.

$dp/dm / p$  – относительный прирост (RAI). Характеризует темп прироста покрытия относительно текущего состояния. Высокие значения свидетельствуют об активной экспансии, низкие – о стабилизации.

$S = (100 - a) / 100$ , где  $a$  – асимптота покрытия. Это мера «недостигнутого потенциала». Высокое значение  $S$  указывает, что даже при бесконечном увеличении биомассы вид не может достичь 100% покрытия (высокая асимптота  $a$  означает низкий  $S$ ). Это отражает инвестиции в выживание, а не в максимальный рост – укрепление тканей, защиту от травоядных, устойчивость к стрессу. Это прямая характеристика  $S$ -стратегии (стресс-толерантной).

Текущая интерпретация CSR-компонентов на основе параметров модели Вейбулла дает результаты, которые не всегда совпадают с классическими представлениями о стратегиях по Граймсу (рисунок 3, таблица 1). Причины могут

заключаться как в методике отбора растительного материала, выборе функциональных признаков, так и в особенностях алгоритма, применённого для расчетов CSR-стратегий.

Использованная в нашей работе модель основана на анализе формы кривой освоения пространства растительными видами с применением четырехпараметрической аппроксимации функцией Вейбулла. На наш взгляд, проективное покрытие и фитомасса выступают интегральными характеристиками, которые аккумулируют большинство функциональных признаков, учитываемых в ранее предложенных моделях.

Подход, основанный на функциональных признаках листа (Pearse et al., 2017), представляет собой косвенный метод анализа экологических стратегий растений, исходящий из предпосылки «форма определяет функцию». Данный метод протоколирован и стандартизирован (например, в рамках инициативы GLOPNET), что обеспечивает возможность массового сбора данных и оперирования тремя ключевыми функциональными признаками.

– LA (Leaf Area, площадь листа) – индикатор ресурсного захвата. Крупные листья отражают стратегию быстрого роста

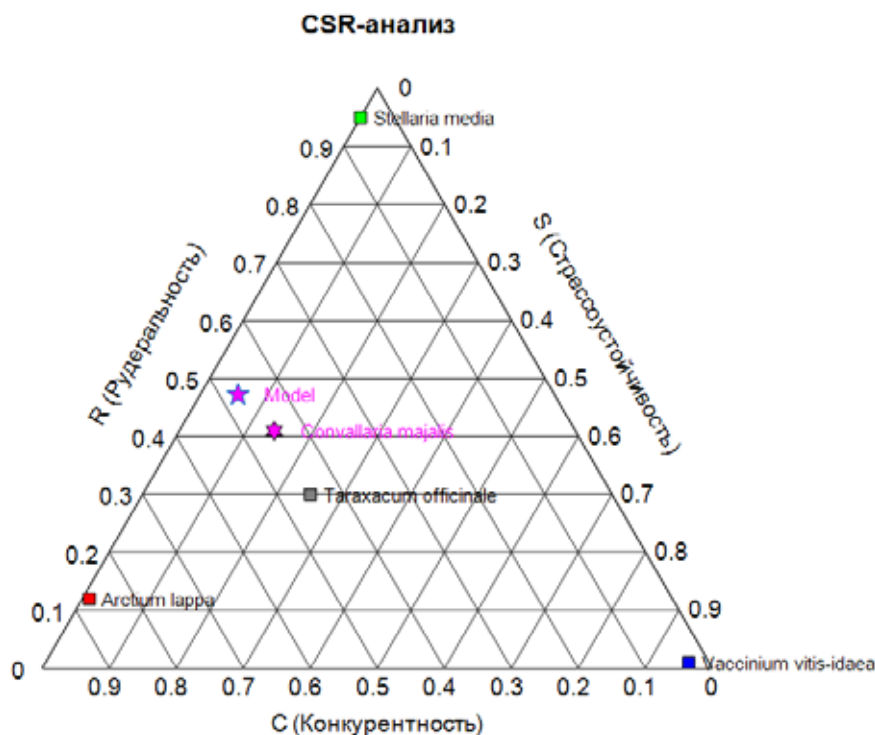


Рисунок 3. – Тернарная диаграмма распределения стратегий (C–S–R) *Convallaria majalis* (Model) в сравнении с референтными видами глобальной базы данных [13]

Таблица 1. – CSR-стратегии доминирующих видов сообществ, определенных предложенным алгоритмом (C\_model, S\_model, R\_model) и референтным Pearse et al., 2017 (C\_ref, S\_ref, R\_ref)

Species	C_model	S_model	R_model	C_ref	S_ref	R_ref	D
Orthilia secunda	0,50	0,00	0,50	0,14	0,61	0,25	0,75
Melilotus officinalis	0,50	0,00	0,50	0,35	0,35	0,30	0,43
Hypericum perforatum	0,50	0,00	0,50	0,08	0,22	0,70	0,51
Tussilago farfara	0,47	0,06	0,47	0,92	0,01	0,07	0,60
Fragaria viridis	0,40	0,20	0,40	0,23	0,57	0,20	0,46
Ajuga reptans	0,39	0,21	0,39	0,24	0,17	0,59	0,26
Oxalis acetosella	0,43	0,15	0,43	0,22	0,00	0,78	0,43
Taraxacum officinale	0,37	0,27	0,37	0,92	0,01	0,07	0,68
Aegopodium podagraria	0,48	0,04	0,48	0,65	0,14	0,21	0,33
Chelidonium majus	0,50	0,00	0,50	0,49	0,18	0,33	0,25
Themus serpyllum	0,36	0,28	0,36	0,00	0,96	0,04	0,84
Polygonum aviculare	0,47	0,07	0,47	0,15	0,30	0,55	0,40
Trientalis europaea	0,48	0,04	0,48	0,11	0,34	0,56	0,48
Plantago major	0,50	0,00	0,50	0,41	0,16	0,44	0,20
Convallaria majalis	0,47	0,06	0,47	0,45	0,14	0,41	0,11

Примечание: D – Евклидово расстояние.

в благоприятных условиях (С-стратегия), тогда как мелкие листья уменьшают площадь транспирации и свидетельствуют либо о вложениях в стресс-толерантность (S-стратегия), либо о быстром обороте биомассы (R-стратегия).

– SLA (Specific Leaf Area, удельная площадь листа) – центральный показатель «экономики растения». Высокие значения SLA (тонкие, «дешевые» листья) соответствуют стратегиям быстрой окупаемости инвестиций, характерным для R- и С-стратегий. Низкие значения SLA (плотные, «дорогие» листья) отражают стратегию консервации ресурсов и долгосрочной устойчивости, присущую S-стратегии.

– LDMC (Leaf Dry Matter Content, содержание сухой массы листа) – тесно коррелирует со SLA. Высокие значения LDMC указывают на плотные, механически защищенные листья, что является маркером S-стратегии.

Преимущества метода заключаются в возможности глобального сравнения растительных сообществ, относительной оперативности сбора данных для большого числа видов и прямой связи стратегий с конкретными морфофизиологическими адаптациями.

Ограничения метода связаны с его косвенным характером: он фиксирует потенциальные стратегии, но не их фактическую реализацию в конкретных условиях ценоза. Так, растение может обладать

признаками С-стратегии, но находиться в угнетенном состоянии вследствие конкуренции или дефицита ресурсов. Дополнительным источником расхождений является усреднение: часто используются средние значения признаков по виду из глобальных баз данных (например, TRY Plant Trait Database), которые не отражают локальную специфику и фенотипическую пластичность.

В отличие от этого, предлагаемый нами метод основан на анализе кривой зависимости проективного покрытия от фитомассы с использованием функции Вейбулла. Он не опирается на прямое измерение морфологических или физиологических признаков, а фиксирует фактическое поведение популяции в конкретном сообществе. Кривая «покрытие–фитомасса» интегрирует влияние множества признаков (плотность тканей, размер листьев, архитектура побегов) на конкурентоспособность и выживаемость вида, что снижает зависимость анализа от выбора отдельных измеряемых характеристик.

Ключевое различие между алгоритмом Pearse et al. (2017) и нашим подходом заключается в том, что они измеряют разные аспекты экологической стратегии.

Метод Pearse et al. (2017) основан на функциональных признаках листа (LA, SLA, LDMC) и отражает врожденный потенциал вида, то есть анатомически закрепленную способность к использованию

ресурсов («экономика листа»). Этот подход статичен (фиксирует относительно стабильные анатомические особенности) и глобален (калиброван на основе международных баз данных признаков, что позволяет сравнивать виды из различных биомов).

Наш алгоритм, напротив, основан на кривой роста (зависимость проективного покрытия от фитомассы) и отражает реализованную стратегию (performance), то есть фактическое поведение вида в конкретных условиях. Этот подход динамичен (учитывает скорость роста – MAI, RAI, пределы роста – асимптоту) и контекстуален (чувствителен к условиям среды – свет, влажность, питание – и к онтогенетическому состоянию растений в момент наблюдения).

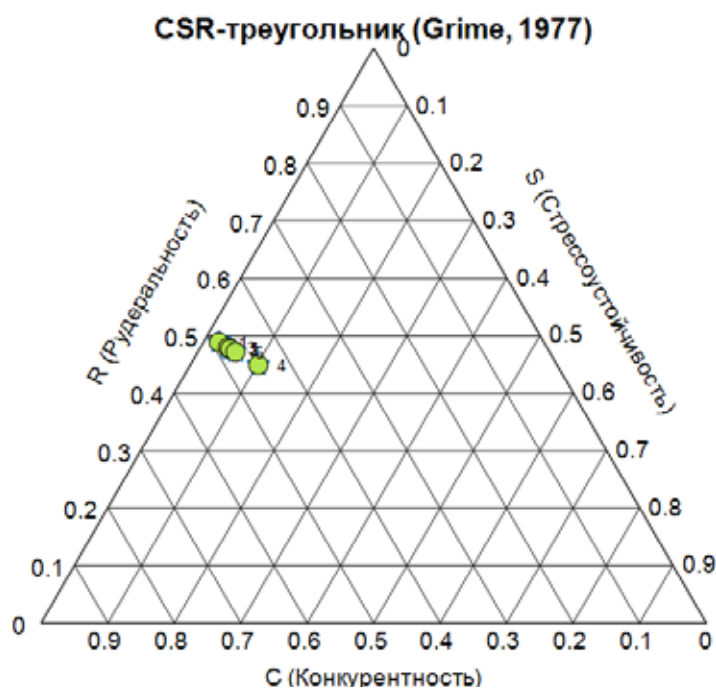
Таким образом, наш метод связывает функциональные признаки, формирующие потенциал, с реализованным поведением (performance). Разница между значениями CSR-стратегий, полученными по алгоритму Pearse et al. (2017), и результатами нашего анализа может служить прямым

количественным показателем фенотипической пластичности вида в ответ на конкретные условия. Это позволяет ответить на вопрос: «Насколько сильно данный вид вынужден отклоняться от своей врожденной стратегии в данных условиях?»

Кроме того, метод интегрирует архитектурные и аллокационные стратегии, которые не охватываются исключительно листовыми признаками. Эффективность конверсии фитомассы в проективное покрытие выступает интегральным показателем способности растения к пространственному доминированию.

Для оценки стабильности получаемых по нашей методике CSR-стратегий нами были рассчитаны для *Convallaria majalis*, произрастающего в различных местообитаниях. Полученные результаты представлены графически на рисунке 4.

Как можно видеть из рисунка 4, CSR-стратегии различных ценопопуляций ландыша майского образуют довольно компактную группу, что указывает на относительную стабильность CSR-стратегии для данного вида (CR).



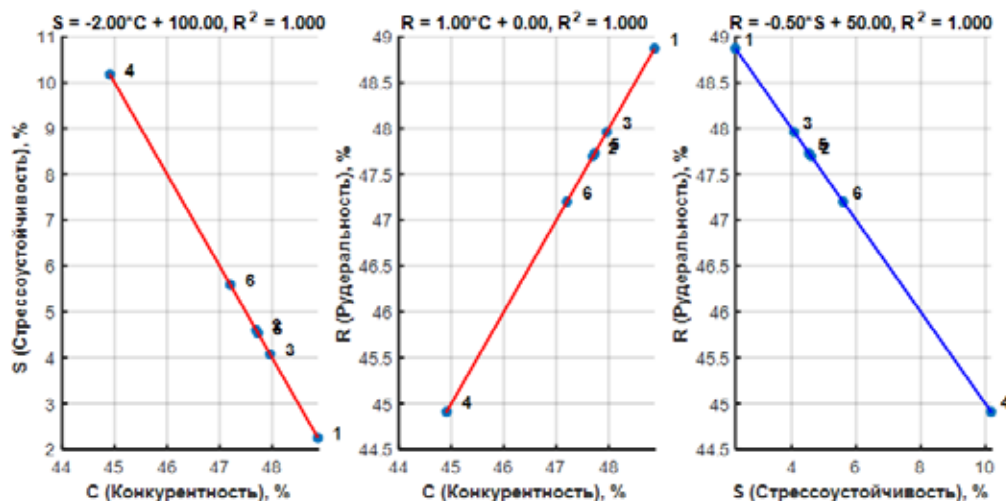
Фитоценозы: 1 – Березняк ландышевый вейниково-ортилиевый (А), 2 – Сосняк злаково-ландышевый (В), 3 – Сосняк ландышевый папоротниково-горичниковый (С), 4 – Сосняк с примесью дуба разнотравный (D), 5 – Ельник ландышево-кисличный (Е), 6 – Сосняк ландышево-кисличный (F)

Рисунок 4. – Тернарная диаграмма распределения стратегий (C–S–R) *Convallaria majalis* различных фитоценозов

При построении линейных зависимостей  $S \sim C$ ,  $R \sim C$  и  $R \sim S$  для различных фитоценозов с участием ландыша выявлена выраженная ( $R^2 = 1$ ) линейная связь (рисунок 5).

Увеличение  $C$  (конкурентность) сопровождается линейным ростом  $R$  (руде-

ральность). Линейная тенденция указывает на то, что сообщества с ландышем группируются вдоль узкой «оси компромисса» между конкурентностью и рудеральностью, в то время как стрессоустойчивость выступает в качестве балансирующего фактора.



Фитоценозы: 1 – Березняк ландышевый вейниково-ортилиевый (А), 2 – Сосняк злаково-ландышевый (В), 3 – Сосняк ландышевый папоротниково-горчичниковый (С), 4 – Сосняк с примесью дуба разнотравный (D), 5 – Ельник ландышево-кисличный (Е), 6 – Сосняк ландышево-кисличный (F)

Рисунок 5. – Парные зависимости стратегий (C–S–R) *Convallaria majalis* различных фитоценозов

Сравнение продуктивности ландыша в разных фитоценозах (по величине асимптоты) в контексте CSR-стратегий показало, что максимальная продуктивность наблюдается в березняке ландышево-вейниково-ортилиевом (А), а минимальная – в сосняке с примесью дуба разнотравном (D). Продуктивность демонстрирует обратную зависимость от  $S$  (стрессоустойчивости) и прямую – от  $C$  (конкурентности).

Учитывая положительное влияние стрессовых факторов на синтез вторичных метаболитов [26–32], можно предположить, что максимальное накопление биологически активных веществ у ландыша майского будет происходить в сосняке с примесью дуба разнотравном, а минимальное – в березняке ландышево-вейниково-ортилиевом. Подобные исследования представляют перспективное направление для дальнейших работ.

Прогноз прогресса (улучшения состояния) или регресса (деградации) ценопопуляции может осуществляться на основе межгодового сравнения ключевых пара-

метров, полученных в одинаковый период вегетации.

Форма кривой отражает стратегию вида:

- крутая кривая с быстрым выходом на асимптоту (а) при высоком значении параметра с характерна для R-стратегов или ранних стадий роста;

- пологая кривая, растянутая по оси  $m$  при низком  $c$ , типична для S-стратегов.

Пик RAI (рудеральность) всегда наблюдается при низкой биомассе и соответствует этапу «горизонтального развертывания». Пик MAI (конкуренция) возникает при более высокой биомассе, отражая переход к «вертикальной борьбе за свет».

Критерием прогресса ценопопуляции является устойчивый рост параметра  $a$  и смещение точки CSR-стратегий в сторону угла  $C$  за период наблюдения. Критерием регресса, напротив, служит устойчивое снижение  $a$  и смещение точки CSR-стратегий в сторону угла  $S$ .

Таким образом, межгодовое сравнение положения точек на CSR-треугольнике по-

зволяет прогнозировать изменения в сообществе. Например, если в течение пяти лет ценопопуляция последовательно смещается из зоны C–R в зону C–S, это свидетельствует о постепенном усилении стрессовых факторов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методология, основанная на четырехпараметрической модели Вейбулла и концепции CSR, представляет собой довольно эффективный количественный инструмент для функциональной оценки ценопопуляций. Она позволяет не только выявлять текущую жизненную стратегию популяции (C, S, R) на основе морфологических и физиологических параметров, но и объективно отслеживать траекторию ее развития – прогресс или регресс – в многолетнем мониторинге.

Использование производных аппроксимирующей кривой зависимости покрытия от фитомассы обеспечивает возможность интерпретации стратегических индексов независимо от абсолютных значений признаков. Такой подход делает анализ более универсальным и устойчивым к масштабным и типологическим различиям, что особенно важно при сравнении различных фитоценозов и экосистем.

Форма кривой освоения пространства, пики MAI и RAI, а также положение точек на CSR-треугольнике позволяют не только классифицировать стратегии видов, но и прогнозировать изменения в структуре сообществ. Например, смещение ценопопуляции из зоны C–R в зону C–S свидетельствует о постепенном усилении стрессовых факторов и переходе к более консервативным стратегиям. Таким образом, методика открывает новые возможности для анализа сукцессионных процессов, выявления тенденций в динамике растительных сообществ и оценки их устойчивости.

Практическая значимость подхода заключается в его применимости для прикладной экологии, инвентаризации биологических ресурсов, мониторинга биоразнообразия и прогнозирования сукцессионных изменений. Он может быть использован как для фундаментальных исследований экосистемных стратегий, так и для решения задач природопользования, включая оценку продуктивности, устойчивости и потенциала накопления биологи-

чески активных веществ у доминантных видов.

В целом предложенная методология формирует основу для интеграции морфофизиологических данных и динамических моделей роста, обеспечивая более глубокое понимание стратегий растений и их роли в формировании структуры и функционирования сообществ.

### SUMMARY

G. N. Buzuk, E. V. Rudenko,  
N. A. Kuzmicheva

#### ANALYSIS OF THE SPACE LEARNING CURVE BY DOMINANT PLANTS: A NEW APPROACH TO INTERPRETING CSR STRATEGIES

This study proposes a methodology for the functional assessment of plant populations based on the four-parameter Weibull model and Grime's CSR strategy concept. The approach makes it possible to interpret species life strategies (C – competitiveness, S – stress tolerance, R – ruderality) based on the analysis of the space learning curve where biomass and projected cover are considered integral indicators. The use of derivatives by the approximating curve (MAI, RAI, POI) enables detection of strategic indices independent of absolute characteristic values and allows forecasting of plant population progression or regression in long-term monitoring. The methodology opens new opportunities for the classification and visualization of strategies, analysis of successional processes, and assessment of plant community stability rating. Its practical significance lies in the approach application to applied ecology, biological resource inventory, and biodiversity dynamics forecasting.

Keywords: CSR strategies, Weibull model, plant population, biomass, projected cover, MAI, RAI, POI, succession, functional ecology, biodiversity monitoring.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Раменский, Л. Г. О принципиальных установках, основных понятиях и терминах производственной типологии земель, геоботаники и экологии / Л. Г. Раменский // Советская ботаника. – 1935. – № 4. – С. 25–42.
2. Grime, J. P. Plant strategies and vegetation processes / J. P. Grime. – Chichester [et al.] : Wiley and Sons, 1979. – 222 p.
3. Grime, J. P. Evidence for the existence of three primary strategies in plants and its relevance

- to ecological and evolutionary theory / J. P. Grime // *American Naturalist*. – 1977. – Vol. 111, N 982. – P. 1169–1194.
4. Grime, J. P. *Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties* / J. P. Grime. – 2nd ed. – Chichester : John Wiley and Sons, 2001. – 417 p.
5. Grime, J. P. *The Evolutionary Strategies that Shape Ecosystems* / J. P. Grime, S. Pierce. – Chichester : John Wiley and Sons, 2012. – 240 p.
6. Grime, J. P. The CSR model of primary plant strategies – origins, implications and tests / J. P. Grime // *Plant evolutionary biology* / ed.: L. D. Gottlieb, S. K. Jain. – Dordrecht : Springer Dordrecht, 1988. – P. 371–393.
7. Grime, J. P. *Comparative plant ecology: a functional approach to common British species* / J. P. Grime, J. G. Hodgson, R. Hunt. – [S. l.] : Springer, 2014. – 742 p.
8. Бузук, Г. Н. CSR стратегии сосновых лесов: количественный анализ и индекс специализации / Г. Н. Бузук // *Вестник фармации*. – 2025. – № 3. – С. 24–32. – DOI: 10.52540/2074-9457.2025.3.24.
9. Allocating C-S-R plant functional types: a soft approach to a hard problem / J. G. Hodgson, P. J. Wilson, R. Hunt [et al.] // *Oikos*. – 1999. – Vol. 85, N 2. – P. 282–294.
10. Patterns of allocation CSR plant functional types in Northern Europe / A. B. Novakovskiy, S. P. Maslova, I. V. Dalke, Y. A. Dubrovskiy // *International journal of ecology*. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 1323614. – DOI: 10.1155/2016/1323614.
11. Plant CSR types in the north: comparing the morphological and morpho-physiological approaches / A. B. Novakovskiy, Y. A. Dubrovskiy, I. V. Dalke, S. P. Maslova // *Physiology and molecular biology of plants*. – 2021. – Vol. 27, N 4. – P. 665–673. – DOI: 10.1007/s12298-021-00973-9.
12. Изменения функционального статуса растительных сообществ вдоль высотного градиента на Северном и Приполярном Урале / А. Б. Новаковский, Ю. А. Дубровский, Е. Е. Кулюгина, С. В. Дёгтева // *Теоретическая и прикладная экология*. – 2023. – № 3. – С. 160–170. – DOI: 10.25750/1995-4301-2023-3-160-170.
13. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes world-wide / S. Pierce, D. Negreiros, B. E. L. Cerabolini [et al.] // *Functional ecology*. – 2017. – Vol. 31, N 2. – P. 444–457. – DOI: 10.1111/1365-2435.12722.
14. CSR Calculator: An R package and Shiny application for assigning plant ecological strategies using trait data / T. Gaskin, B. Crick, A. P. Cavanagh [et al.] // *bioRxiv* : the preprint server for biology. – 2025. – URL: <https://doi.org/10.1101/2025.06.06.658218> (date of access: 12.12.2025).
15. Is leaf dry matter content a better predictor of soil fertility than specific leaf area? / J. G. Hodgson, G. Montserrat-Martí, M. Charles [et al.] // *Annals of botany*. – 2011. – Vol. 108, N 7. – P. 1337–1345. – DOI: 10.1093/aob/mcr225.
16. A new practical tool for deriving a functional signature for herbaceous vegetation / R. Hunt, J. G. Hodgson, K. Thompson [et al.] // *Applied vegetation science*. – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 163–170. – DOI: 10.1111/j.1654-109X.2004.tb00607.x.
17. A handbook of protocols for standardised and easy measurement of plant functional traits worldwide / J. H. C. Cornelissen, S. Lavorel, E. Garnier [et al.] // *Australian journal of Botany*. – 2003. – Vol. 51, N 4. – P. 335–380. – DOI: 10.1071/BT02124.
18. Corrigendum to: New handbook for standardised measurement of plant functional traits worldwide / N. Perez-Harguindeguy, S. Diaz, E. Garnier [et al.] // *Australian journal of botany*. – 2016. – Vol. 64, N 8. – P. 715–716. – DOI: [https://doi.org/10.1071/BT12225\\_CO](https://doi.org/10.1071/BT12225_CO).
19. A standardized protocol for the determination of specific leaf area and leaf dry matter content / E. Garnier, B. Shipley, C. Roumet, G. Laurent // *Functional ecology*. – 2001. – Vol. 15, N 5. – P. 688–695. – DOI: 10.1046/j.0269-8463.2001.00563.x.
20. Бузук, Г. Н. Определение проективного покрытия и урожайности при использовании фото точек (photo point method) / Г. Н. Бузук // *Вестник фармации*. – 2013. – № 3. – С. 74–80.
21. Бузук, Г. Н. Методы учета проективного покрытия растений: сравнительная оценка с использованием фотоплощадок / Г. Н. Бузук, О. В. Созинов // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 1644–1649.
22. Бузук, Г. Н. Применение функций роста и асимптотических функций при определении проективного покрытия и урожайности лекарственных растений / Г. Н. Бузук // *Вестник фармации*. – 2014. – № 1. – С. 59–67.
23. Кузьмичева, Н. А. Линейные и нелинейные связи урожайности и проективного покрытия лекарственных растений / Н. А. Кузьмичева, Г. Н. Бузук, Е. В. Ломако // *Вестник фармации*. – 2015. – № 1. – С. 24–28.
24. Руденко, Е. В. Определение качества аппроксимации зависимостей урожайности и проективного покрытия ландыша майского с помощью функции Weibull и аллометрической / Е. В. Руденко, Г. Н. Бузук, Н. А. Кузьмичева // *Вестник фармации*. – 2017. – № 1. – С. 41–47.
25. Mahanta, D. J. Parameter Estimation of Weibull Growth Models in Forestry / D. J. Mahanta, M. Borah // *International Journal of Mathematics Trends and Technology*. – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 157–163. – DOI: 10.14445/22315373/IJMTT-V8P521.
26. Winkel-Shirley, B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress / B. Winkel-Shirley //

Current opinion in plant biology. – 2002. – Vol. 5, N 3. – P. 218–223. – DOI: 10.1016/s1369-5266(02)00256-x.

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

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

29. Role of plant secondary metabolites in defence and transcriptional regulation in response to biotic stress / Anjali, S. Kumar, T. Korra [et al.] // Plant stress. – 2023. – Vol. 8. – Art. 100154. – DOI: 10.1016/j.stress.2023.100154.

30. Plant secondary metabolites – Central regulators against abiotic and biotic stresses / A. Khan, F. Kanwal, S. Ullah [et al.] // Metabolites. – 2025. – Vol. 15, N 4. – Art. 276. – DOI: 10.3390/metabo15040276.

31. Li, C. Recent Advancements in Biotic and Abiotic Stress Responses and Regulation Mechanism in Horticultural Plants / C. Li, Y. Wu // Horticulturae. – 2025. – Vol. 11, N 4. – Art. 408. – DOI: 10.3390/horticulturae11040408.

32. Głuchowska, A. Unlocking Plant Resilience: Metabolomic Insights into Abiotic Stress Tolerance in Crops / A. Głuchowska, B. Zieniuk, M. Pawełkowicz // Metabolites. – 2025. – Vol. 15, N 6. – Art. 384. – DOI: 10.3390/metabo15060384.

## REFERENCES

1. Ramenskii LG. On the fundamental principles, basic concepts and terms of industrial land typology, geobotany and ecology. Sovetskaya botanika. 1935;(4):25–42. (In Russ.)

2. Grime JP. Plant strategies and vegetation processes. Chichester, UK: Wiley and Sons; 1979. 222 p

3. Grime JP. Evidence for the existence of three primary strategies in plants and its relevance to ecological and evolutionary theory. American Naturalist. 1977;111(982):1169–94

4. Grime JP. Plant Strategies, Vegetation Processes, and Ecosystem Properties. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley and Sons; 2001. 417 p

5. Grime JP, Pierce S. The Evolutionary Strategies that Shape Ecosystems. Chichester, UK: John Wiley and Sons; 2012. 240 p

6. Grime JP. The CSR model of primary plant strategies – origins, implications and tests. In: Gottlieb LD, Jain SK, editors. Plant evolutionary biology. Dordrecht, Netherlands: Springer Dordrecht; 1988. p. 371–93

7. Grime JP, Hodgson JG, Hunt R. Compar-

ative plant ecology: a functional approach to common British species. [place unknown]: Springer; 2014. 742 p

8. Buzuk GN. CSR strategies of pine forests: quantitative analysis and specialization index. Vestnik farmatsii. 2025;(3):24–32. doi: 10.52540/2074-9457.2025.3.24. (In Russ.)

9. Hodgson JG, Wilson PJ, Hunt R, Grime JP, Thompson K. Allocating C-S-R plant functional types: a soft approach to a hard problem. Oikos. 1999;85(2):282–94

10. Novakovskiy AB, Maslova SP, Dalke IV, Dubrovskiy YA. Patterns of allocation CSR plant functional types in Northern Europe. International Journal of Ecology. 2016;2016(Art 1323614). doi: 10.1155/2016/1323614

11. Novakovskiy AB, Dubrovskiy YA, Dalke IV, Maslova SP. Plant CSR types in the north: comparing the morphological and morpho-physiological approaches. Physiol Mol Biol Plants. 2021;27(4):665–73. doi: 10.1007/s12298-021-00973-9

12. Novakovskii AB, Dubrovskii IuA, Kuliugina EE, Degteva SV. Changes in the functional status of plant communities along the altitudinal gradient in the Northern and Subpolar Urals. Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya. 2023;(3):160–70. doi: 10.25750/1995-4301-2023-3-160-170. (In Russ.)

13. Pierce S, Negreiros D, Cerabolini BEL, Kattge J, Diaz S, Kleyer M, et al. A global method for calculating plant CSR ecological strategies applied across biomes world-wide. Funct Ecol. 2017;31(2):444–57. doi: 10.1111/1365-2435.12722

14. Gaskin T, Crick B, Cavanagh AP, Huber K, Nikoloski Z, Ferguson JN. CSR Calculator: An R package and Shiny application for assigning plant ecological strategies using trait data. bioRxiv: the preprint server for biology. 2025. URL: <https://doi.org/10.1101/2025.06.06.658218> (date of access: 12.12.2025)

15. Hodgson JG, Monserrat-Martí G, Charles M, Jones G, Wilson P, Shipley B, et al. Is leaf dry matter content a better predictor of soil fertility than specific leaf area? Ann Bot. 2011;108(7):1337–45. doi: 10.1093/aob/mcr225

16. Hunt R, J. Hodgson G, Thompson K, Bunker P, Dunnett NP, Askew AP. A new practical tool for deriving a functional signature for herbaceous vegetation. Appl Veg Sci. 2004;7(2):163–70. doi: 10.1111/j.1654-109X.2004.tb00607.x

17. Cornelissen JHC, Lavorel S, Garnier E, Diaz S, Buchmann N, Gurvich DE, et al. A handbook of protocols for standardised and easy measurement of plant functional traits worldwide. Aust J Bot. 2003;51(4):335–80. doi: 10.1071/BT02124

18. Perez-Harguindeguy N, Diaz S, Garnier E, Lavorel S, Poorter H, Jaureguiberry P, et al. Corrigendum to: New handbook for standardised

measurement of plant functional traits worldwide. *Aust J Bot.* 2016;64(8):715–6. doi: <https://doi.org/10.1071/BT12225> CO

19. Garnier E, Shipley B, Roumet C, Laurent G. A standardized protocol for the determination of specific leaf area and leaf dry matter content. *Funct Ecol.* 2001;15(5):688–95. doi: 10.1046/j.0269-8463.2001.00563.x

20. Buzuk GN. Determination of projective cover and yield using photo point method. *Vestnik farmatsii.* 2013;(3):74–80. (In Russ.)

21. Buzuk GN, Sozinov OV. Methods for accounting for the projective cover of plants: a comparative assessment using photo plots. *Izvestiia Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk.* 2014;16(5):1644–9. (In Russ.)

22. Buzuk GN. Application of growth functions and asymptotic functions in determining the projective cover and yield of medicinal plants. *Vestnik farmatsii.* 2014;(1):59–67. (In Russ.)

23. Kuz'micheva NA, Buzuk GN, Lomako EV. Linear and nonlinear relationships between yield and projective cover of medicinal plants. *Vestnik farmatsii.* 2015;(1):24–8. (In Russ.)

24. Rudenko EV, Buzuk GN, Kuz'micheva NA. Determining the quality of approximation of the dependencies of yield and projective cover of lily of the valley using the Weibull function and allometric. *Vestnik farmatsii.* 2017;(1):41–7. (In Russ.)

25. Mahanta DJ, Borah M. Parameter Estimation of Weibull Growth Models in Forestry. *International Journal of Mathematics Trends and Technology.* 2014;8(2):157–63. doi: 10.14445/22315373/IJMTT-V8P521

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

27. Bhattacharyya P, Ghosh A. Medicinal

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

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

29. Anjali, Kumar S, Korra T, Thakur R, Arutselvan R, Kashyap AS, et al. Role of plant secondary metabolites in defence and transcriptional regulation in response to biotic stress. *Plant stress.* 2023;8(Art 100154). doi: 10.1016/j.stress.2023.100154

30. Khan A, Kanwal F, Ullah S, Fahad M, Tariq L, Altaf MT, et al. Plant secondary metabolites – Central regulators against abiotic and biotic stresses. *Metabolites.* 2025;15(4 Art 276). doi: 10.3390/metabo15040276

31. Li C, Wu Y. Recent Advancements in Biotic and Abiotic Stress Responses and Regulation Mechanism in Horticultural Plants. *Horticulturae.* 2025;11(4 Art 408). doi: 10.3390/horticulturae11040408

32. Głuchowska A, Zieniuk B, Pawełkowicz M. Unlocking Plant Resilience: Metabolomic Insights into Abiotic Stress Tolerance in Crops. *Metabolites.* 2025;15(6 Art 384). doi: 10.3390/metabo15060384

**Адрес для корреспонденции:**

г. Витебск, Республика Беларусь,

тел. +375-29-715-08-38,

e-mail: [buzukg@mail.ru](mailto:buzukg@mail.ru),

профессор, доктор фармацевтических наук,

Бузук Г. Н.

Поступила 12.12.2025 г.

УДК: 615.322

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.33>

**А. А. Осипова, А. А. Погочкая**

**ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЛТЕЯ АРМЯНСКОГО  
(*ALTHAEA ARMENIACA* TEN.) КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА  
ПОЛИСАХАРИДОВ**

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

*В настоящее время корни алтея армянского используются в медицине и фармации как отхаркивающее и противовоспалительное средство для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Представляет интерес изучение химического состава надземной части алтея армянского, поскольку литературных данных, касающихся содержания групп биологически активных веществ в растении, недостаточно для разработки ме-*

тодов стандартизации травы алтея армянского как потенциального источника лекарственного растительного сырья (ЛРС). В данной работе надземная часть алтея армянского рассматривается как возможный источник полисахаридов. В ходе исследования проводили качественный фитохимический анализ, включающий качественные химические реакции, характерные для полисахаридов, а также хроматографический анализ полисахаридного состава надземной части алтея армянского. Исследовали траву, листья, цветки и стебли растения. В результате фитохимического анализа разработаны методики обнаружения полисахаридов в надземных частях алтея армянского с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ). Результаты качественных химических реакций свидетельствуют о наличии во всех анализируемых частях полисахаридов (слизей), моносахаридные компоненты которых (галактоза, арабиноза) установлены в результате хроматографического анализа. Предложены условия проведения ТСХ-анализа для идентификации моносахаридов в надземной части алтея армянского и в ЛРС «*Althaeae radix*». Полученные результаты необходимы для дальнейших исследований и могут быть использованы при разработке нормативной документации на новое ЛРС и внесении дополнений в существующую нормативную документацию.

**Ключевые слова:** алтей армянский, полисахариды, надземная часть, качественный химический анализ, тонкослойная хроматография.

## ВВЕДЕНИЕ

Производство отечественных лекарственных растительных препаратов подразумевает наличие сырьевой базы, большая часть которой обеспечивается за счет культивирования лекарственных растений. Продукция лекарственного растениеводства отличается большим разнообразием видов и сортов лекарственных растений и остается востребованной в Республике Беларусь, поскольку развитие данной отрасли позволяет снизить необходимость в импорте ЛРС [1].

В Республике Беларусь корни алтея (*Althaeae radix*) являются фармакопейным ЛРС и представляют собой боковые и недревесневшие стержневые корни многолетних травянистых растений *Althaea officinalis* L. и *Althaea armeniaca* Ten. [2].

Корни алтея являются источником полисахаридов (до 35% слизей, состоящих из пентозанов, гексозанов и уроновых кислот), пектиновых веществ, органических кислот, дубильных веществ и используются как противовоспалительное и отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей [3].

В медицине и фармации также используется надземная часть алтея лекарственного, включенная в виде ЛРС в Российскую (*Althaeae officinalis herba*), Европейскую и Британскую (*Althaeae folium*) фармакопеи. Представляет интерес надземная часть алтея армянского как потенциальный источник биологически активных веществ.

Алтей армянский (*Althaea armeniaca*

Ten.) – многолетнее травянистое растение, достигающее в высоту от 40 до 200 см. Отличительным признаком вида является наличие трех-, пятилопастных (до рассеченных) листьев; листовая пластинка округлой формы с зубчатым краем. Цветки располагаются на коротких цветоножках по 1–4 в пазухах листьев, образуя соцветия. Имеется чашечка в виде 5 сросшихся чашелистиков, а также подчашие. Венчик сиренево-фиолетовый, длиной до 15 мм. Плод состоит из мерикарпиев размером до 3 мм в длину и ширину, имеющих округлую форму и коричневую окраску. Семена коричневые, почковидные, длиной 1–2 мм и шириной 2–2,5 мм. Растет в низовьях Дона и Волги, в Центральной Азии, Казахстане, на Кавказе. Предпочитает берега рек, поля, луга [3, 4].

Химический состав надземной части алтея армянского изучен не полностью. Имеются сведения об элементном составе, представленным 62 химическими элементами, включая все жизненно необходимые и условно жизненно необходимые элементы. При этом листья, побеги и стебли не различаются по составу, но имеются отличия в содержании отдельных элементов. Практически для всех обнаруженных элементов максимальное содержание отмечено в листьях, лишь для некоторых (Ni, Cu, Br, As, V, Se, Ru, Te, W, Au, Ag) элементов выявлено наибольшее количество в стеблях [5].

В листьях алтея армянского обнаружены полипренолы. Полипренолы представляют собой природные изо-

преноидные спирты с общей формулой  $H-(C_5H_8)_n-OH$  ( $n > 4$ ), обладающие высокой биологической активностью. Являясь предшественниками транспортного липида всех живых организмов – долихола, полипренолы участвуют в регуляции транспорта сахаридов и включения их в синтез гликопротеидов и гликолипопротеидов – компонентов рецепторов и гормонов [6, 7]. Установлено, что полипренолы *A. armeniaca* Ten. состоят из 10–13 изопреновых звеньев, при этом доминирующим соединением является ундекапренол. Кроме того, выявлена изменчивость содержания полипренолов в зависимости от возраста растения и фазы вегетации. Максимальное содержание полипренолов наблюдалось в период плодоношения и созревания семян у растений второго года жизни [8, 9].

С целью изучения полипренолов алтея армянского проводилось исследование, в ходе которого печень крыс поражали гелиотрином, парацетамолом, этанолом и тетрахлорметаном. Установлено, что оральное введение фракции полипренолов из алтея армянского крысам с пораженной печенью способствовало уменьшению выраженности процессов цитолиза гепатоцитов, восстановлению антиоксидантной, монооксигеназной и NO-эргической систем клеток печени, а также положительно влияло на биохимические показатели желчи [10].

Исследования химического состава нескольких видов алтея методами высокоэффективной жидкостной и бумажной хроматографий показали, что цветки и листья алтея армянского содержат скополетин, относящийся к группе кумаринов, и фенолокислоты (протокатеховая, п-гидроксибензойная, ванилиновая и некоторые другие), преобладающие в цветках по сравнению с листьями [11]. При хроматографическом исследовании надземной части и корней алтея армянского и алтея лекарственного было установлено наличие 9 соединений из группы кумаринов в обоих растениях [12].

При изучении флавоноидного состава некоторых видов рода *Althaea* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у алтея армянского было выявлено наибольшее сходство флавоноидов с таковым у алтея лекарственного [13].

Изучение химического состава корней алтея армянского показало наличие водо-

растворимых полисахаридов, представленных крахмалом, пектиновых веществ, стеринов, триацилглицерин, свободных жирных кислот [14]. Представляет интерес доказательство гипотезы о том, что надземная часть алтея армянского может являться потенциальным источником полисахаридов.

Заготовка травы алтея армянского как ЛРС позволит расширить сырьевую базу и уменьшить потери биомассы при культивировании вида, поскольку в настоящее время используются только корни растения, при заготовке которых надземная фитомасса отбрасывается. В связи с чем актуальным остается изучение химического состава надземной части алтея армянского и совершенствование методов идентификации сырья.

В существующей нормативной документации, фармакопейной статье «Алтея корни» в разделе «Подлинность» (идентификация) представлена только одна реакция с раствором аммиака разведенным или раствором натрия гидроксида разведенным (желтое окрашивание) [2].

Вместе с тем данная структурная часть фармакопейной статьи может быть дополнена разделом «Тонкослойная хроматография», который включен практически во все частные фармакопейные статьи (73,4%) Государственной фармакопеи Республики Беларусь как наиболее распространенный, доступный и точный лабораторный метод идентификации ЛРС. При анализе частных фармакопейных статей на ЛРС было выявлено отсутствие методики обнаружения полисахаридов с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Цель исследования – изучить полисахаридный состав надземной части *Althaea armeniaca* Ten. методами качественного химического и хроматографического анализов и совершенствовать методы идентификации сырья с помощью тонкослойной хроматографии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – алтей армянский. Культивирование и заготовку сырья осуществляли на территории Витебской области Республики Беларусь. Заготовку производили в период цветения. Исследовали траву, листья, стебли и цветки растения.

Обнаружение полисахаридов проводили качественным химическим и хроматографическим методами. Использовали ТСХ на пластинках Cellulose (Merck KGaA, Germany).

Условия хроматографического определения разрабатывали на основе имеющихся литературных данных [2, 15, 16].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Обнаружение полисахаридов.

В ходе исследования проводили качественные химические реакции, характерные для полисахаридов. Готовили водные извлечения из травы, листьев, цветков, а также стеблей алтея армянского в соотношении сырье-экстрагент 1 : 20, экстрагировали в течение 30 минут на кипящей водяной бане с обратным холодильником, а затем процеживали через вату. Следует отметить, что все полученные извлечения имели вязкую консистенцию, что косвенно свидетельствует о наличии полисахаридов.

Для обнаружения полисахаридов проводили реакцию с 96%-м спиртом этиловым: 2 мл извлечения из сырья переносили в пробирку, добавляли трехкратный объем спирта и нагревали на водяной бане в течение 5 минут. Помутнение раствора и образование хлопьевидных сгустков, выпада-

ющих в осадок, оценивается как положительный аналитический эффект реакции.

Для доказательства наличия веществ углеводной кислотной природы также используется реакция Дюбуа (фенол-серная реакция): содержимое пробирки, полученное при проведении реакции со спиртом этиловым, фильтровали через стеклянный фильтр, осадок на фильтре растворяли в 0,2 мл 0,1 н раствора NaOH. К полученному раствору добавляли 0,2 мл 5%-го водного раствора фенола и 2 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> концентрированной и нагревали на водяной бане 10 минут, после чего оценивали результаты. Появление оранжево-красной окраски оценивается как положительный эффект реакции.

Для подтверждения наличия слизей проводили реакцию с 5%-м раствором гидроксида натрия на поверхности сырья, поместив на предметное стекло измельченное сырье и добавив к нему несколько капель реактива, после чего оценивали аналитический эффект (положительным считается появление желтой окраски).

Результаты качественного химического анализа свидетельствуют о наличии полисахаридов (слизей) в надземной части *Althaea armeniaca* Ten. При этом положительный аналитический эффект реакций наблюдался для всех анализируемых частей (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты качественных химических реакций на полисахариды (слизи)

№	Используемые реактивы	Аналитический эффект	Результаты реакции			
			трава	листья	стебли	цветки
1	5%-й раствор гидроксида натрия	желтое окрашивание	+	+	+	+
2	96%-й спирт этиловый	осадок, муть	+	+	+	+
3	5%-й раствор фенола, серная кислота (конц.)	оранжево-красное окрашивание	+	+	+	+

Анализ моносахаридного состава проводили с помощью метода ТСХ.

Предварительно проводили кислотный гидролиз при нагревании извлечений из травы, листьев, цветков и стеблей алтея армянского на кипящей водяной бане в течение 1 часа с использованием раствора 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в соотношении сырье – экстрагент 1:20. Полученные извлечения процеживали через вату и использовали для хроматографического анализа. Анализируемые пробы объемом 5 мкл наносили на пластинки Cellulose (Merck KGaA, Germany) в виде полос длиной около 1 см. В качестве растворов сравнения использовав-

ли 0,5% водные растворы стандартных образцов – галактозы и арабинозы в объеме 1 мкл.

С целью проведения сравнительного анализа компонентного состава подземной и надземной частей готовили испытуемые растворы из корней алтея армянского способом, описанным выше для надземных частей растения.

Для выбора оптимальной подвижной фазы (ПФ) изучали следующие системы растворителей:

1. Бутанол – ацетон – вода (16 : 1 : 3).
2. Этилацетат – изопропанол – муравьиная кислота (4 : 1 : 1).

3. Бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2).

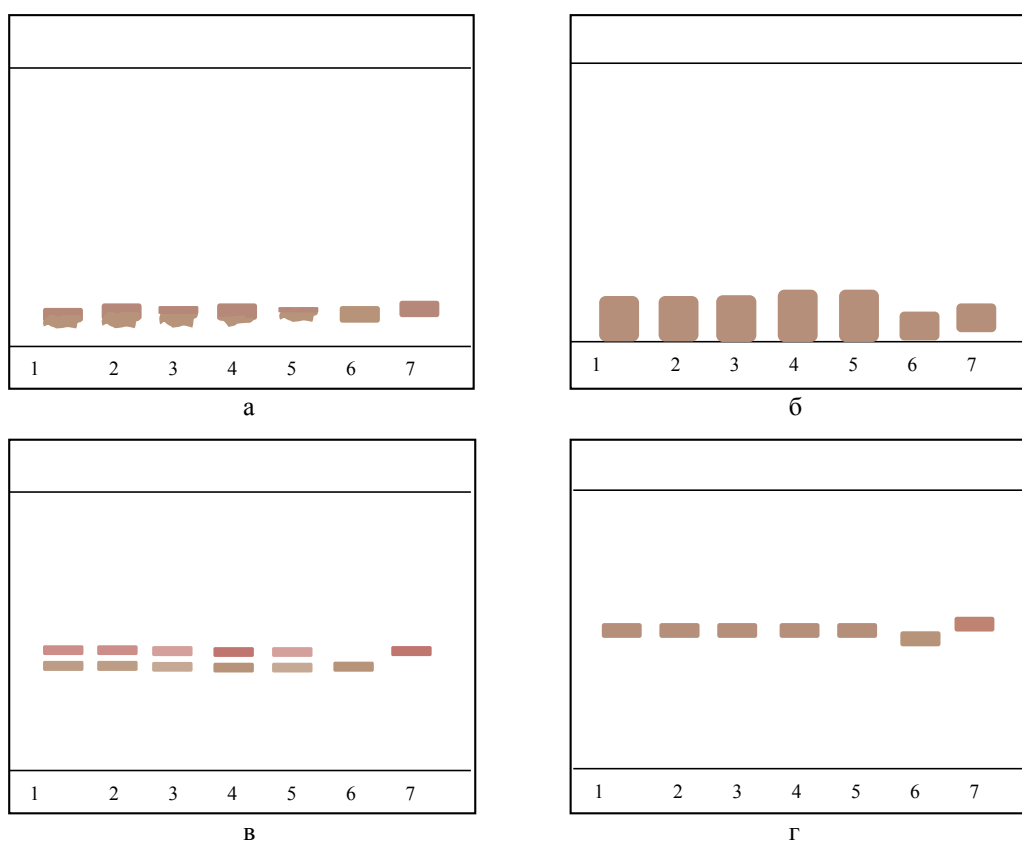
4. Этиловый спирт – аммиак – вода (16 : 1 : 3).

Систему растворителей готовили и помещали в камеру заранее, время насыщения камеры – 30 минут.

После хроматографирования восходящим способом пластинку высушивали на воздухе в вытяжном шкафу, обрабатывали анилинфталатным реактивом (смесь 1,5 мл анилина, 100 мл бутанола и 1,5 г фталевой кислоты нагревали на водяной бане до пол-

ного растворения) и нагревали в сушильном шкафу при 105 °С в течение 10 минут. Компоненты полисахаридов (продукты гидролиза) проявляются на хроматограммах в виде красно-коричневых пятен.

На хроматограммах, полученных в условиях использования ПФ № 1 и № 2, хроматографические зоны моносахаридов размыты и располагаются вблизи линии старта (рисунок 1 а, б). При использовании ПФ № 4 хроматографические зоны моносахаридов не разделяются вследствие близких величин  $R_f$  (рисунок 1 г).

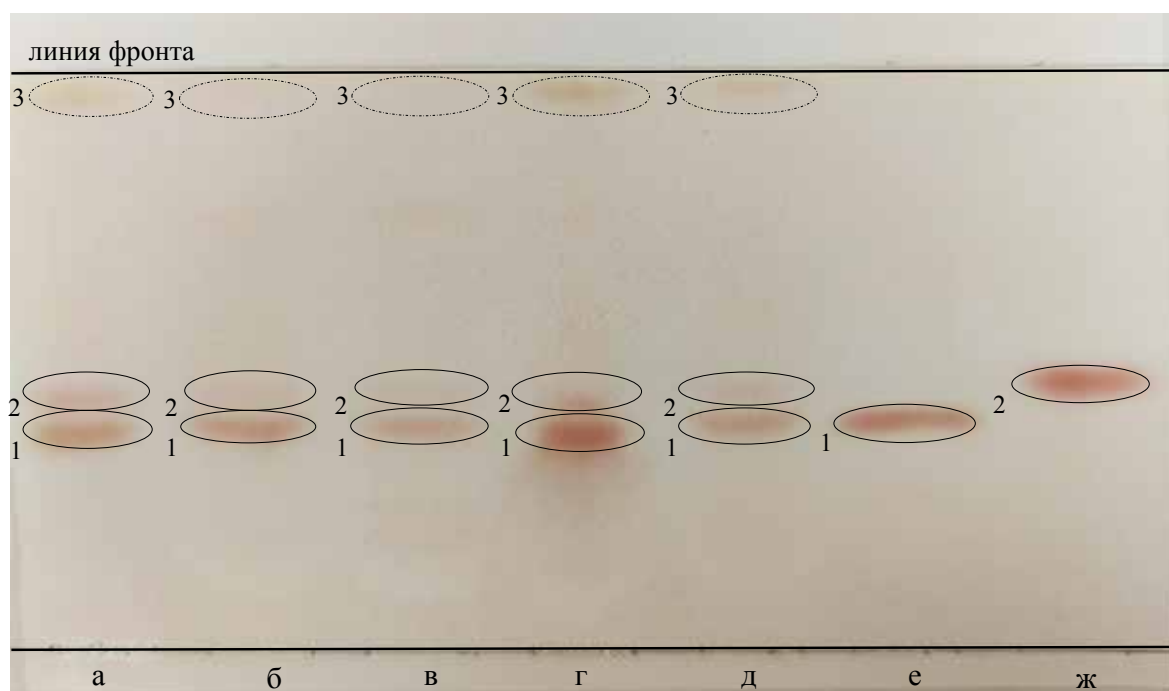


ПФ: а – бутанол – ацетон – вода (16 : 1 : 3); б – этилацетат – изопропанол – муравьиная кислота (4 : 1 : 1); в – бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2); г – этиловый спирт – аммиак – вода (16 : 1 : 3); исследуемые объекты – извлечения из: 1 – корней; 2 – травы; 3 – листьев; 4 – цветков; 5 – стеблей; стандартные образцы: 6 – галактоза; 7 – арабиноза

Рисунок 1. – Влияние состава ПФ на хроматографическое поведение полисахаридных компонентов в исследуемых извлечениях

Наиболее оптимальной системой для ТСХ-анализа компонентов полисахаридов нами определена система № 3 (бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2)), поскольку в ней наблюдалось наилучшее разделение моносахаридных остатков во всех исследуемых извлечениях (рисунок 1 в, № 1–5) и идентификация стандартных образцов (рисунок 1 в, № 6, 7).

После обработки хроматограммы реактивом и просматривания ее при дневном свете во всех исследуемых частях алтея армянского, в том числе в корнях, выявлены идентичные зоны красного и коричневого цветов. Стандартный образец галактоза обнаруживается в виде зоны коричневого цвета, стандартный образец арабиноза – в виде красного пятна (рисунок 2).



Испытуемые растворы из: а – корней; б – травы; в – листьев; г – цветков; д – стеблей; стандартные образцы: е – галактоза; ж – арабиноза; 1, 2, 3 – хроматографические зоны моносахаридов

Рисунок 2. – Хроматограмма моносахаридных компонентов алтея армянского в системе бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2)

Полученная хроматограмма позволяет сравнить моносахаридный состав надземной и подземной частей. Все исследуемые части алтея армянского имеют сходный моносахаридный состав: коричневые пятна с  $R_f = 0,38 \pm 0,01$  (хроматографическая зона 1), пятна красного цвета с  $R_f = 0,43 \pm 0,01$  (хроматографическая зона 2). При этом  $R_f$  пятен стандартных веществ галактозы ( $0,38 \pm 0,01$ ) и арабинозы ( $0,43 \pm 0,01$ )

аналогичны значениям, полученным для исследуемых объектов. Следовательно, окрашенные зоны, обнаруженные во всех исследуемых объектах, соответствуют зонам стандартных образцов по цвету и показателю  $R_f$  (таблица 2). Кроме того, для всех анализируемых извлечений выявлено неидентифицированное пятно светло-оранжевого цвета с  $R_f = 0,96 \pm 0,01$  (хроматографическая зона 3).

Таблица 2. – Результаты анализа хроматограммы, полученной с использованием ПФ № 3

№ пятна и его параметры	Объекты		
	Анализируемые части алтея армянского (корни, трава, листья, цветки, стебли)	Стандартный образец галактоза	Стандартный образец арабиноза
Зона № 1 – обнаружение – цвет – величина $R_f$	+ коричневый $0,38 \pm 0,01$	+ коричневый $0,38 \pm 0,01$	- - -
Зона № 2 – обнаружение – цвет – величина $R_f$	+ красный $0,43 \pm 0,01$	- - -	+ красный $0,43 \pm 0,01$
Зона № 3 – обнаружение – цвет – величина $R_f$	+ оранжевый $0,96 \pm 0,01$	- - -	- - -

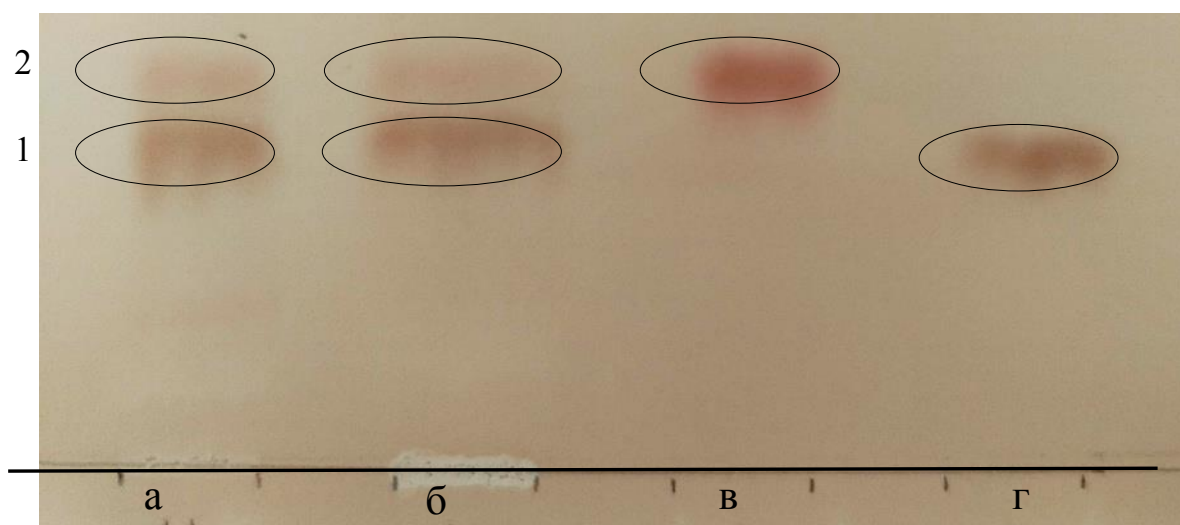
Сходство моносахаридного состава корней с надземными частями алтея армянского позволяет предположить подобный фармакологический эффект, обусловленный наличием полисахаридов, что создает предпосылки для дальнейших исследований.

В случае нанесения на хроматограмму и анализа равных количеств анализируемых образцов, различная интенсивность окраски пятен может служить косвенной характеристикой, позволяющей провести сравнительный анализ количественного содержания данных веществ в исследуемых образцах.

Поскольку ЛРС «Althaeae radix» включает корни двух видов – алтея лекарственного и алтея армянского, для подтверждения возможности включения ТСХ-методики идентификации моносахаридных компонентов данного ЛРС в нормативную документацию проводили обнаружение моносахаридов в корнях двух

видов алтея после предварительного кислотного гидролиза полисахаридов, содержащихся в корнях алтея лекарственного, с помощью 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (сырье – экстрагент 1 : 20). На хроматографическую пластинку наносили извлечения из корней алтея лекарственного и корней алтея армянского, а также стандартные образцы галактозы и арабинозы. Пластинку помещали в хроматографическую камеру с подвижной фазой бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2), хроматографировали, затем обрабатывали анилинфталатным реактивом, нагревали в сушильном шкафу при 105 °С в течение 10 минут и оценивали результаты.

На полученной хроматограмме в корнях алтея лекарственного обнаружены моносахаридные компоненты, идентичные составу корней алтея армянского и соответствующие стандартным образцам галактозы и арабинозы по цвету и показателю R<sub>f</sub> (рисунок 3).



Испытуемые растворы из: а – корней алтея лекарственного; б – алтея армянского; стандартные образцы: в – галактоза; г – арабиноза; 1, 2 – хроматографические зоны моносахаридов.

Рисунок 3. – Хроматограмма моносахаридных компонентов корней алтея лекарственного и алтея армянского в системе бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2)

Предложенная методика ТСХ может быть включена в раздел «Подлинность» частной фармакопейной статьи «Althaeae radix» для идентификации ЛРС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методики обнаружения полисахаридов в надземных частях алтея армянского методом ТСХ. Установлены

оптимальные условия для хроматографического определения. Для идентификации моносахаридов в надземной части алтея армянского, в ЛРС «Althaeae radix» методом ТСХ определены следующие условия проведения анализа:

- гидролиз полисахаридов исследуемых объектов в течение 1 часа с использованием 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;
- растворы сравнения – 0,5% водные

растворы стандартных образцов галактозы и арабинозы;

– объем проб: анализируемые растворы – 5 мкл, растворы сравнения – 1 мкл;

– неподвижная фаза – пластинки Cel-lulose (Merck KGaA, Germany);

– подвижная фаза – бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2);

– проявление – обработка анилинфталатным реактивом с последующим высушиванием пластинки в сушильном шкафу при 105 °С в течение 10 минут.

В результате качественного химического анализа во всех анализируемых частях алтея армянского (трава, листья, стебли, цветки) установлено наличие полисахаридов (слизей). В результате хроматографического изучения надземной части алтея армянского выявлено, что основными компонентами полисахаридов являются моносахариды галактоза (группа гексоз) и арабиноза (группа пентоз). При ТСХ-анализе полисахаридов на хроматограммах также выявлено неидентифицированное вещество, содержащееся как в подземной, так и в надземной частях исследуемого объекта. Надземная часть растения имеет моносахаридный состав, аналогичный подземной части. Методика ТСХ также подтверждает аналогичный моносахаридный состав корней алтея армянского и корней алтея лекарственного и может быть включена в раздел «Подлинность» частной фармакопейной статьи «*Althaeae radix*» для идентификации ЛРС. Все вышеизложенное создаёт предпосылки для дальнейшего изучения надземной части алтея армянского как возможного источника биологически активных веществ и перспективного лекарственного растения. Результаты исследования в дальнейшем могут быть использованы при разработке нормативной документации на новый вид ЛРС и внесении дополнений в существующую нормативную документацию.

### SUMMARY

A. A. Osipova, A. A. Pahotskaya  
PHYTOCHEMICAL ANALYSIS  
OF MARSHMALLOW (*ALTHAEA  
ARMENIACA* TEN.) AS A PROMISING  
SOURCE OF POLYSACCHARIDES

The roots of *Althaea armeniaca* Ten. are currently used in medicine and pharmacy as an expectorant and anti-inflammatory agent

for the treatment of upper respiratory tract diseases. Studying chemical composition of the aboveground part of the plant is of interest since literature data about the content of groups of biologically active substances in *Althaea armeniaca* Ten. are insufficient to develop the methods for standardizing the *Althaea armeniaca* Ten. herb as a potential source of medicinal plant raw materials. In this work the aboveground part of *Althaea armeniaca* Ten. is considered as a possible source of polysaccharides. During research qualitative phytochemical analysis including qualitative chemical reactions characteristic of polysaccharides as well as chromatographic analysis of the polysaccharide composition of the aboveground part of *Althaea armeniaca* Ten. was carried out. The plant, leaves, flowers and stems of the plant were examined. As a result of the phytochemical analysis conducted, methods for detecting polysaccharides in the aboveground parts of *Althaea armeniaca* Ten. have been developed using thin-layer chromatography. The results of qualitative chemical reactions indicate the presence of polysaccharides (mucilages) in all analyzed parts, monosaccharide components of which (galactose, arabinose) have been determined as a result of the chromatographic analysis. The conditions for conducting TLC analysis to identify monosaccharides in the aboveground part of *Althaea armeniaca* Ten. and in the medicinal plant raw material “*Althaeae radix*” are proposed. The results obtained are necessary for further research and can be used in the development of regulatory documentation for new medicinal plant material and making additions to the existing regulatory documentation.

Keywords: *Althaea armeniaca* Ten., polysaccharides, flavonoids, aboveground part, qualitative chemical analysis, thin-layer chromatography.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карачевская, Е. В. Экономическая эффективность выращивания лекарственных трав в условиях экономики Республики Беларусь / Е. В. Карачевская // Экономика и парадигма нового времени. – 2019. – № 3. – С. 12–17.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2:

Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно : Победа, 2016. – 1368 с.

3. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений: учеб. пособие / Г. А. Белодубровская, М. Ю. Гончаров, Е. В. Жохова [и др.] ; под ред. Г. П. Яковлева. – 3-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 757 с.

4. Uzunhisarcikli, M. E. The taxonomic revision of *Alcea* and *Althaea* (Malvaceae) in Turkey / M. E. Uzunhisarcikli, M. Vural // Turkish journal of Botany. – 2012. – Vol. 36, N 6. – P. 603–636. – DOI: 10.3906/bot-1108-11.

5. Химические элементы надземной части *Althaea officinalis* L., и *Althaea armeniaca* Ten. / М. Г. Лежнина, М. В. Белоусов, М. А. Ханина [и др.] // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2023. – № 4. – С. 44–53. – DOI: 10.51620/2687-1521-2023-4-16-44-53.

6. Мухаметова, Ю. Р. Характеристика действующих начал и возможных механизмов влияния полипренолов на обменные процессы / Ю. Р. Мухаметова // Пища. Экология. Качество : труды XIV междунар. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 8–10 ноября 2017 г.) / отв. за вып.: О. К. Мотовилов [и др.]. – Новосибирск : Новосибирский гос. аграрный ун-т, 2017. – Т. 2 (М-Я). – С. 70–72.

7. Полипренолы как перспективные нейрорфармакологические средства / Е. Б. Шустов, В. А. Кашуро, Е. Г. Батоцыренова [и др.] // Биомедицина. – 2020. – Т. 16, № 3 – С. 125–129. – DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-125-129.

8. Polyisoprenoids from the leaves of *Althaea armeniaca* / N. K. Khidyrova, E. V. Van, R. Kh. Shakhidoyatov [et al.] // Chemistry of natural compounds. – 2007. – Vol. 43, N 4. – P. 470–471. – DOI: 10.1007/s10600-007-0165-3.

9. Polyprrenols from *Althaea armeniaca* leaves / E. V. Van, R. Kh. Shakhidoyatov, N. K. Khidyrova [et al.] // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Vol. 45, N 6. – P. 775–778. – DOI: 10.1007/s10600-010-9508-6.

10. Растительные полипренолы как перспективный класс соединений, стимулирующих регенераторные процессы / Н. В. Турсунова, М. Г. Клиникова, Ю. В. Торнуев, Е. Л. Лушникова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28977> (дата обращения: 15.10.2025).

11. Gudej, J. Chromatographic investigations of phenolic acids and coumarins in the leaves and flowers of some species of the genus *Althaea* / J. Gudej, M. L. Bieganowska // Journal of liquid chromatography. – 1990. – Vol. 13, N 20. – P. 4081–4092. – DOI: 10.1080/01483919008049590.

12. Komissarenko, S. N. Coumarins of *Althaea officinalis* and *A. armeniaca*. / S. N. Komissarenko, V. N. Kovalev // Chemistry of natural compounds. – 1992. – Vol. 28, N 2. – P. 243–244. – DOI: 10.1007/bf00630189.

13. Gudej, J. Chromatographic investigations of flavonoid compounds in the leaves and flowers of some species of the genus *Althaea* / J. Gudej, M. L. Bieganowska // Chromatographia. – 1990. – Vol. 30, N 5/6. – P. 333–336.

14. Lipids and carbohydrates from *Althaea nudiflora* and *A. armeniaca* roots / B. T. Sagdullaev, R. Kh. Shakhidoyatov, M. A. Khodzhaeva [et al.] // Chemistry of natural compounds. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 208–212. – DOI: 10.1023/A:1012597419237.

15. Тринеева, О. В. Определения простых сахаров в лекарственном растительном сырье методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (на примере плодов облепихи крушиновидной и листьев крапивы двудомной) / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин // Химия растительного сырья. – 2020. – № 1. – С. 215–222. – DOI: 10.14258/jcprm.2020015122.

16. Корожан, Н. В. Полисахариды некоторых видов череды флоры Республики Беларусь / Н. В. Корожан // Аспирантские чтения – 2015 : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молодые учёные XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию Клиник СамГМУ / редкол.: Г. П. Котельников [и др.]. – Самара : Аэропринт, 2015. – С. 171–172.

## REFERENCES

1. Karachevskaja EV. Economic efficiency of growing medicinal herbs in the economic conditions of the Republic of Belarus. *Ekonomika i paradigma novogo vremeni*. 2019;(3):12–7. (In Russ.)

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

3. Belodubrovskaja GA, Goncharov MIu, Zhokhova EV, Krupkina LI, Mistrova AA, Nadel' NN, i dr. The Great Encyclopedic Dictionary of Medicinal Plants : uchebnoe posobie. 3-e izd, ispr i dop. Iakovlev GP, redactor. Sankt-Peterburg, RF: SpetsLit; 2015. 757 s. (In Russ.)

4. Uzunhisarcikli ME, Vural M. The taxonomic revision of *Alcea* and *Althaea* (Malvaceae) in Turkey. *Turk J Botany*. 2012;36(6):603–36. doi: 10.3906/bot-1108-11

5. Lezhnina MG, Belousov MV, Khanina MA, Smirnova LV, Podolina EA, Rodin AP, i dr. Chemical elements of the aboveground parts of *Althaea officinalis* L., and *Althaea armeniaca*

Ten. Izvestiia GGTU. Meditsina, farmatsiia. 2023;(4):44–53. doi: 10.51620/2687-1521-2023-4-16-44-53. (In Russ.)

6. Mukhametova IuR. Characteristics of the active principles and possible mechanisms of influence of polyphenols on metabolic processes. V: Motovilov OK, Denisov AS, Rudoi EV, Nitsievskaia KN, redaktery. Pishcha. Ekologiya. Kachestvo: trudy XIV mezhdunar nauch-prakt konf (Novosibirsk, 8–10 noiabria 2017 g). Novosibirsk, RF: Novosibirskii gos agrarnyi un-t; 2017. T. 2 (M-Ia). s.70–2. (In Russ.)

7. Shustov EB, Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Zolotoverkhaia EA, Kim AE, Kostorova TA. Polyphenols as promising neuropharmacological agents. Biomeditsina. 2020;16(3):125–9. doi: 10.33647/2074-5982-16-3-125-129. (In Russ.)

8. Khidyrova NK, Van EV, Shakhidoyatov RKh, Mamatkulova NM, Shakhidoyatov KhM. Polyisoprenoids from the leaves of *Althaea armeniaca*. Chem Nat Compd. 2007;43(4):470–1. doi: 10.1007/s10600-007-0165-3

9. Van EV, Shakhidoyatov RKh, Khidyrova NK, Mukarramov NI, Shakhidoyatov KM. Polyphenols from *Althaea armeniaca* leaves. Chem Nat Compd. 2009;45(6):775–8. doi: 10.1007/s10600-010-9508-6

10. Tursunova NV, Klinnikova MG, Tornuev IuV, Lushnikova EL. Plant polyphenols as a promising class of compounds stimulating regenerative processes. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2019;(4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28977> (data obrashcheniia: 15.10.2025). (In Russ.)

11. Gudej J, Bieganowska ML. Chromatographic investigations of phenolic acids and coumarins in the leaves and flowers of some species of the genus *Althaea*. J Liq Chromatogr. 1990;13(20):4081–92. doi: 10.1080/01483919008049590

12. Komissarenko SN, Kovalev VN. Coumarins of *Althaea officinalis* and *A. armeniaca*. Chemistry of natural compounds. 1992;28(2):243–4. doi: 10.1007/bf00630189

13. Gudej J, Bieganowska ML. Chromatographic investigations of flavonoid compounds in the leaves and flowers of some species of the genus *Althaea*. Chromatographia; 1990;30(5-6):333–6

14. Sagdullaev BT, Shakhidoyatov RKh, Khodzhaeva MA, Chernenko TV, Turakhozhaev MT, Abduazimova MA. Lipids and carbohydrates from *Althaea nudiflora* and *A. armeniaca* roots. Chem Nat Compd. 2001;37(3):208–12. doi: 10.1023/A:1012597419237

15. Trineeva OV, Slivkin AI. Determination of simple sugars in medicinal plant materials by high-performance thin-layer chromatography (using sea buckthorn fruits and stinging nettle leaves as an example). Khimiia rastitel'nogo syr'ia. 2020;(1):215–22. doi: 10.14258/jcpm.2020015122. (In Russ.)

16. Korozhan NV. Polysaccharides of some species of succession of flora of the Republic of Belarus. V: Kotel'nikov GP, Shchukin IuV, Davydkin IL, Fedorina TA, Kuvshinova NIu, Kalinin VA, redaktery. Aspirantskie chteniia – 2015: materialy nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem «Molodye uchenye XXI veka – ot idei k praktike», posviashchennoi 85-letiiu Klinik SamGMU. Samara, RF: Aeroprint; 2015. s. 171–2. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра фармакогнозии и ботаники,  
e-mail: gnozia20vgmu@mail.ru,  
Осипова А. А.

Поступила 18.12.2025 г.

УДК 633.88:631.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.42>

**Г. Н. Бузук**

**МНОГОЧАСТОТНЫЙ ИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЧВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТЕНИЕВОДСТВЕ: МЕТОДОЛОГИЯ**

**г. Витебск, Республика Беларусь**

*В статье предложена новая электрофизическая методика оценки гранулометрического состава и минералогической активности почв. В основу метода положен анализ комплексного сопротивления (импеданса) почв и почвенных экстрактов в диапазоне частот 1–100 кГц с предварительной ультразвуковой обработкой пробы. Введены и обоснованы расчетные индексы: коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ), отражающий*

количественное содержание физической глины, и индекс коллоидности (CI), характеризующий качественную активность двойного электрического слоя. Авторами предложен коэффициент удельной активности  $K_{ac} = CI / k_{fd}$ , позволяющий дифференцировать минеральную и органическую составляющие коллоидного комплекса.

**Ключевые слова:** электрофизика почв, импедансная спектроскопия, двойной электрический слой, ультразвуковая дезагрегация, коэффициент дисперсии, индекс коллоидности, текстура почвы, лекарственные растения.

## ВВЕДЕНИЕ

Определение гранулометрического (текстурного) состава и оценка активности коллоидного (органоминерального) комплекса являются фундаментальными задачами почвоведения, поскольку именно эти параметры определяют водно-физические, поглотительные и структурные свойства почв [1–3]. Традиционные методы анализа, такие как пипеточный метод Качинского или ареометрический метод [4], характеризуются высокой трудоемкостью, длительностью процедур седиментации и необходимостью использования химических диспергаторов, что затрудняет их применение для экспресс-мониторинга.

Электрофизические методы анализа почв широко применяются в агрохимии, геофизике и экологии благодаря их неразрушающему характеру, высокой чувствительности и возможности экспресс-оценки свойств среды. Удельная электрическая проводимость ( $\sigma$ ) является одним из наиболее информативных параметров, отражающих минерализацию, содержание растворенных солей, структуру порового пространства и степень увлажнения почвы [5–6].

Высокочастотные методы импедансной спектроскопии позволяют дополнительно оценивать свойства коллоидной фракции, органического вещества и двойного электрического слоя (ДЭС), что делает их перспективными для диагностики текстуры и активности почвенной матрицы [7–8]. Фазовые и частотные характеристики импеданса чувствительны к поляризационным процессам, связанным с глинистыми минералами, органикой и структурой пор [9].

В последние десятилетия в качестве альтернативы активно развиваются электрофизические методы, в частности спектрально-вызванная поляризация (SIP) и импедансная спектроскопия [10–11]. Физическая основа данных методов заключается в способности почвенных частиц, об-

ладающих двойным электрическим слоем (ДЭС), поляризоваться под воздействием внешнего переменного электрического поля.

Особое значение в электрофизике почв имеет диапазон частот от 1 кГц до 100 кГц. В этом интервале наблюдается максвелл-вагнеровская поляризация, интенсивность которой напрямую коррелирует с удельной поверхностью твердой фазы и концентрацией мелкодисперсных (коллоидных) частиц [12–13]. Однако прямая интерпретация электрофизических параметров осложняется агрегированностью почв. Существование водоустойчивых макро- и микроагрегатов «маскирует» истинную поверхность глинистых минералов, что ведет к недооценке содержания физической глины при измерениях [14].

Для решения этой проблемы необходимо использование методов принудительной дезагрегации. Ультразвуковая (УЗ) обработка признана одним из наиболее эффективных способов разрушения почвенной структуры без изменения химического состава минеральной основы [15–16]. Кавитационные процессы в УЗ-поле позволяют полностью высвободить коллоидный пул, что делает электрофизический отклик максимально информативным [17].

Несмотря на наличие теоретической базы, в современной литературе недостаточно освещены вопросы разделения количественных и качественных характеристик коллоидов в рамках одного экспресс-измерения. Кроме того, существенным фактором, влияющим на точность, остается температура пробы, требующая строгого математического учета для стандартизации результатов [6].

Особую актуальность разработка экспресс-методов оценки почвенной среды приобретает в области культивирования лекарственных растений. Качество лекарственного сырья и концентрация действующих веществ (вторичных метаболитов) критически зависят от водно-воздушного режима и минералогического состава почвы

[18]. Так, для многих видов лекарственных трав содержание активных компонентов связано с гранулометрическим составом и поглотительной способностью почв, определяющей доступность микроэлементов [19]. Быстрая диагностика почвенного поглощающего комплекса позволяет оперативно корректировать условия произрастания для оптимизации выхода биологически активных соединений [20–21].

Целью настоящей работы является разработка методики классификации текстуры и оценки активности почвенных коллоидов на основе многочастотного анализа импеданса в сочетании с контролируемой ультразвуковой дезагрегацией. В работе вводится комплекс индексов ( $k_{\text{га}}$ ,  $СI$  и  $K_{\text{ac}}$ ), позволяющих дифференцировать содержание физической глины и ее минералогическую активность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Аппаратное обеспечение

Для измерения электрического сопротивления почвы использовали 4-электродную квадратную AMNB установку G. M. Habberjam [22–23] (рисунок 1). Расстояние между электродами ( $a$ ) составляло 15 мм. Общая длина электродов составляла от 90 до 130 мм, диаметр – 2–3 мм.

Измерения выполняли в пластиковых

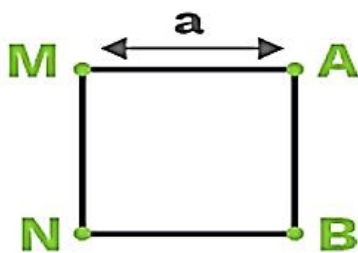


Рисунок 1. – Схема квадратной установки G. M. Habberjam ( $a$  – межэлектродное расстояние)

контейнерах диаметром 20–40 мм и объемом 50–100 мл.

Для измерений использовали прецизионный LCR-метр (например, FNIRSI LC1020E или аналоги), поддерживающий частоты 1, 10 и 100 кГц, а также специально сконструированную установку, позволяющую точно контролировать глубину погружения электродов в почву или раствор (рисунок 2). Достоинством LCR-

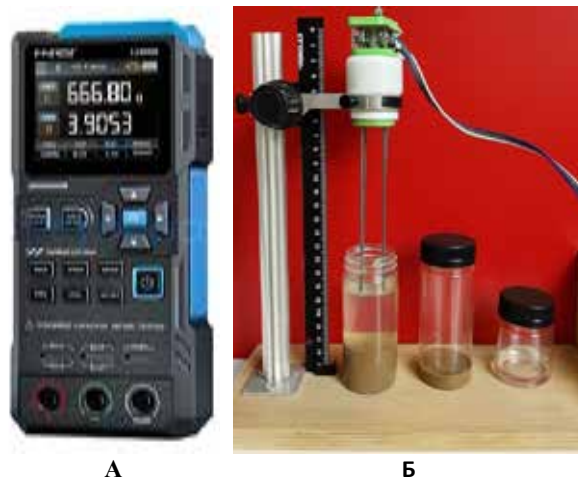


Рисунок 2. – LCR-метр FNIRSI LC1020E (А) и устройство для контролируемого погружения электродов (Б) в исследуемые субстраты (почву, водные растворы и суспензии почвы)

метра FNIRSI LC1020E является портативность и возможность использовать в полевых условиях.

Для исключения влияния переходного сопротивления контактов и эффекта электродной поляризации в области низких частот (1–10 кГц), стандартная двухэлектродная ячейка была модернизирована в четырехэлектродный датчик (щуп Кельвина). Разделение токовых и потенциальных электродов позволило прецизионно измерять падение напряжения непосредственно на исследуемом объеме водонасыщенных почв, почвенной суспензии или экстрактов. С этой целью у щупа Кельвина удаляли концевые зажимы, а высвободившиеся контакты напрямую подключали к электродам четырехэлектродной установки.

FNIRSI LC1020E имеет 5-контактный интерфейс (4 контакта для четырехпроводного подключения и дополнительный общий – заземление). Контакты  $H_{\text{cur}}$  и  $L_{\text{cur}}$  (токовые) подключали к электродам А и В квадратной установки,  $H_{\text{pot}}$  и  $L_{\text{pot}}$  к М и N соответственно (рисунок 1). Напряжение на электродах устанавливали максимальное (0,6 В).

### Подготовка прибора и датчика

Перед началом серии замеров промывают электроды в воде очищенной и протирают безворсовой салфеткой. Жировые загрязнения или остатки предыдущей пробы могут создать паразитную емкость,

которая может исказить фазовый угол  $\phi$ . Электроды должны быть не погнуты, и квадрат со стороной 15 мм должен сохранять форму. Даже небольшое отклонение в 0,5–1 мм изменяет геометрический коэффициент  $k$ .

На FNIRSI LC1020E выбирают режим измерения импеданса (LCR), где видны **R** и **X**. **R** (Active Resistance) – активное (реальное) сопротивление. Оно связано с движением свободных ионов в почвенном растворе и по поверхности глинистых частиц. **X** (Reactive Resistance) – реактивное (мнимое) сопротивление. В почве оно почти всегда носит емкостный характер ( $X_c$ ). Оно возникает из-за того, что двойной электрический слой (ДЭС) вокруг коллоидов работает как микроконденсатор, накапливая заряд.

### Подготовка проб

Используют почву, насыщенную водой очищенной, или готовят суспензии в соотношении почва – вода 1 : 2 – 1 : 8 (например, 6 г почвы на 30 мл воды очищенной). Сначала встряхивают смесь почвы и воды в течение 3–5 минут вручную (или используют мешалку). Дают крупным частицам песка осесть в течение 1–2 минут до образования сравнительно стойкой взвеси глинисто-гумусового (органоминерального) комплекса, а затем измеряют **R** и **X**.

Озвучивание проб осуществляют в УЗ-ванне в течение 5–15 минут при мощности 30–50 Вт для разрушения почвенных агрегатов и перевода ионов в свободное состояние. Под действием ультразвука происходит диспергирование почвенных агрегатов до первичных частиц (глинистых минералов, гумусовых веществ), размер которых может достигать коллоидного уровня (менее 1 мкм).

С поверхности минеральных частиц снимаются пленки оксидов железа и марганца, а также органики, обнажая активные центры. Эффективность УЗ-дезинтеграции подтверждается визуальным изменением цвета песчаной фракции: переход от темно-серых оттенков к серебристо-белому цвету кварцевых зерен свидетельствует о полной десорбции органоминеральных пленок и их переходе в коллоидную фазу. Это может служить индикатором полного диспергирования. Время, необходимое для такой очистки частиц каркасных минералов (кварц), является прямой мерой энер-

гии связи органики с минеральной частью.

Под действием ультразвука ионы, удерживавшие частицы вместе (например, мостики из кальция  $Ca^{2+}$ ), переходят в раствор, а сами частицы приобретают мощную гидратную оболочку. Ультразвуковое озвучивание выполняет «принудительную» экстракцию – ионы ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), закрытые внутри почвенных агрегатов, выходят в раствор.

Контейнеры с почвой помещали в боковом положении в УЗ-ванну для увеличения площади поверхности, на которую воздействует акустическая волна, и уменьшается высота слоя почвы, что ускоряет кавитационное диспергирование. После оседания песка электроды 4-электродной установки оказываются погруженными в коллоидную фазу (органоминеральный) гель.

После озвучивания встряхивают суспензию в течение 1–2 мин, а затем, после осаждения грубодисперсных фракций (песка) в течение 1–2 минут, измеряют **R** и **X**.

Для получения почвенного экстракта, не содержащего почвенных частиц, суспензию дополнительно центрифугируют при 3–5000 об/мин или отстаивают в течение 13–16 часов. А затем замеряют **R** и **X** прозрачного надосадочного слоя после отстаивания или центрифугирования.

### Калибровка (раз в день или при смене температуры)

Для калибровки использовали 0,001 М водный раствор калия хлорида (таблица 1). Калибровка сводилась к определению зависимости электросопротивления от глубины погружения электродов в исследуемый субстрат и последующего расчета геометрического коэффициента для каждого заглубления.

Сначала рассчитывался геометрический коэффициент ( $k$ ) по формуле (1):

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

где  $ER_{st}$  – удельное электросопротивление стандартного 0,001 М раствора калия хлорида при температуре 20 °С (таблица 1);

$R_{st}$  – электросопротивление стандартного 0,001 М раствора калия хлорида при различных заглублениях электродов ( $z$ ).

На основании полученных данных были рассчитаны уравнения регрессии, аппроксимирующие зависимость геоме-

Таблица 1. – Электропроводность/электросопротивление водного раствора калия хлорида при различных температурах и концентрациях (адаптировано из [24])

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

трического коэффициента  $k$  от величины заглубления электродов  $z$  [25]. В отличие от предыдущего исследования [25], лучшая аппроксимация была достигнута при

использовании степенной функции (формула 2, рисунок 3).

$$k(z) = a_i \cdot z^b \tag{2}$$

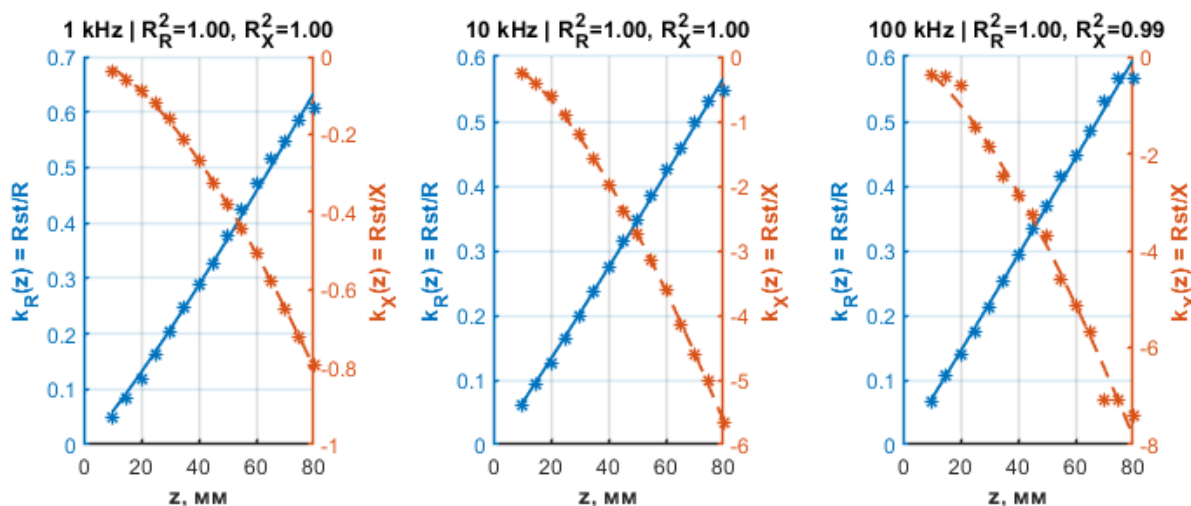


Рисунок 3. – Зависимость геометрического коэффициента ( $k_R$  и  $k_X$ ) от глубины погружения ( $z$ ) неизолированных электродов в стандартный раствор калия хлорида

Далее, подставляя в уравнение заглубление ( $z_{test}$ ) для опытных почвы или водного экстракта из нее, получали текущий геометрический коэффициент ( $k_{test}$ ) для данного заглубления  $z_{test}$ . Затем рассчитывали удельные сопротивления  $ERx$ , используя формулу (3):

$$ERx = k_{test} \cdot Rx, \tag{3}$$

где  $Rx$  – электросопротивление ( $R$  или  $X$ ) опытных почв или экстрактов ( $\Omega$ );

$k_{test}$  – текущий геометрический коэффициент.

### Алгоритм измерений

Погружают датчик в почву (влажную или насыщенную водой), водный раствор или почвенную суспензию на глубину  $z_{test}$  (например, по метке на электроде или уровню жидкости в контейнере). Для каждого образца регистрируются следующие параметры:

$R_{100k}, X_{100k}$  (на частоте 100 кГц) – для расчета базового содержания солей.

$R_{10k}, X_{10k}$  (на частоте 10 кГц) – для оценки фазового сдвига.

$R_{1k}, X_{1k}$  (на частоте 1 кГц) – для расчета коэффициента частотной дисперсии.

Температура пробы  $T$  ( $^{\circ}C$ ) для приве-

дения данных к стандарту 25 °С.

Для простого определения электропроводности с последующим расчетом электропроводности достаточно измерений на частоте 100 кГц. Это связано с максимальным устранением эффекта поляризации электродов. Даже в четырехэлектродной схеме на поверхности электродов возникают электрохимические процессы. На частоте 100 кГц ионы не успевают накапливаться у поверхности электрода (эффект ДЭС), что сводит реактивное сопротивление  $X$  к минимуму. Это делает измерения  $R$  максимально близкими к истинному объемному сопротивлению раствора.

Вторая причина связана с эффектом прошивания органических мембран. В растительных экстрактах и почвенных вытяжках могут присутствовать микроскопические фрагменты клеток или коллоидные частицы. На 10 кГц ток в основном обтекает эти частицы, воспринимая их как диэлектрические препятствия.

На 100 кГц проявляется эффект емкостного пробоя органических частиц, и ток проходит «сквозь» них. Это дает более объективную картину общей ионной проводимости всей пробы.

Наличие суспензии глины в растворе коренным образом меняет его электрическое поведение. В отличие от растворов чистых солей, глина вносит поверхностную проводимость и мощный емкостный эффект. Частицы глины имеют отрицательный заряд на поверхности, который притягивает облако катионов из раствора, образуя двойной электрический слой (ДЭС). Частотная зависимость – на низких частотах (1 кГц) ДЭС частиц глины поляризуется, создавая значительное реактивное сопротивление  $X$ . На высоких частотах (100 кГц) этот эффект как бы «срезается», измеряется только реальное движение ионов, т. е.  $R$ ). Кроме того, если в суспензии присутствует глина, то наблюдается дисперсия сопротивления. Значение  $R$  на 10 кГц существенно выше, чем на 100 кГц. Чем больше глины, тем больше этот разрыв. Наблюдается высокий фазовый угол  $\phi$ . В чистой соли на 100 кГц  $\phi \sim 0^\circ$ . В суспензии глины он может достигать  $-10^\circ \dots -20^\circ$  даже на высоких частотах.

#### Математический аппарат и обработка данных

Для стандартизации результатов и

исключения влияния внешних факторов (температура, геометрия датчика) первичные данные импеданса подвергались математической обработке по следующим этапам.

#### 1. Температурная коррекция проводимости

Удельная электрическая проводимость (УЭП) почвенных суспензий и водных растворов сильно зависит от вязкости воды и подвижности ионов, изменяется в среднем на 2% на каждый градус Цельсия [6]. Для сопоставимости результатов все измеренные значения сопротивления ( $R_t$ ) приводились к стандартной температуре  $T = 25^\circ\text{C}$  с использованием температурного коэффициента коррекции  $f_t$ :

$$f_t = 1 + \alpha \cdot (t - 25), \quad (4)$$

$$R_{25} = R_t / f_t, \quad (5)$$

где  $t$  – фактическая температура пробы, °С;

$\alpha$  – температурный коэффициент (принят равным 0,021);

$f_t$  – температурный коэффициент коррекции.

#### 2. Расчет частотных индексов

Для количественной и качественной оценки органо-минерального комплекса использовались относительные безразмерные величины, что позволяет нивелировать влияние общей минерализации раствора.

**Коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ )**, характеризующий общую массу мелкодисперсных фракций (количество физической глины), рассчитывался в широком диапазоне (1–100 кГц):

$$k_{fd} = \frac{R_{1k} - R_{100k}}{R_{100k}} \cdot 100\% . \quad (6)$$

Коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ) отражает относительное изменение активного сопротивления при переходе от низкой частоты к высокой и отражает объемную долю частиц, обладающих развитым двойным электрическим слоем (ДЭС) [26]. Физически это связано с явлением мембранной и межфазной поляризации. На низких частотах (1 кГц) ионы в двойном электрическом слое (ДЭС)

успевают смещаться и накапливаться у границ раздела фаз, создавая дополнительное «сопротивление преграды». На высоких частотах (100 кГц) ионы лишь совершают колебания на месте, и система ведет себя как обычный проводник. Чем больше площадь поверхности раздела (т. е. чем больше глины), тем выше эта разница и, следовательно, выше  $k_{fd}$ . Согласно ряду исследований [1, 12], рост  $k_{fd}$  в частотном диапазоне 1–100 кГц напрямую коррелирует с увеличением содержания физической глины (частицы < 0,01 мм), что обусловлено высокой удельной поверхностью данной фракции и ее способностью к поверхностной поляризации [27–29].

Математическое выражение коэффициента дисперсии  $k_{fd}$  как отношения разности активных сопротивлений на частотах 1 и 100 кГц к высокочастотному пределу согласуется с теоретическими моделями Максвелла-Вагнера [30, 11]. Использование частоты 100 кГц в качестве реперной точки позволяет минимизировать вклад межфазной поляризации, фиксируя «чистую» проводимость порового раствора [31].

Коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ) может рассматриваться как достаточно надежный суррогатный показатель содержания физической глины. Физический смысл данной замены заключается в прямой зависимости интенсивности поляризации от удельной поверхности системы, основным носителем которой в почвах являются частицы размером менее 0,01 мм [32–34]. Это позволяет использовать  $k_{fd}$  для экспресс-оценки текстурного состава почвы, особенно в задачах прецизионного растениеводства лекарственных культур, где критически важна оценка активной поверхности почвенных коллоидов.

Связь между электрофизической дисперсией и содержанием физической глины ( $C_{clay}$ , %) чаще всего описывается степенной или логарифмической функцией, так как при высоких концентрациях глины наблюдается эффект «самонаслаивания» частиц, и рост дисперсии замедляется [12, 34–35].

Математическая модель суррогатного (косвенного) определения содержания глинистых частиц через электрофизические параметры базируется на теории поверхностной проводимости и межфазной

поляризации. В методике предложено эмпирическое уравнение, связывающее коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ) с процентным содержанием физической глины ( $C_{clay}$ ):

$$C_{clay} = A \cdot (k_{fd})^B, \quad (7)$$

где  $A = 1,15$  и  $B = 1,02$  – коэффициенты для калибровочных эталонов почв.

Суть модели заключается в том, что высокочастотное сопротивление ( $R_{100k}$ ) отражает только общую минерализацию раствора, тогда как низкочастотное ( $R_{1k}$ ) включает в себя сопротивление, обусловленное «заторможенными» ионами в двойном электрическом слое (ДЭС) на поверхности глины.

Глинистые минералы обладают колоссальной удельной поверхностью, которая на порядки выше, чем у песка или пыли. Величина  $k_{fd}$  пропорциональна количеству связанных ионов, которые могут участвовать в поляризации. Поскольку плотность заряда на поверхности большинства глинистых минералов (монтмориллонит, иллит) относительно стабильна для конкретного типа почв,  $k_{fd}$  становится прямой функцией от массы глинистых частиц в единице объема [34, 36].

Предложенное уравнение регрессии позволяет использовать электрофизические измерения для количественной оценки текстуры почв без проведения длительных процедур седиментации. Это особенно ценно для оперативного картирования угодий под лекарственные культуры, где требуется высокая плотность точек отбора проб.

**Индекс коллоидности (Colloidal Index, CI)** представляет собой расчетный параметр, характеризующий относительный вклад максвелл-вагнеровской поляризации в зоне (10–100 кГц) в общий импеданс системы [11, 37]. Коллоидные частицы (глина, гумус, белки) имеют электрический заряд на поверхности. При низких частотах (10 кГц) ток тратит энергию на поляризацию этой «шубы» из ионов вокруг частицы, что прибор фиксирует как повышенное сопротивление. На высоких частотах (100 кГц) ионы не успевают следовать за полем, и ток течет «насквозь», показывая только чистую проводимость раствора.

Расчет  $CI$  через нормированную разность активных сопротивлений на частотах 10 и 100 кГц позволяет нивелировать влияние общей минерализации раствора и выделить отклик, обусловленный концентрацией и электрохимической активностью мелкодисперсной фракции [13, 39]. Согласно модели Бернера [38], данный показатель прямо коррелирует с плотностью поверхностного заряда коллоидного комплекса, активированного в процессе ультразвуковой дезагрегации.

$CI$  определяется как процентное отношение разности активных сопротивлений, измеренных на промежуточной (10 кГц) и высокой (100 кГц) частотах, к базовому сопротивлению на высокой частоте:

$$CI = \frac{R_{10k} - R_{100k}}{R_{100k}} \cdot 100\%. \quad (8)$$

$CI$  отражает относительное содержание и активность мелкодисперсной (коллоидной) фракции в образце. После 5–15 минут озвучивания  $CI$  обычно растет. Это происходит потому, что ультразвук разбивает крупные агрегаты на многочисленные мелкие, вплоть до размеров коллоидов. Чем сильнее вырос  $CI$  после УЗ-ванны, тем выше была «структурность» исходной почвы (ее способность формировать прочные агрегаты).

#### Коэффициент удельной активности ( $K_{ac}$ )

Для финальной диагностики текстурного типа и разделения минеральных и органических коллоидов вычислялось их соотношение:

$$K_{ac} = \frac{CI}{k_{fd}}. \quad (9)$$

Данный коэффициент нормирует высокочастотный отклик («качество») на общую дисперсию («количество»), позволяя выделить специфическую активность поверхности независимо от концентрации твердой фазы в экстракте.

#### Фазовый анализ (фазовый угол $\phi$ )

Фазовый угол показывает сдвиг между напряжением и током. Он рассчитывается из значений активного сопротивления  $R$  и

реактивного сопротивления  $X$  по формуле:

$$\phi = \arctan\left(\frac{X}{R}\right). \quad (10)$$

Фазовый угол  $\phi$  на частоте 10 кГц использовался как прямой индикатор емкостной составляющей импеданса.

Глубина фазового сдвига интерпретировалась как мера «энергоемкости» ДЭС, где более высокие абсолютные значения  $\phi$  соответствуют активным глинистым минералам с высокой емкостью катионного обмена (ЕКО).

Фазовый угол ( $\phi_{10k}$ ) выступает в качестве индикатора электрохимической активности поверхности почвенных частиц [41]. Исследования показывают, что минеральные глинистые компоненты, такие как монтмориллонит и иллит, за счет высокой плотности поверхностного заряда и жесткой структуры ДЭС, индуцируют более глубокий фазовый сдвиг по сравнению с органическими субстратами (гумусовыми веществами, например) при эквивалентных уровнях активного сопротивления [36, 40–42]. Данный феномен позволяет использовать фазовые характеристики для разделения минеральной и органической составляющих коллоидного комплекса почвы [43]. Иначе говоря, чем «отрицательнее» угол, тем больше органики в почве.

Для более глубокой диагностики был введен расчетный коэффициент удельной активности:

$$K_{ac} = CI / k_{fd}. \quad (11)$$

Данный параметр позволяет дифференцировать образцы с идентичным гранулометрическим составом по их минералогической природе. Если  $k_{fd}$  (1–100 кГц) описывает всю «заселенность» среды мелкими частицами, то  $CI$  (10–100 кГц) вычлняет из них только самые подвижные и заряженные. Отношение  $CI/k_{fd}$  показывает, какую долю в общей массе мелкодисперсных частиц составляют истинно активные коллоиды. Высокие значения  $K_{ac}$  ( $> 0,5$ ) характерны для органогенных и гумусированных горизонтов почв, где высокая удельная поверхность коллоидов обеспечивает интенсивную поляризацию в диапазоне 10–100 кГц [44], и свидетельствуют о высокой емкости поглощения

почвы. Снижение коэффициента ниже 0,3 при высоких значениях  $k_{fd}$  свидетельствует о преобладании пылеватых фракций и минералогически истощенных иллитовых или каолинитовых систем [34]. В такой почве много пылеватых частиц (высокий  $k_{fd}$ ), но они электрохимически пассивны (например, мелкозернистый кварц или сильно истощенные глины).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании предложенных коэффициентов, измеряемых с помощью импедансной спектроскопии, нами предложена следующая (ориентировочная) таблица (таблица 2) классификации текстурных типов почвы, адаптированной к классификации Н. А. Качинского [4].

Таблица 2. – Объединенная матрица классификации почв по всем импедансным индексам

Тип почвы	EC25 (мкСм/см)	$k_{fd}$ (%)	CI (%)	$K_{ac}$	$\Phi_{1k}$ (°)	$\Phi_{10k}$ (°)	$\Phi_{100k}$ (°)
Песчаные	0–20	> 30	0–20	0–1,0	3–10	5–12	5–15
Супесчаные	20–40	20–35	20–40	0,8–1,2	8–15	10–20	15–25
Суглинистые	40–80	10–25	40–60	1,0–1,8	12–20	15–30	25–40
Глинистые	> 80	< 15	> 60	> 1,5	15–30	25–40	35–60+

Для определения текстурных типов почв нами предложен метод на основе анализа многочастотных импедансных спектров с использованием неметрического многомерного шкалирования (NMDS). В качестве входных данных использовались комплексные импедансные характеристики почвенных образцов (глина, суглинок, супесь, песок), измеренные в диапазоне частот (1, 10 и 100 кГц). В качестве меры несходства применялось евклидово расстояние между нормализованными спектрами. NMDS-процедура позволила по-

лучить двумерную ординацию, в которой взаимное расположение точек отражает ранговые отношения между спектрами. Качество ординации оценивалось по величине стресса и коэффициенту соответствия исходных и ординационных расстояний (рисунки 4–5).

Результаты ординации почвенных образцов методом неметрического многомерного масштабирования (NMDS) демонстрируют высокую адекватность модели: значение стресса составляет 0,000, а суммарная объясненная дисперсия (Total

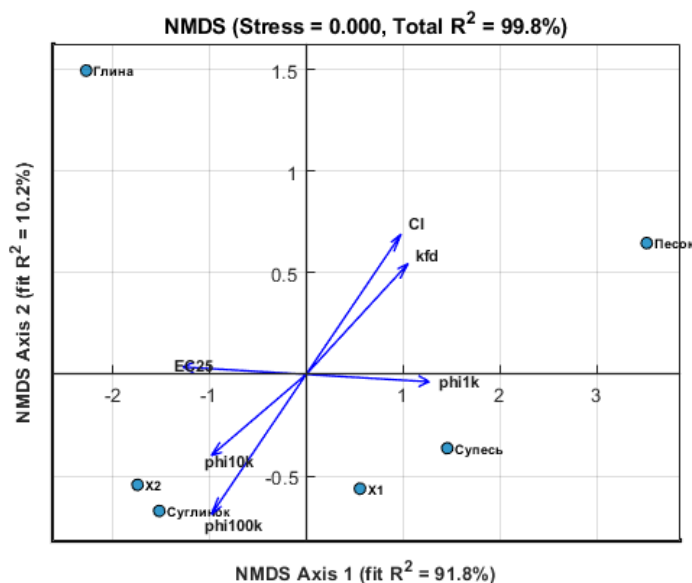


Рисунок 4. – NMDS-ординация почвенных образцов на основе многочастотных импедансных спектров (направления стрелок соответствуют корреляции импедансных параметров с ординационными координатами). Эталонные текстурные классы (глина, суглинок, супесь, песок), X1 и X2 – классифицируемые образцы

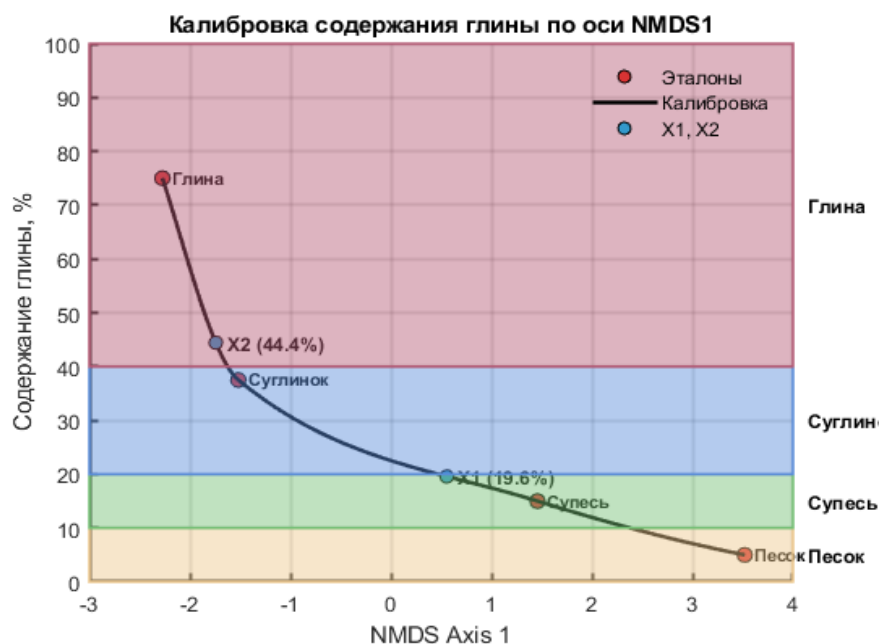


Рисунок 5. – Эмпирическая калибровка первой оси NMDS (NMDS Axis 1) по содержанию физической глины на основе эталонных текстурных классов (глина, суглинок, супесь, песок)

$R^2$ ) достигает 99,8%. Основной вклад в дифференциацию объектов вносит первая ось (NMDS Axis 1), описывающая 91,8% вариации данных, в то время как на вторую ось приходится лишь 10,2%.

Первая ось (NMDS Axis 1) выступает в роли интегрального показателя «электрофизической плотности» почв. Противоположная направленность EC25 и  $\Phi_{1k}$  подтверждают, что для данного ряда почв увеличение содержания тонкодисперсных фракций ведет к росту активной проводимости при одновременном снижении фазовой задержки сигнала.

Вторая ось (NMDS Axis 2), несмотря на меньшую долю объясненной дисперсии (10,2%), играет ключевую роль в дифференциации почвенных разностей внутри укрупненных групп.

Таким образом, первая ось разделяет почвы по фундаментальному признаку «легкие–тяжелые», вторая ось (NMDS Axis 2) детализирует эту классификацию, отделяя чистые литологические разности (песок, глина) от смешанных типов (супесь, суглинок). Это делает двумерное пространство NMDS эффективным инструментом для точной идентификации гранулометрического типа почвы по ее электрофизическому отклику.

Показана монотонная калибровоч-

ная зависимость (pchip-интерполяция), отражающая строгий порядок эталонов при нелинейной форме связи (рисунок 5). Цветные фоновые области соответствуют диапазонам текстурных типов по классификации Качинского (0–100% физической глины) и показаны как интерпретационный фон, экстраполированный на весь диапазон оси NMDS Axis 1. Полученные значения содержания глины представляют собой эмпирические оценки, валидные в пределах данного набора данных для почв с промывным типом увлажнения.

Ультразвук разрушает почвенные агрегаты, которые в обычном состоянии удерживаются вместе органическим «клеем» или силами электростатического притяжения, что высвобождает скрытую проводящую поверхность глинистых минералов.

Применение ультразвуковой дезагрегации (5–15 мин) является необходимым условием для получения объективных значений электрофизических индексов. Ультразвуковая кавитация разрушает водостойчивые агрегаты [14], переводя систему в состояние максимальной дисперсности. Это приводит к экспоненциальному росту суммарной площади поверхности двойного электрического слоя (ДЭС), что фиксируется по увеличению индекса коллоидности (CI) и углублению фазового

сдвига  $\Phi_{10k}$  [16]. Сонификация позволяет нивелировать влияние структурных факторов почвы, фокусируя измерение на минералогической активности и гранулометрии первичных частиц [45–46].

После обработки ультразвуком наблюдается некоторый рост электропроводности ( $\sigma$ ). Ультразвук высвобождает ионы, замкнутые внутри почвенных агрегатов, в свободный раствор. Значение  $\sigma$  становится выше и объективнее отражает реальный запас минеральных солей в почве.

После ультразвука происходит стабилизация фазового угла ( $\Phi$ ) за счет создания стойкой мелкодисперсной взвеси, по-

верхность взаимодействия частиц с током становится максимальной. Фазовый угол на 10 кГц станет более выраженным и стабильным.

Наблюдается увеличение  $k_{fd}$  вследствие разрушения агрегатов, что увеличивает суммарную емкость двойного электрического слоя (ДЭС). Разница между 1 кГц и 100 кГц станет еще более наглядной, что позволит точнее отличить тяжелый суглинок от среднего.

В качестве примера приводим результаты анализа суспензии почвы текстурного типа суглинок после обработки ультразвуком и центрифугирования (таблица 3).

Таблица 3. – Результаты анализа суспензии почвы текстурного типа суглинок после обработки ультразвуком и центрифугирования

Параметр (Показатель)	Обозначение	Суспензия	Центрифугат	Вклад твердой фазы ( $\Delta$ )
Сопротивление 1 кГц, Ом	$R_{1k}$	522	516	-6
Сопротивление 10 кГц, Ом	$R_{10k}$	474	481	+7
Сопротивление 100 кГц, Ом	$R_{100k}$	441	454	+13
Коэффициент дисперсии, %	$k_{fd}$	<b>18,37</b>	13,66	<b>4,71</b>
Индекс коллоидности, %	CI	<b>7,48</b>	5,95	<b>1,53</b>
Коэффициент активности	$K_{ac}$	<b>0,407</b>	0,435	—
Фазовый угол (10 кГц), °	$\Phi_{10k}$	<b>-3,38</b>	-2,74	<b>0,64</b>
Расчетное содержание глины, %	$C_{clay}$	<b>22,2</b>	—	—

Коэффициент дисперсии ( $k_{fd}$ ) в исследуемом образце (18,37%) свидетельствует о среднесуглинистом составе, при этом 25% от общей интенсивности дисперсии обусловлено непосредственно твердой фазой. Снижение  $k_{fd}$  после центрифугирования до 13,66% подтверждает эффективность использования данного параметра для дифференциации вклада почвенного раствора и коллоидных частиц в общую электропроводность системы. Согласно суррогатной модели ( $C_{clay} = 1,15 \cdot k_{fd}^{1,02}$ ), расчетное содержание физической глины составляет примерно 22,2%.

Собственная дисперсия частиц составляет (4,71%). Это «чистый» показатель глинистости. Разница между суспензией и раствором показывает, какую долю дисперсии создают именно твердые коллоиды. Фоновая дисперсия раствора составляет (13,66%). Высокая дисперсия в прозрачном центрифугате указывает на наличие в растворе высокомолекулярных соединений (гуминовых и фульвокислот) или других коллоидов, которые не осели при центрифугировании. Если  $k_{fd}$  раство-

ра почти равен  $k_{fd}$  суспензии, это означает, что почва структурно деградирована, и ее свойства определяются только химией раствора. В этом случае частицы вносят весомый вклад, что говорит о структурной целостности почвенного поглощающего комплекса.

Сравнение «до» и «после» центрифугирования показывает вклад твердых частиц в электрофизический отклик. Сопротивление центрифугата ( $R_{100} = 454$ ) выше, чем у суспензии (441). Это подтверждает, что в суспензии частицы глины создают дополнительные пути проводимости (поверхностная проводимость ДЭС). После удаления частиц наблюдается спад дисперсии ( $k_{fd}$ ) с 18,37% до 13,66%. Оставшиеся 13,66% в центрифугате обусловлены не глиной, а ионной поляризацией растворенных органических веществ и специфической измерительной ячейки.

Разница в фазовом угле ( $\Delta\Phi = 0,64^\circ$ ) и индексе коллоидности ( $\Delta CI = 1,53\%$ ) – это истинная коллоидность почвенных коллоидов. Значение  $K_{ac} = 0,41$  говорит о том, что коллоидный комплекс имеет преиму-

щественно минеральный характер (глинистые минералы гидрослюдистого типа) с умеренным содержанием гумуса.

Сравнительный анализ суспензии и центрифугата показал, что твердая фаза вносит вклад в общую дисперсию в размере 4,71%. Значение коэффициента удельной активности  $K_{ac} = 0,41$  в сочетании с фазовым углом  $-3,38^\circ$  позволяет идентифицировать образец как среднесуглинистую почву с активным минеральным поглощающим комплексом. Низкие значения УЭП (1020 мкСм/см) свидетельствуют о благоприятном солевом режиме для выра-

щивания лекарственных культур.

Диаграмма (рисунок 6) демонстрирует вклад твердой фазы в общую поляризацию образца. Значительное снижение коэффициента частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ) и индекса коллоидности (CI) после удаления частиц подтверждает, что именно коллоиды являются основным источником частотной зависимости. Изменение фазового угла  $\phi_{10k}$  отражает переход от комплексного отклика системы «частица-раствор» к отклику чистого электролита. Значение  $K_{ac}$  указывает на умеренную активность коллоидного комплекса.

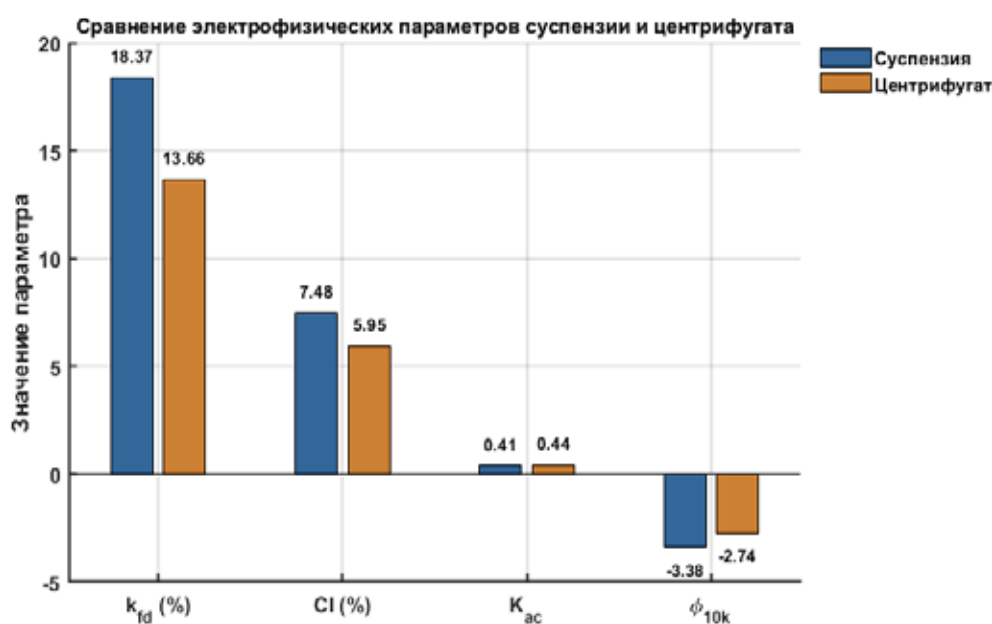


Рисунок 6. – Сравнение ключевых электрофизических параметров для почвенной суспензии и центрифугата

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

$R_{1k}$ ,  $R_{10k}$ ,  $R_{100k}$  – активное электрическое сопротивление, измеренное на частотах 1, 10 и 100 кГц соответственно [Ом].

$X_{1k}$ ,  $X_{10k}$ ,  $X_{100k}$  – реактивное электрическое сопротивление, измеренное на частотах 1, 10 и 100 кГц соответственно [Ом].

$\phi_{10k}$  (Phase Angle) – фазовый угол (сдвиг фаз) на частоте 10 кГц [град.].

$k_{fd}$  (Frequency Dispersion Coefficient) – коэффициент частотной дисперсии (1–100 кГц) [%]. Индикатор количественного содержания физической глины.

CI (Colloidal Index) – индекс коллоидности (10–100 кГц) [%]. Индикатор качественной активности коллоидного комплекса.

$K_{ac}$  (Specific Activity Coefficient) – коэффициент удельной активности коллоидов. Рассчитывается как отношение CI /  $k_{fd}$ .

$\sigma_{25}$ , EC25 (Electrical Conductivity) – удельная электрическая проводимость, приведенная к температуре 25 °С [мкСм/см].

$f_t$  (Temperature Correction Factor) – температурный поправочный коэффициент.

$k$  (Cell Constant) – геометрическая константа измерительной ячейки [см<sup>-1</sup>].

### Аббревиатуры:

ДЭС (EDL) – двойной электрический слой.

УЗ (US) – ультразвук/ультразвуковая обработка.

**ЕКО (СЕС)** – емкость катионного обмена.

**SIP** – спектрально-вызванная поляризация (Spectral Induced Polarization).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования была разработана и апробирована методика оперативной диагностики почвенных сред, основанная на частотной дисперсии импеданса в диапазоне 1–100 кГц.

Установлено, что коэффициент частотной дисперсии ( $k_{fd}$ ) в диапазоне 1–100 кГц является надежным индикатором количественного содержания физической глины (частиц < 0,01 мм).

Фазовый угол ( $\varphi_{10k}$ ) позволяет дифференцировать природу коллоидов, разделяя высокоактивные минеральные глины и органическое вещество почвы.

Введенный индекс коллоидности (**СI**) эффективно отражает состояние двойного электрического слоя (ДЭС) и степень дезагрегации образца.

Разработан математический алгоритм обработки данных, который через систему безразмерных индексов ( $k_{fd}$ , **СI**,  $K_{ac}$ ) позволяет интерпретировать электрофизический отклик почвенной системы. Внедренная температурная коррекция (приведение к 25 °С с коэффициентом  $\alpha = 0,021$ ) обеспечивает сопоставимость результатов вне зависимости от полевых условий замера.

Установлена высокая чувствительность параметров дисперсии к гранулометрическому составу. Сравнительный анализ суспензии и раствора над осадком после отстаивания или центрифугирования позволяет количественно выделить вклад твердой фазы коллоидов в общую проводимость, что подтверждает значительную роль поверхностной проводимости двойного электрического слоя (ДЭС) в формировании импеданса.

Предложенная методика может быть эффективно использована в прецизионном возделывании лекарственных растений. Оперативный контроль индекса коллоидности (**СI**) и коэффициента активности ( $K_{ac}$ ) позволяет прогнозировать пригодность участков для выращивания конкретных видов лекарственного сырья, чувствительных к текстуре почвы и ее ионообменной способности. Использование метода обеспечивает минимизацию

рисков снижения качества сырья из-за несоответствия почвенных условий физиологическим потребностям растений, что открывает новые возможности для стандартизации агротехнических приемов в лекарственном растениеводстве.

Предложенный метод классификации текстуры через электрофизические параметры открывает возможности для автоматизации почвенного мониторинга и создания портативных систем экспресс-анализа, не требующих сложной химической пробоподготовки.

Создание системы новых безразмерных коэффициентов (**СI**,  $k_{fd}$ ,  $K_{ac}$ ) позволяет стандартизировать электрофизические измерения, делая их независимыми от геометрии датчика. Это закладывает основу для создания новых классификаторов почв.

Практическая значимость состоит в скорости и экономии. Традиционный гранулометрический анализ (метод пипетки) занимает от 24 до 48 часов. Методика дает результат за 15–20 минут (включая УЗ-подготовку), что дает существенную экономию ресурсов.

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

#### MULTIFREQUENCY IMPEDANCE ANALYSIS OF SOILS IN MEDICINAL PLANT CULTIVATION: METHODOLOGY

The article proposes a novel electrophysical technique for assessing granulometric composition and mineralogical activity of soils. The method is based on the analysis of complex impedance of soil extracts in the 1–100 kHz frequency range preceded by ultrasonic sample treatment. Calculated indices are introduced and substantiated: the frequency dispersion coefficient ( $k_{fd}$ ) reflecting the quantitative content of physical clay, and the colloidal index (CI) characterizing qualitative activity of the electrical double layer (EDL). The authors propose a specific activity coefficient  $K_{ac} = CI / k_{fd}$  enabling differentiation between mineral and organic components of the colloidal complex.

Keywords: Soil electrophysics, impedance spectroscopy, electrical double layer (EDL), ultrasonic disaggregation, dispersion coefficient, colloidal index, soil texture, medicinal plants.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шейн, Е. В. Курс физики почв / Е. В. Шейн. – Москва : Изд-во Московского ун-та, 2005. – 432 с.
2. Friedman, S. P. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review / S. P. Friedman // *Computers and electronics in agriculture*. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 45–70. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.11.001.
3. Дембовецкий, А. В. Гранулометрический состав почв: история, развитие методов, современное состояние и перспективы / А. В. Дембовецкий, З. Н. Тюгай, Е. В. Шейн // *Вестник Московского университета. Серия 17, Почвоведение*. – 2024. – Т. 79, №. 4. – С. 7–13. – DOI: 10.55959/MSU0137-0944-17-2024-79-4-7-13.
4. Вадюнина, А. Ф. Методы исследования физических свойств почв / А. Ф. Вадюнина, З.А. Корчагина. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Агропромиздат, 1986. – 416 с.
5. Rhoades, J. D. Soil salinity assessment: methods and interpretation of electrical conductivity measurements / J. D. Rhoades, F. Chanduvi, S. M. Lesch. – Rome : Food & Agriculture Org., 1999. – 152 p.
6. Corwin, D. L. Apparent soil electrical conductivity measurements in agriculture / D. L. Corwin, S. M. Lesch // *Computers and electronics in agriculture*. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 11–43. – DOI: 10.1016/j.compag.2004.10.005.
7. Klein, K. A., Santamarina J. C. Electrical conductivity in soils: Underlying phenomena / K. Klein, J. C. Santamarina // *Journal of environmental & engineering geophysics*. – 2003. – Vol. 8, N 4. – P. 263–273. – DOI: 10.4133/JEEG8.4.263.
8. A review of advances in dielectric and electrical conductivity measurement in soils using time domain reflectometry / D. A. Robinson, S. B. Jones, J. M. Wraith [et al.] // *Vadose zone journal*. – 2003. – Vol. 2, N 4. – P. 444–475. – DOI: 10.2136/vzj2003.4440.
9. Relationship between spectral induced polarization and hydraulic properties of saturated and unsaturated sandstone / A. Binley, L. D. Slater, M. Fukes, G. Cassiani // *Water resources research*. – 2005. – Vol. 41, N 12. – Art. W12417. – DOI: 10.1029/2005WR004202.
10. Revil, A. Spectral induced polarization of shaly sands: Influence of the electrical double layer / A. Revil // *Water resources research*. – 2012. – Vol. 48, N 2. – Art. W02517. – DOI: 10.1029/2011WR011260.
11. Chelidze, T. L. Electrical spectroscopy of rocks: a review – I. Theoretical models / T. L. Chelidze, Y. Gueguen // *Geophysical journal international*. – 1999. – Vol. 137, N 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1046/j.1365-246x.1999.00799.x.
12. A physical model of the low-frequency electrical polarization of clay rocks / P. Cosenza, A. Ghorbani, C. Revil [et al.] // *Journal of geophysical research. Solid earth*. – 2008. – Vol. 113, N B8. – P. 1–9. – DOI: 10.1029/2007JB005539.
13. Garrouch, A. A. The influence of clay content, salinity, stress, and wettability on the dielectric properties of brine-saturated rocks; 10 Hz to 10 MHz / A. A. Garrouch, M. M. Sharma // *Geophysics*. – 1994. – Vol. 59, N 6. – P. 909–917. – DOI: 10.1190/1.1443650.
14. North, P. F. Towards a fixed standard for determining the resistance of soil aggregates to ultrasonic dispersion / P. F. North // *The journal of soil science*. – 1976. – Vol. 27, N 4. – P. 447–459.
15. Шаймухаметов, М. Ш. Опыт использования ультразвука при изучении механизма закрепления органического вещества в почве / М. Ш. Шаймухаметов // *Почвоведение*. – 1974. – № 5. – С. 154–161.
16. A comparison of physical soil organic matter fractionation methods for amended soils / S. Duddigan, L. J. Shaw, P. D. Alexander, C. D. Collins // *Applied and environmental soil science*. – 2019. – Vol. 2019, N 1. – P. 1–12. – DOI: 10.1155/2019/3831241.
17. Field, D. J. A description of aggregate liberation and dispersion in A horizons of Australian Vertisols by ultrasonic agitation / D. J. Field, B. Minasny // *Geoderma*. – 1999. – Vol. 91, N 1/2. – P. 11–26. – DOI: 10.1016/S0016-7061(98)00142-6.
18. Optimization of Secondary Metabolites Production in Medicinal Plants / A. Sharma, P. Krishna, M. Pant, K. Pant // *Tissue Culture Techniques and Medicinal Plants : Enhancing Propagation and Production* / ed.: A. Husen, M. Pant. – Boca Raton : CRC Press, 2024. – P. 275–289.
19. Investigating the effect of different soil textures on morphological characteristics and the amount of essential oil of *Lippia citriodora* medicinal plant / A. M. A. Hakimzadeh, M. Haghjoo, G. Moradi, M. Esfandiari // *Water and soil management and modeling*. – 2022. – DOI: 10.22098/mmws.2022.10991.1095.
20. Vegetation characteristics and response to the soil properties of three medicinal plant communities in Altay Prefecture, China / T. Lang, L. Pan, B. Liu [et al.] // *Sustainability*. – 2020. – Vol. 12, N 24. – Art. 10306. – DOI: 10.3390/su122410306.
21. Mehalaine, S. Plants of the same place do not have the same metabolic pace: soil properties affect differently essential oil yields of plants growing wild in semiarid Mediterranean lands /

- S. Mehalaine, H. Chenchouni // *Arabian Journal of Geosciences*. – 2020. – Vol. 13. – Art. 1263. – DOI: 10.1007/s12517-020-06219-4.
22. Habberjam, G. M. The use of a square configuration in resistivity prospecting / G. M. Habberjam, G. E. Watkins // *Geophysical prospecting*. – 1967. – Vol. 15, N 3. – P. 445–467. – DOI: 10.1111/j.1365-2478.1967.tb01798.x.
23. Habberjam, G. M. The effects of anisotropy on square array resistivity measurements / G. M. Habberjam // *Geophysical prospecting*. – 1972. – Vol. 20, N 2. – P. 249–266. – DOI: 10.1111/j.1365-2478.1972.tb00631.x.
24. Wu, Y. C. Proposed new electrolytic conductivity primary standards for KCl solutions / Y. C. Wu, W. F. Koch, K. W. Pratt // *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*. – 1991. – Vol. 96, N 2. – P. 191–201. – DOI: 10.6028/jres.096.008.
25. 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.
26. Revil, A. Determination of permeability from spectral induced polarization in granular media / A. Revil, N. Florsch // *Geophysical journal international*. – 2010. – Vol. 181, N 3. – P. 1480–1498. – DOI: 10.1111/j.1365-246X.2010.04573.x.
27. Vanhala, H. Mapping oil-contaminated sand and till with the spectral induced polarization (SIP) method / H. Vanhala // *Geophysical Prospecting*. – 1997. – Vol. 45, N 2. – P. 303–326. – DOI: 10.1046/j.1365-2478.1997.00338.x.
28. Vanhala, H. Laboratory and Field Studies of Environmental and Exploration Applications of the Spectral Induced Polarization (SIP) Method : acad. diss. ... for the degree of Dr. of Technical Sciences / Vanhala Heikki ; Geological Survey of Finland. – Espoo, 1997. – 110 l.
29. Vanhala, H. Laboratory and Field Results of the Use of the Spectral Induced Polarization (SIP) Method for Detecting Organic and Inorganic Contaminants / H. Vanhala // 3rd EEGS Meeting, Aarhus, 9-11 Aug. 1997. – Aarhus, Denmark : European Association of Geoscientists & Engineers, 1997.
30. Dukhin, S. S. Dielectric properties of disperse systems / S. S. Dukhin // *Surface and Colloid Science*. – 1971. – Vol. 3. – P. 83–165.
31. Lesmes, D. P. Dielectric spectroscopy of sedimentary rocks / D. P. Lesmes, K. M. Morgan // *Journal of geophysical research. Solid Earth*. – 2001. – Vol. 106. – P. 13329–13346. – DOI: 10.1029/2000JB900402.
32. Waxman, M. H. Electrical conductivities in oil-bearing shaly sands / M. H. Waxman, L. J. M. Smits // *SPE journal*. – 1968. – Vol. 8, N 2. – P. 107–122. – DOI: 10.2118/1863-A.
33. Liu, F. Electrical Conductivity in Soils: A Review / F. Liu. – 2015. – 31 p.
34. Using the Spectral Induced Polarization technique for estimating soil texture and moisture content / M. Moawad, M. Gomaa, A. M. Elshenawy [et al.] // *Advances in Basic and Applied Sciences*. – 2025. – Vol. 4, N 1. – P. 1–6. – DOI: 10.21608/abas.2025.341306.1056.
35. Al-Moadhen, M. M. Electrical conductivity of sand-clay mixtures / M. M. Al-Moadhen, B. G. Clarke, X. Chen // *Proceedings of the ICE – Geotechnical Engineering*. – 2022. – Vol. 175, N 6. – P. 503–516.
36. Spectral induced polarization of clay-sand mixtures: Experiments and modeling / G. Okay, P. Leroy, A. Ghorbani [et al.] // *Geophysics*. – 2014. – Vol. 79, N 6. – P. E353–E75. – DOI: 10.1190/geo2013-0347.1.
37. Chelidze, T. L. Electrical spectroscopy of porous rocks: II. Experimental results and interpretation / T. L. Chelidze, Y. Gueguen, C. Ruffet // *Geophysical journal International*. – 1999. – Vol. 137, N 1. – P. 16–34. – DOI: 10.1046/j.1365-246x.1999.00800.x.
38. Börner, F. D. Estimation of hydraulic conductivity from complex electrical measurements / F. D. Börner // *SGA-Spektrum*. – 1995. – N 1. – P. 13–28.
39. Use of airborne radar images and machine learning algorithms to map soil clay, silt, and sand contents in remote areas under the Amazon rainforest / A. C. S. Ferreira, M. B. Ceddia, E. M. Costa [et al.] // *Remote sensing*. – 2022. – Vol. 14, N 22. – Art. 5711. – DOI: 10.3390/rs14225711.
40. Microwave dielectric behavior of wet soil – Part II: Dielectric mixing models / M. C. Dobson, F. T. Ulaby, M. T. Hallikainen, M. A. El-rayes // *IEEE transactions on geoscience and remote sensing*. – 1985. – Vol. GE-23, N 1. – P. 35–46. – DOI: 10.1109/TGRS.1985.289498.
41. Slater, L. D. IP interpretation in environmental investigations / L. D. Slater, D. P. Lesmes // *Geophysics*. – 2002. – Vol. 67, N 1. – P. 77–88. – DOI: 10.1190/1.1451353.
42. Slater, L. Electrical-hydraulic relationships observed for unconsolidated sediments / L. Slater, D. P. Lesmes // *Water resources research*. – 2002. – Vol. 38, N 10. – DOI: 10.1029/2001WR001075.
43. Complex conductivity of soils / A. Revil, A. Coperey, Z. Shao [et al.] // *Water resources research*. – 2017. – Vol. 53, N 8. – P. 7121–7147. – DOI: 10.1002/2017WR020655.
44. Electrical conductivity, pH, organic matter and texture of selected soils around the Qatar university campus / S. I. Alam, H. Hammada, F. Khan [et al.] // *Research in Agriculture Livestock and Fisheries*. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 403–409. – DOI: 10.3329/ralf.v7i3.51359.
45. Mayer, L. M. Relationships between whole sediment surface area and organic matter / L. M. Mayer // *Chemical geology*. – 1994. –

Vol. 114, N 3/4. – P. 347–363. – DOI: 10.1016/0009-2541(94)90063-9.

46. Revil, A. Spectral induced polarization porosimetry / A. Revil, N. Florsch, C. Camerlynck // Geophysical journal international. – 2014. – Vol. 198, N 2. – P. 1016–1033. – DOI: 10.1093/gji/ggu180.

### REFERENCES

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

2. Friedman SP. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review. *Comput Electron Agric.* 2005;46(1-3):45–70. doi: 10.1016/j.compag.2004.11.001

3. Dembovetskii AV, Tiugai ZN, Shein EV. Granulometric composition of soils: history, development of methods, current state and prospects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 17, Pochvovedenie.* 2024;79(4):7–13. doi: 10.55959/MSU0137-0944-17-2024-79-4-7-13. (In Russ.)

4. Vadiunina AF, Korchagina ZA. Methods of studying the physical properties of soils. 3-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Agropromizdat; 1986. 416 s. (In Russ.)

5. Rhoades JD, Chanduvi F, Lesch SM. Soil salinity assessment: methods and interpretation of electrical conductivity measurements. Rome, Italy: Food & Agriculture Org.; 1999. 152 p

6. Corwin DL, Lesch SM. Apparent soil electrical conductivity measurements in agriculture. *Comput Electron Agric.* 2005;46(1-3):11–43. doi: 10.1016/j.compag.2004.10.005

7. Klein KA, Santamarina JC. Electrical conductivity in soils: Underlying phenomena. *J Environ Eng Geophys.* 2003;8(4):263–73. doi: 10.4133/JEEG8.4.263

8. Robinson DA, Jones SB, Wraith JM, Or D, Friedman SP. A review of advances in dielectric and electrical conductivity measurement in soils using time domain reflectometry. *Vadose Zone J.* 2003;2(4):444–75. doi: 10.2136/vzj2003.4440

9. Binley A, Slater LD, Fukes M, Cassiani G. Relationship between spectral induced polarization and hydraulic properties of saturated and unsaturated sandstone. *Water Resour Res.* 2005;41(12 Art W12417). doi: 10.1029/2005WR004202

10. Revil A. Spectral induced polarization of shaly sands: Influence of the electrical double layer. *Water Resour Res.* 2012;48(2 Art W02517). doi: 10.1029/2011WR011260

11. Chelidze TL, Gueguen Y. Electrical spectroscopy of rocks: a review – I. Theoretical models. *Geophys J Int.* 1999;137(1):1–15. doi: 10.1046/j.1365-246x.1999.00799.x

12. Cosenza P, Ghorbani A, Revil C, Zamora M, Schmutz M, Jougnot D, et al. A physical model of the low-frequency electrical polarization of clay rocks. *Journal of geophysical re-*

*search. Solid earth.* 2008;113(B8):1–9. doi: 10.1029/2007JB005539

13. Garrouch AA, Sharma MM. The influence of clay content, salinity, stress, and wettability on the dielectric properties of brine-saturated rocks; 10 Hz to 10 MHz. *Geophysics.* 1994;59(6):909–17. doi: 10.1190/1.1443650

14. North PF. Towards a fixed standard for determining the resistance of soil aggregates to ultrasonic dispersion. *The Journal of Soil Science.* 1976;27(4):447–59

15. Shaimukhametov MSh. Experience of using ultrasound in studying the mechanism of fixation of organic matter in soil. *Pochvovedenie.* 1974;(5):154–61. (In Russ.)

16. Duddigan S, Shaw LJ, Alexander PD, Collins CD. A comparison of physical soil organic matter fractionation methods for amended soils. *Appl Environ Soil Sci.* 2019;2019(1):1–12. doi: 10.1155/2019/3831241

17. Field DJ, Minasny B. A description of aggregate liberation and dispersion in A horizons of Australian Vertisols by ultrasonic agitation. *Geoderma.* 1999;91(1-2):11–26. doi: 10.1016/S0016-7061(98)00142-6

18. Sharma A, Krishna P, Pant M, Pant K. Optimization of Secondary Metabolites Production in Medicinal Plants. In: Husen A, Pant M, editors. *Tissue Culture Techniques and Medicinal Plants: Enhancing Propagation and Production.* Boca Raton, USA: CRC Press; 2024. p. 275–89

19. Hakimzadeh AMA, Haghjoo M, Moradi G, Esfandiari M. Investigating the effect of different soil textures on morphological characteristics and the amount of essential oil of *Lippia citriodora* medicinal plant. *Water and Soil Management and Modeling.* 2022. doi: 10.22098/mmws.2022.10991.1095

20. Lang T, Pan L, Liu B, Guo T, Hou X. Vegetation characteristics and response to the soil properties of three medicinal plant communities in Altay Prefecture, China. *Sustainability.* 2020;12(24 Art 10306). doi: 10.3390/su122410306

21. Mehalaine S, Chenchouni H. Plants of the same place do not have the same metabolic pace: soil properties affect differently essential oil yields of plants growing wild in semiarid Mediterranean lands. *Arabian Journal of Geosciences.* 2020;13(Art 1263). doi: 10.1007/s12517-020-06219-4

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

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

24. Wu YC, Koch WF, Pratt KW. Proposed new electrolytic conductivity primary standards

- for KCl solutions. *J Res Natl Inst Stand Technol.* 1991;96(2):191–201. doi: 10.6028/jres.096.008
25. Buzuk GN. Variable geometric coefficient method for determining the electrical conductivity/resistivity of soils. *Vestnik farmatsii.* 2025;(2):41–53. doi: 10.52540/2074-9457.2025.2.41. (In Russ.)
26. Revil A, Florsch N. Determination of permeability from spectral induced polarization in glauconitic media. *Geophys J Int.* 2010;181(3):1480–98. doi: 10.1111/j.1365-246X.2010.04573.x
27. Vanhala H. Mapping oil-contaminated sand and till with the spectral induced polarization (SIP) method. *Geophys Prospect.* 1997;45(2):303–26. doi: 10.1046/j.1365-2478.1997.00338.x
28. Vanhala H. Laboratory and Field Studies of Environmental and Exploration Applications of the Spectral Induced Polarization (SIP) Method [academic dissertation]. Espoo, Finland: Geological Survey of Finland; 1997. 110 p
29. Vanhala H. Laboratory and Field Results of the Use of the Spectral Induced Polarization (SIP) Method for Detecting Organic and Inorganic Contaminants. In: 3rd EEGS Meeting, Aarhus, 9-11 Aug 1997. Aarhus, Denmark: European Association of Geoscientists & Engineers; 1997
30. Dukhin SS. Dielectric properties of disperse systems. *Surface and Colloid Science.* 1971;3:83–165
31. Lesmes DP, Morgan KM. Dielectric spectroscopy of sedimentary rocks. *J Geophys Res Solid Earth.* 2001;106:13329–46. doi: 10.1029/2000JB900402
32. Waxman MH, Smits LJM. Electrical conductivities in oil-bearing shaly sands. *SPE Journal.* 1968;8(2):107–22. doi: 10.2118/1863-A
33. Liu F. Electrical Conductivity in Soils: A Review. 2015. 31 p
34. Moawad M, Gomaa M, Elshenawy AM, Basheer A, Kotb A. Using the Spectral Induced Polarization technique for estimating soil texture and moisture content. *Advances in Basic and Applied Sciences.* 2025;4(1):1–6. doi: 10.21608/abas.2025.341306.1056
35. Al-Moadhen MM, Clarke BG, Chen X. Electrical conductivity of sand–clay mixtures. *Proceedings of the ICE – Geotechnical Engineering.* 2022;175(6):503–16
36. Okay G, Leroy P, Ghorbani A, Cosenza P, Camerlynck C, Cabrera J. Spectral induced polarization of clay-sand mixtures: Experiments and modeling. *Geophysics.* 2014;79(6):E353–E375. doi: 10.1190/geo2013-0347.1
37. Chelidze TL, Gueguen Y, Ruffet C. Electrical spectroscopy of porous rocks: II. Experimental results and interpretation. *Geophys J Int.* 1999;137(1):16–34. doi: 10.1046/j.1365-246x.1999.00800.x
38. Börner FD. Estimation of hydraulic conductivity from complex electrical measurements. *SGA-Spektrum.* 1995;(1):13–28
39. Ferreira ACS, Ceddia MB, Costa EM, Ceddia MB, Nascimento MM, Vasques GM. Use of airborne radar images and machine learning algorithms to map soil clay, silt, and sand contents in remote areas under the Amazon rainforest. *Remote Sens (Basel).* 2022;14(22 Art 5711). doi: 10.3390/rs14225711
40. Dobson MC, Ulaby FT, Hallikainen MT, El-rayes MA. Microwave dielectric behavior of wet soil – Part II: Dielectric mixing models. *IEEE Trans Geosci Remote Sens.* 1985;GE-23(1):35–46. doi: 10.1109/TGRS.1985.289498
41. Slater LD, Lesmes DP. IP interpretation in environmental investigations. *Geophysics.* 2002;67(1):77–88. doi: 10.1190/1.1451353
42. Slater L, Lesmes DP. Electrical–hydraulic relationships observed for unconsolidated sediments. *Water Resour Res.* 2002;38(10). doi: 10.1029/2001WR001075
43. Revil A, Coperey A, Shao Z, Florsch N, Fabricius, Deng Y, et al. Complex conductivity of soils. *Water Resour Res.* 2017;53(8):7121–47. doi: 10.1002/2017WR020655
44. Alam SI, Hammada H, Khan F, Enazi R, Goktepe I. Electrical conductivity, pH, organic matter and texture of selected soils around the Qatar university campus. *Research in Agriculture Livestock and Fisheries.* 2020;7(3):403–9. doi: 10.3329/ralf.v7i3.51359
45. Mayer LM. Relationships between whole sediment surface area and organic matter. *Chem Geol.* 1994;114(3-4):347–63. doi: 10.1016/0009-2541(94)90063-9
46. Revil A, Florsch N, Camerlynck C. Spectral induced polarization porosimetry. *Geophys J Int.* 2014;198(2):1016–33. doi: 10.1093/gji/ggu180

**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 22.12.2025 г.

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844 DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.59>

Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, Л. Н. Филиппович<sup>1,3</sup>, Т. П. Ахламенок<sup>1</sup>, Н. В. Богданова<sup>2</sup>,  
Е. Н. Маргун<sup>1</sup>, Н. А. Жуковская<sup>1</sup>, С. Г. Стёпин<sup>4</sup>, А. Л. Пушкарчук<sup>1</sup>,  
Д. В. Ермак<sup>5</sup>, С. А. Кутень<sup>5</sup>

## СИНТЕЗ НОВЫХ ХЕЛАТИРОВАННЫХ МЕДНЫХ, ЦИНКОВЫХ, КОБАЛЬТОВЫХ, НИКЕЛЕВЫХ, БАРИЕВЫХ, МАРГАНЦЕВЫХ, ОЛОВЯННЫХ, ИТТРИЕВЫХ И ИНДИЕВЫХ СОЛЕЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии НАН Беларуси,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова  
Белорусского государственного университета,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Институт химии новых материалов НАН Беларуси,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>5</sup> Институт ядерных проблем БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

*Перспективным методом поиска потенциально биоактивных агентов служит синтез хелатированных солей переходных и непереходных металлов с азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами. В статье представлены результаты синтеза хелатированных медных, цинковых, кобальтовых, никелевых, бариевых, марганцевых, оловянных, иттриевых и индиевых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) и 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислот. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Было установлено, что полученные соли обладают слабой или умеренной активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.*

**Ключевые слова:** 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота, хинальдиновая кислота, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойная кислота, соли меди, цинка, кобальта, никеля, бария, марганца, олова, иттрия, индия, инфракрасные спектры, антимикробная активность, диффузия в агар, квантово-химическое моделирование.

### ВВЕДЕНИЕ

В нашем предыдущем сообщении были представлены методы синтеза и исследования антимикробной активности по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* медных и цинковых солей 2-фенилхинолин-4-карбоновой, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 4,5-дихлоризо-тиазол-3-карбоновой, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) и 2-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-оксо-1,2,

3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновой кислот [1].

Цель данной работы состояла в синтезе хелатированных солей цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты) **1**, хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой кислоты) **2**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил) бензойной кислоты **3** и следующих металлов: меди (соль **4**), цинка **5**, кобальта **6**, **7**, никеля **8**, бария **9**, марганца **10**, олова **11**, **12**, иттрия **13**, **14** и индия **15**, **16** (рисунок 1).



медных **4**, цинковых **5**, кобальтовых **6**, **7**, никелевых **8**, бариевых **9**, марганцевых **10**, оловянных **11**, **12**, иттриевых **13**, **14**, индиевых **15**, **16** солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1** (соли **12**, **14**, **16**), 2-фенилхинолин-4-карбоновой **2** (соли **6**, **8–11**, **13**, **15**), 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислот **3** (соли **4**, **5**, **7**) (рисунок 1) и дана оценка антимикробной активности некоторых их представителей методом диффузии в агар, а также физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

**Общая методика синтеза соединений 4–16.** Раствор А: растворяли 0,1 г (0,004 моль) металлического натрия в 15 мл метанола. К полученному раствору прибавляли в один прием 0,004 моль карбоновой кислоты **1–3**, и смесь перемешивали 30 мин до полного растворения. Раствор Б: растворяли 0,002 моль солей 2-валентных металлов ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) или 0,0133 моль солей 3-валентных металлов ( $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{InBr}_3$ ) 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 °С. Образовавшиеся осадки отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре Шотта, промывали вначале холодной водой (3 × 20 мл), затем холодным метанолом (3 × 20 мл) и сушили на воздухе.

С целью исследования структурных и электронных характеристик как исходных карбоновых кислот **1–3**, так и хелатированных солей металлов **4–16** было выполнено квантово-химическое моделирование исследуемых структур методом HF-3с. Данный подход был разработан на основе метода Хартри-Фока (HF) с тремя поправками, которые добавляются для коррекции полной энергии HF путем включения в расчет лондонского дисперсионного взаимодействия, учета ошибки суперпозиции базисного набора (BSSE) и исправления такого недостатка минимального базисного набора, как завышенные длины химических связей [11], использовался программный пакет ORCA 5.03 [12]. Методика оценки активности соединений на основе данных их электронной структуры и расчетных дескрипторов подробно описана в работе [13]. Из данных таблицы 1 (см. индекс I) следует, что большинство соединений **4–16** укладываются в диапазон значений 1,04–11,83. Из этого ряда значительно выбивается заведомо токсичное бариевое производное **9**.

Таблица 1. – Данные квантово-химических расчетов соединений **1–16**

№ (металл)	$E_f$ , а.е.	$E_{\text{ВЗМО}}$ , eV	$E_{\text{НВМО}}$ , eV	$\Delta F$ , eV	D, Db	I
<b>1 (–)</b>	-811,20435	-8,515	2,191	10,706	1,03	10,39
<b>2 (–)</b>	-583,13392	-9,445	2,235	11,680	6,03	1,94
<b>3 (–)</b>	-1268285312	-7,527	3,290	10,817	6,44	1,680
<b>4 (Cu)</b>	-4175,32695	-8,064	2,697	10,761	0,91	11,83
<b>5 (Zn)</b>	-4314,08842	-7,577	2,696	10,273	1,65	6,23
<b>6 (Co)</b>	-3002,48385	-9,639	0,780	10,419	1,06	9,83
<b>7 (Co)</b>	-3917,80128	-7,880	1,314	9,19	1,18	7,79
<b>8 (Ni)</b>	-3127,82997	-8,790	1,538	10,328	0,63	16,39
<b>9 (Ba)</b>	-1646,51323	-8,556	0,226	8,782	0,06	146,37
<b>10 (Mn)</b>	-2770,91596	-9,774	2,393	12,167	2,02	6,02
<b>11 (Sn)</b>	-1624,57699	-8,242	1,643	9,885	2,33	4,24
<b>12 (Sn)</b>	-1168,47811	-7,091	1,852	8,943	1,25	7,15
<b>13 (Y)</b>	-2470,28480	-8,395	1,635	10,030	0,13	77,15
<b>14 (Y)</b>	-1786,08322	-9,109	1,840	10,949	10,80	1,01
<b>15 (In)</b>	-2433,98833	-8,558	1,620	10,178	5,12	1,99
<b>16 (In)</b>	-1749,80797	-9,060	1,740	10,800	10,34	1,04

*Примечание:* полные энергии системы ( $E_f$ , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ( $E_{\text{ВЗМО}}$ , eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ( $E_{\text{НВМО}}$ , eV), разности энергий ВЗМО и НВМО ( $\Delta F$ , eV), дипольные моменты (D, Db), индекс (I).

**{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат меди (II)}** 4. Масса продукта 0,72 г, выход 83%. Т. пл. 295 °С, разл. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3256, 3184 (N-H), 3089, 2957, 2930, 1688 (C=O), 1601, 1584, 1521, 1495, 1470 (C=C<sub>аром.</sub>), 1399, 1380, 1263, 1240 (C-O), 1146, 1122, 1017, 818, 744, 708, 620, 587. Найдено, %: C 73,18; H 5,34; Cu 7,03; N 2,90. C<sub>52</sub>H<sub>44</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 72,92; H 5,18; Cu 7,42; N 3,27. M 856,48.

**{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат цинка (II)}** 5. Масса продукта 0,70 г, выход 82%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3396, 3277 (N-H), 2956, 2926, 1680 (C=O), 1605, 1547, 1522, 1497, 1467 (C=C<sub>аром.</sub>), 1397, 1240, 1138 (C-O), 995, 826, 746, 637, 616. Найдено, %: C 72,87; H 5,30; N 3,04; Zn 7,29. C<sub>52</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Zn. Вычислено, %: C 72,77; H 5,17; N 3,26; Zn 7,62. M 858,31.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат кобальта (II)]** 6. Масса продукта 3,6 г, выход 82%. Т. пл. 220–222 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3424, 3059, 3032, 2925, 2852, 1576, 1546, 1494, 1459 (C=C<sub>аром.</sub>), 1422, 1392, 1320, 1236, 1155 (C-O), 1077, 1028, 895, 809, 769, 693, 678, 650, 568, 518 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 69,67; H 3,72; Co 10,28; N 4,80. C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69,20; H 3,63; Co 10,61; N 5,04. M 555,46.

**{4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензоат кобальта (II)}** 7. Масса продукта 0,68 г, выход 80%. Т. пл. >320 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3394, 3270 (N-H), 2957, 2925, 2869, 1604, 1521, 1488, 1466 (C=C<sub>аром.</sub>), 1397, 1239, 1141, 809, 745, 620 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 73,49; H 5,48; Co 6,54; N 3,02. C<sub>52</sub>H<sub>44</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 73,32; H 5,21; Co 6,92; N 3,29. M 851,87.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат никеля (II)]** 8. Масса продукта 3,9 г, выход 88%. Т. пл. > 320 °С, разл. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3426, 3059, 3032, 2925, 1579, 1547, 1494, 1459 (C=C<sub>аром.</sub>), 1425, 1392, 1320, 1235, 1155 (C-O), 1078, 1028, 811, 769, 693, 678, 650, 518 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 69,65; H 3,70; N 4,89; Ni 10,21. C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69,23; H 3,63; N 5,05; Ni 10,57. M 555,22.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат бария (II)]** 9. Вес продукта 4,05 г, выход 80%. Т. пл. 278–280 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

3397, 2924, 2853, 1599, 1562, 1546, 1494 (C=C<sub>аром.</sub>), 1423, 1391, 1321, 1234, 1180 (C-O), 1154, 1078, 1027, 895, 814, 769, 714, 692, 650, 567, 515 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 60,89; H 3,45; Ba 21,08; N 4,06. C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>BaN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 60,64; H 3,18; Ba 21,67; N 4,42. M 633,85.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат марганца (II)]** 10. Масса продукта 3,53 г, выход 80%. Т. пл. 192–194 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3417, 3058, 2923, 1574, 1545, 1494, 1459 (C=C<sub>аром.</sub>), 1418, 1392, 1320, 1234, 1180 (C-O), 1155, 1077, 1027, 896, 811, 768, 716, 692, 650, 567, 517 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 69,96; H 3,75; Mn 9,44; N 4,75. C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>MnN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69,70; H 3,66; Mn 9,96; N 5,08. M 551,46.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат олова (II)]** 11. Масса продукта 4,13 г, выход 84%. Т. пл. 150–152 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3425, 3058, 2925, 1632 (C=O), 1579, 1545, 1493, 1459, 1444 (C=C<sub>аром.</sub>), 1367, 1306, 1236 (C-O), 1154, 1077, 1028, 893, 808, 769, 718, 692, 651, 567, 517, 466, 413 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 62,80; H 3,41; N 4,11; Sn 18,98. C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sn. Вычислено, %: C 62,47; H 3,28; N 4,55; Sn 19,30. M 615,23.

**[Хинолин-2-карбоксилат олова (II)]** 12. Масса продукта 0,41 г, выход 89%. Т. пл. >320 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3063, 3020, 3920, 1650 (C=O), 1594, 1573, 1508, 1459 (C=C<sub>аром.</sub>), 1379, 1321, 1263, 1216, 1166, 1152 (C-O), 966, 896, 848, 802, 772, 639, 600, 523, 494. Найдено, %: C 51,23; H 2,89; N 5,88; Sn 25,17. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sn. Вычислено, %: C 51,88; H 2,61; N 6,05; Sn 25,64. M 463,04.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат иттрия (III)]** 13. Масса продукта 3,98 г, выход 90%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3628, 3062, 2924, 1628, 1593, 1536, 1495, 1460 (C=C<sub>аром.</sub>), 1427, 1396, 1324, 1236 (C-O), 1155, 1079, 1027, 813, 766, 700, 652, 568, 517 (C-H<sub>аром.</sub>), 419. Найдено, %: C 69,50; H 3,75; N 4,78; Y 10,13. C<sub>48</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Y. Вычислено, %: C 69,15; H 3,63; N 5,04; Y 10,66. M 833,69.

**[Хинолин-2-карбоксилат иттрия (III)]** 14. Масса продукта 0,37 г, выход 91%. Т. пл. 240–242 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3415, 2924, 2855, 1616, 1560, 1506, 1465 (C=C<sub>аром.</sub>), 1411, 1375, 1214 (C-O), 1175, 1150, 1114, 960, 899, 855, 805, 777, 631, 597, 522, 497 (C-H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C 59,89; H 3,20; N 6,56; Y 14,19. C<sub>30</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Y.

Вычислено, %: С 59,52; Н 3,00; N 6,94; Y 14,69. *M* 605,39.

**[2-Фенилхинолин-4-карбоксилат индия (III)] 15.** Масса продукта 4,31 г, выход 92%. Т. пл. 220–222 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3417, 3061, 2924, 1545, 1495, 1460 (С = С<sub>аром.</sub>), 1422, 1395, 1321, 1236 (С-О), 1181, 1157, 1078, 1029, 898, 809, 770, 717, 693, 651, 568, 517, 444 (С-Н<sub>аром.</sub>). Найдено, %: С 67,50; Н 3,76; In 12,97; N 4,38. С<sub>48</sub>Н<sub>30</sub>InN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 67,07; Н 3,52; In 13,36; N 4,89. *M* 859,60.

**[Хинолин-2-карбоксилат индия (III)] 16.** Масса продукта 0,38 г, выход 90%. Т. пл. > 320 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3366, 3066, 3025, 2922, 2855, 1670, 1596, 1567 (С = С<sub>аром.</sub>), 1512, 1462, 1436, 1372, 1333, 1269, 1218 (С-О), 1178, 1155, 972, 897, 850, 804, 770, 737, 643, 626, 602, 497 (С-Н<sub>аром.</sub>). Найдено, %: С 57,43; Н 3,02; In 17,88; N 6,32. С<sub>30</sub>Н<sub>18</sub>InN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 57,08; Н 2,87; In 18,19; N 6,66. *M* 631,31.

**Оценка антимикробной активности образцов методом диффузии в агар.** Методика оценки антимикробной активности некоторых представителей солей по отношению к штаммам культур *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* описана в работе [1]. Для сравнительной характеристики

антимикробной активности использовали диски с сульфаметоксазолом и триметопримом – SMX/TMP).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав и строение соединений **4–16** 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.

Выполнена оценка антимикробной активности 10 образцов соединений **6–10, 12–16** в отношении референтных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* диско-диффузионным методом, детально изложенным в работе [1]. Тестирования хелатированных медных и цинковых солей **4, 5** не проводилось.

Результаты исследования антимикробной активности образцов методом диско-диффузионного анализа (диффузии в агар) приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Антимикробная активность образцов **6–10, 12–16** (мм)

Шифр образца (металл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<b>6 (Co)</b>	–	–
<b>7 (Co)</b>	–	–
<b>8 (Ni)</b>	–	–
<b>9 (Ba)</b>	–	–
<b>10 (Mn)</b>	–	–
<b>12 (Sn)</b>	–	–
<b>13 (Y)</b>	–	–
<b>14 (Y)</b>	–	–
<b>15 (In)</b>	–	–
<b>16 (In)</b>	–	–
TMP/SMX	21,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0

Из таблицы 2 видно, что ни один из 10 протестированных хелатированных солей кобальта **6, 7**, никеля **8**, бария **9**, марганца **10**, олова **12**, иттрия **13, 14** и индия **15, 16** в использованных условиях не проявил антибактериальной активности в отношении референтных штаммов грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательной бактерии *Escherichia coli*. Отсутствие зон ингибирования может

быть связано с недостаточной растворимостью/диффузией соединений **6–10, 12–16** в агаре, недостаточной концентрацией активного вещества на диске, изначально низкой антимикробной активностью данных конкретных соединений или нечувствительностью тест-штаммов к предложенному механизму действия. Для более полной оценки потенциала синтезированных комплексов на последующих этапах

возможно исследование их активности в иных концентрациях, с использованием альтернативных растворителей, а также тестирование в отношении более широкого спектра микроорганизмов.

Отсутствие антимикробной активности солей таких биогенных металлов, как Co, Ni, Mn (или низкая или умеренная активность, выявленная у соединений Cu и Zn [1]) может быть обусловлена тем, что они являются микроэлементами, играющими важную роль в поддержке жизнедеятельности [14]. Не была выявлена также антимикробная активность как у солей Sn, Y и In (соединения этих металлов обладают умеренной токсичностью), так и Ba (его растворимые соли высокотоксичны). Анализ данных квантово-химических расчетов соединений **1–16** не позволяет выявить каких-либо закономерностей между выбранными расчетными дескрипторами (таблица 1) и их антимикробной активностью (таблица 2). Высокое значение индекса (I) у соединения бария (146,37) может свидетельствовать о высокой токсичности этой соли [15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы хелатированные медные, цинковые, кобальтовые, никелевые, бариевые, марганцевые, оловянные, иттриевые и индиевые соли фармакофорных азотсодержащих гетероциклических кислот, перспективных для изучения их биологической активности. Было установлено, что хелатированные соли данного набора гетероциклических карбоновых кислот не проявили заметной активности по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

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

### 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 NEW CHELATED  
COPPER, ZINC, COBALT, NICKEL,  
BARIUM, MANGANESE, TIN, YTTRIUM

### AND INDIUM SALTS NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

A promising method for searching potentially bioactive agents is the synthesis of chelated salts of transition and non-transition metals with nitrogen-containing heterocyclic carboxylic acids. The article presents the results of chelated copper, zinc, cobalt, nickel, barium, manganese, tin, yttrium and indium salts of 2-phenylquinoline-4-carboxylic, quinaldic (2-quinolinecarboxylic) and 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acids synthesis. The composition and structure of the resulting compounds were determined using elemental analysis, IR spectroscopy and gravimetry. The resulting salts were found to exhibit weak to moderate activity against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, quinaldic acid, 4-(9,9-dimethyl-11-oxo-7,8,9,10,11,12-hexahydrobenzo[a]acridin-12-yl)benzoic acid, copper, zinc, cobalt, nickel, barium, manganese, tin, yttrium, indium salts, infrared spectra, antimicrobial activity, diffusion in agar, 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. Metal-Based Approaches for the Fight against Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Opportunities, and Challenges / C. Wang, X. Wei, L. Zhong [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2025. – Vol. 147, N 15. – P. 12361–12380. – DOI: 10.1021/jacs.4c16035.
3. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects / B. Sharma, S. Shukla, R. Rattan [et al.] // International journal of biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, N 1. – P. 1–21. – DOI: 10.1155/2022/6819080.
4. Vitali, V. Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments / V. Vitali, S. Zineddu, L. Messori // RSC advances. – 2025. – Vol. 15, N 2. – P. 748–753. – DOI: 10.1039/d4ra07449a.
5. Recent advances in the development of metal complexes as antibacterial agents with

metal-specific modes of action / J. E. Waters, L. Stevens-Cullinane, L. Siebenmann, J. Hess // *Current opinion in microbiology*. – 2023. – Vol. 75. – P. 102347. – DOI: 10.1016/j.mib.2023.102347.

6. Rizzotto, M. Metal Complexes as Antimicrobial Agents / M. Rizzotto // *A Search for Antibacterial Agents* / ed. V. Bobbarala. – 2012. – P. 1–17.

7. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents / J. Liang, D. Sun, Y. Yang [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 224. – P. 113696. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113696.

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.

9. 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.

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

11. Neese, F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0 / F. Neese // *Wiley interdisciplinary reviews. Computational molecular science*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1002/wcms.1606.

12. Guan, D. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models / D. Guan, R. Lui, S. T. Matthews // *Current research in toxicology*. – 2024. – Vol. 7. – Art. 100183. – DOI: 10.1016/j.crttox.2024.100183.

13. 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.

14. Канжигалина, З. К. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека / З. К. Канжигалина, Р. К. Касенова, А. Ш. Орадова // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2013. – № 5. – С. 88–90.

15. Стопницкий, А. А. Особенности клинического течения, диагностики и интенсивной терапии острых отравлений барием / А. А. Стопницкий, Р. Н. Акалаев, А. М. Хаджибаев // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 818–823. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-818-823.

## 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. Wang C, Wei X, Zhong L, Chan CL, Li H, Sun H. Metal-Based Approaches for the Fight against Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Opportunities, and Challenges. *J Am Chem Soc*. 2025;147(15):12361–80. doi: 10.1021/jacs.4c16035

3. Sharma B, Shukla S, Rattan R, Fatima M, Goel M, Bhat M, et al. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects. *Int J Biomater*. 2022;2022(1):1–21. doi: 10.1155/2022/6819080

4. Vitali V, Zineddu S, Messori L. Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments. *RSC Adv*. 2025;15(2):748–53. doi: 10.1039/d4ra07449a

5. Waters JE, Stevens-Cullinane L, Siebenmann L, Hess J. Recent advances in the development of metal complexes as antibacterial agents with metal-specific modes of action. *Curr Opin Microbiol*. 2023;75:102347. doi: 10.1016/j.mib.2023.102347

6. Rizzotto M. Metal Complexes as Antimicrobial Agents. In: Bobbarala V, editor. *A Search for Antibacterial Agents*. 2012:1–17

7. Liang J, Sun D, Yang Y, Li M, Li H, Chen L. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*. 2021;224:113696. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113696

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

9. Vodiashkin AA, Kezimana P, Mbarga MD, Putyrskaya MI, Stanishevskii IaM. Study of antibacterial and chemical properties of metal-organic coordination polymers Sr-BDC $\infty$ . *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*. 2024;13(1):176–81. doi: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1491. (In Russ.)

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

11. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2022;12(1):1–15. doi: 10.1002/wcms.1606

12. Guan D, Lui R, Matthews ST. Low-cost quantum mechanical descriptors for data efficient skin sensitization QSAR models. *Curr Res*

Toxicol. 2024;7(Art 100183). doi: 10.1016/j.crttox.2024.100183

13. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Akishina EA, Bez'iazynchaia 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.)

14. Kanzhigalina ZK, Kasenova RK, Oradova ASH. The biological role and importance of trace elements in human life. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2013;(5):88–90. (In Russ.)

15. Stopnitskii AA, Akalaev RN, Khadzhibaev AM. Features of the clinical course, diagnosis and intensive care of acute barium poisoning. Neot-

lozhnaia meditsinskaia pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. 2021;10(4):818–23. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-818-823. (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 22.12.2025 г.

УДК 615.21/.26:544.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.66>

**А. С. Мельников, Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова**

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ФТОРУРАЦИЛА**

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

*В статье рассматривается проблема обезвреживания отходов цитостатических лекарственных средств. Для обезвреживания таких соединений предлагается использование химической деструкции. Объектом исследования выбран широко применяемый в онкологии фторурацил.*

*Цель работы – на основании хроматографического анализа сравнить методы окислительной деструкции фторурацила.*

*В качестве основных методов деструкции применяли окисление калия перманганатом и реактивом Фентона. Процесс деструкции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.*

*Полная деструкция фторурацила достигается при окислении калия перманганатом при нагревании. Фторурацил полностью разрушается при окислении 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешивания. При использовании калия перманганата сохраняются два хроматографически детектируемых продукта деструкции.*

*Окисление фторурацила реактивом Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течение 1 и 3 ч значительно снижает содержание действующего вещества. Полное разрушение фторурацила происходит в течение одной недели без нагревания и в течение одного месяца при нагревании. Продукты окисления фторурацила реактивом Фентона хроматографически не обнаруживаются.*

**Ключевые слова:** цитостатические лекарственные средства, фторурацил, химическая деструкция, высокоэффективная жидкостная хроматография, окисление, калия перманганат, реактив Фентона.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Противоопухолевые лекарственные препараты (ЛП) широко используются в

терапии рака, и в последние десятилетия их потребление неуклонно растет по мере увеличения числа онкологических больных во всем мире [1–3]. Большая часть ис-

пользуемых противоопухолевых ЛП вместе с выделениями человека в исходном виде, а также в виде метаболитов попадает в сточные воды больниц и затем в поверхностные воды [4–8].

В качестве объекта исследования выбран 5-фторурацил (2,4-диоксо-5-фторпиримидин; 5-ФУ) [1], который включен в клинические протоколы Республики Беларусь для лечения рака толстой кишки, прямой кишки, желудка и молочной железы [9], выпускается отечественным фармацевтическим предприятием РУП «Белмедпрепараты» [10] и определяется в сточных водах больниц в количествах до нескольких сотен  $\text{мкг}\cdot\text{л}^{-1}$  [11]. Только 30% фторурацила удаляется при биологической очистке сточных вод [11, 12]. Остаточные количества данного лекарственного средства в сточных водах попадают в водную среду [1, 13]. Средняя эффективная концентрация фторурацила, которая вызывает замедление роста *Daphnia magna*, составляет от 5,2 до 45  $\text{мкг}\cdot\text{л}^{-1}$  [14], что ниже концентраций в сточных водах, и определяет экологические риски нахождения 5-фторурацила в водных системах.

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь № 137/44 от 2 сентября 2024 г. «О порядке обращения с медицинскими отходами» [15], отходы цитостатических лекарственных препаратов (ЦЛП) обезвреживаются с использованием высокотемпературных технологий методом пиролизического сжигания или микроволнового пиролиза при температуре не менее 1200 °С. Однако данный метод не решает ряд проблем: не используется для очистки сточных вод; является только конечным методом обезвреживания (отходы цитостатических ЛП могут храниться в больницах до 6 мес. до сжигания); не используется для обезвреживания значительных объемов жидких фармацевтических отходов (особенно в условиях фармацевтического производства); требует наличия специальных аппаратов для сжигания, зарегистрированных согласно действующему законодательству, и необходим постоянный контроль безопасности выбросов в атмосферный воздух и оценка безопасности получаемого про-

дукта сжигания.

Следует отметить, что ряд нежелательных реакций, свойственных фторурацилу (анемия, нейтропения, покраснение, отек, боль и шелушение кожи на ладонях рук и замедленное заживление ран), выявлено у медицинского персонала не только при несоблюдении техники безопасности при работе, но и в ходе длительного хранения (до 6 мес.) отходов фторурацила до проведения основного обезвреживания путем сжигания [16].

Ряд обозначенных выше недостатков сжигания решает химическое обезвреживание, поскольку обеспечивает возможность управления реакционными процессами и мониторинг состава продуктов деструкции, применимо для больших объемов жидких сред (в т. ч. сточных вод), не требует специальных аппаратов и за счет разрушения основного фармакофора может снижать вредное воздействие фармацевтических отходов при их хранении до основного обезвреживания согласно действующему законодательству.

Попытки химической деструкции фторурацила с использованием окисления перманганатом калия и реактивом Фентона предприняты учеными из Китая и Португалии соответственно [17, 18]. Изучена кинетика этих реакций и токсичность продуктов окисления фторурацила после взаимодействия с реактивом Фентона в условиях фотоокисления по отношению к *Vibrio fischeri*. Результаты данных исследований указывают на перспективу использования обоих реактивов для окислительной деструкции сточных вод, содержащих фторурацил. Однако до конца не понятно, за какой промежуток времени полностью разрушается фторурацил или его концентрация резко снижается в водных средах и образуются ли детектируемые продукты деструкции.

Цель работы – на основании хроматографического анализа сравнить методы окислительной деструкции фторурацила.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся концентрат для приготовления раствора для инфузий «ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД» с концентрацией 50 мг/мл (далее – исходный образец).

Учитывая, что фторурацил является производным пиримидина, разрушение фармакофорной части (пиримидиндиона) рационально провести с использованием реакций окисления. В качестве основных методов выбраны окисление со свободно-радикальным механизмом (реактив Фентона) и окисление в кислой среде калия перманганатом. Окисление реактивом Фентона (33% раствор пероксида водорода с 5% раствором железа (II) сульфата в соотношении 1 : 2 по объему) проводили при комнатной температуре и нагревании на водяной бане до 65 °С в течении 1 и 3 ч при соотношении испытуемого образца и реактива 1 : 9 по объему и 1% раствором калия перманганата в кислой среде (соотношение 1% раствора калия перманганата и 20% раствора серной кислоты 1 : 8 по объему) при нагревании на водяной бане до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч при соотношении испытуемого образца и реактива 1 : 9 по объему.

Исследование степени эффективности протекания химической деструкции фторурацила проводили с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе использовали жидкостный хроматограф Ultimate 3000 с диодно-матричным и флуоресцентным детектором. Хроматографическое разделение выполнено на хроматографической колонке Hypersil GOLD™ C<sub>18</sub> Selectivity, 4,6 × 250 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали смесь воды и ацетонитрила 90 : 10 (% , об/об) в изократическом режиме элюирования. Скорость потока – 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волн 265 нм. Температура колонки – 25 °С. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем инжестируемой пробы – 10 мкл [19]. Обработку и анализ хроматограмм и спектров поглощения, записанных от 200 нм до 800 нм, проводили в программе Chromeleon 7.0 Chromatography Data System (CDS) Software. Анализировали времена удерживания, площади хроматографических пиков и спектры поглощения фторурацила, продуктов его деструкции и реагентов без добавления фторурацила (контрольный опыт). Хроматографирование проводили для исходного образца и реакционных смесей сразу после смешения и через трое суток, одну

неделю и один месяц.

Образцы для хроматографирования разводили по следующей схеме: испытуемый образец разводили водой очищенной в соотношении 1 : 500, реакционную смесь разводили водой очищенной в соотношении 1 : 50. Все исследования выполняли три раза ( $n = 3$ ;  $P = 95\%$ ). Результаты представлены в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала. Статистическую обработку выполнили в программе «Microsoft Excel 2016» (пакет «Анализ данных»).

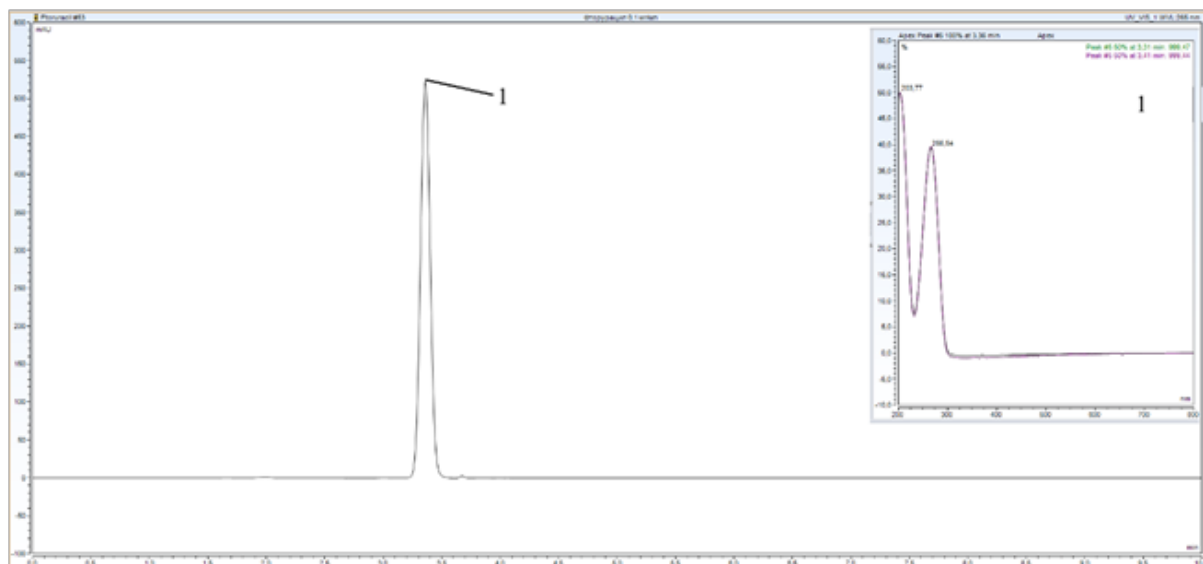
Критериями выбора метода окислительной деструкции фторурацила являлись отсутствие хроматографического пика фторурацила или его минимальная площадь; минимальная длительность протекания процессов деструкции и отсутствие или небольшое число детектируемых продуктов деструкции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Время удерживания фторурацила составило 3,4 мин, площадь пика  $508\ 795 \pm 44\ \text{mAU} \cdot \text{min}$ , в спектре поглощения обнаружены максимумы при длинах волн 203 и 266 нм (рисунок 1).

Использование окисления калия перманганатом в кислой среде при нагревании до 80 °С приводило к эффективной химической деструкции фторурацила сразу после смешивания реактивов и нагревания в течение всех изученных промежутков времени (таблица 1), так как фторурацил отсутствовал во всех испытуемых образцах при последующем выдерживании реакционных смесей сроком до одного месяца.

На хроматограммах реакционных смесей фторурацила с 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешения (рисунок 2) отсутствовал хроматографический пик фторурацила. Обнаружены хроматографические пики продуктов окисления фторурацила со временами удерживания от 2,1 до 2,2 мин и серной кислоты со временем удерживания 2,5 мин (рисунок 3). В спектре продуктов окисления отсутствуют характерные для фторурацила максимумы поглощения при длинах волн 203 и 266 нм, но появляются при 215 и 277 нм (продукт 1) и 211 нм (продукт 2).



1 – фторурацил

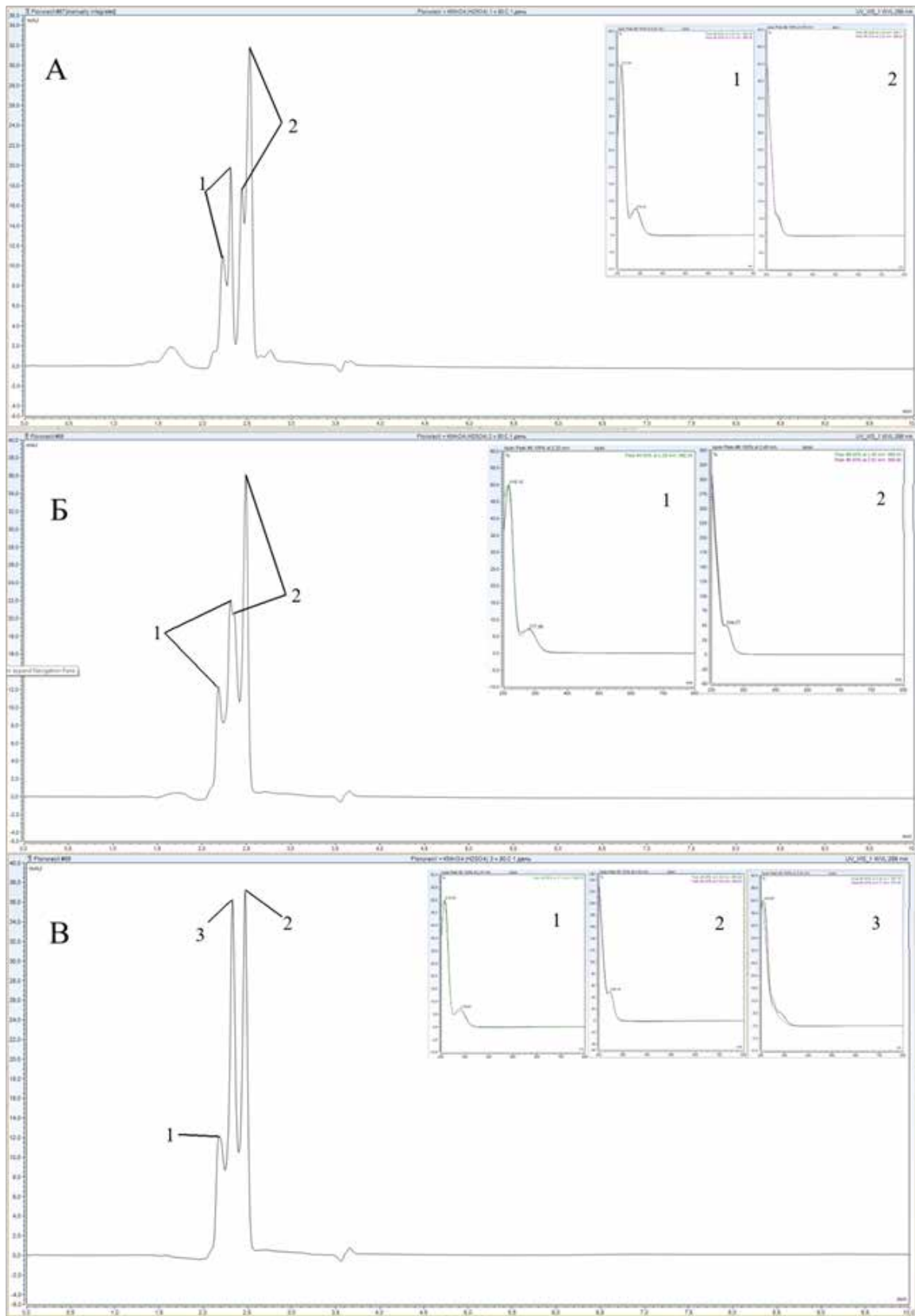
Рисунок 1. – Хроматограмма и спектр поглощения исходного образца раствора фторурацила

Таблица 1. – Динамика площади хроматографического пика фторурацила в ходе химической деструкции реактивом Фентона и калия перманганатом

Площадь пика фторурацила, mAU*min				
Реакционная смесь	Сразу после смешивания	Трое суток	Одна неделя	Один месяц
Испытуемый образец + реактив Фентона при комнатной температуре	212 820 ± 6	3 582 ± 1	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + реактив Фентона при 65 °С 1 ч	113 146 ± 3	58 422 ± 2	58 070 ± 2	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + реактив Фентона при 65 °С 3 ч	64 479 ± 3	59 100 ± 4	41 435 ± 4	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 1 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 2 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 3 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик

Хроматограммы растворов 1% калия перманганата в 20% серной кислоте после нагревания в течение 1, 2 и 3 ч и реактива Фентона при комнатной температуре и после нагревания в течение 1 и 3 ч (контрольные опыты) аналогичны рисунку 3.

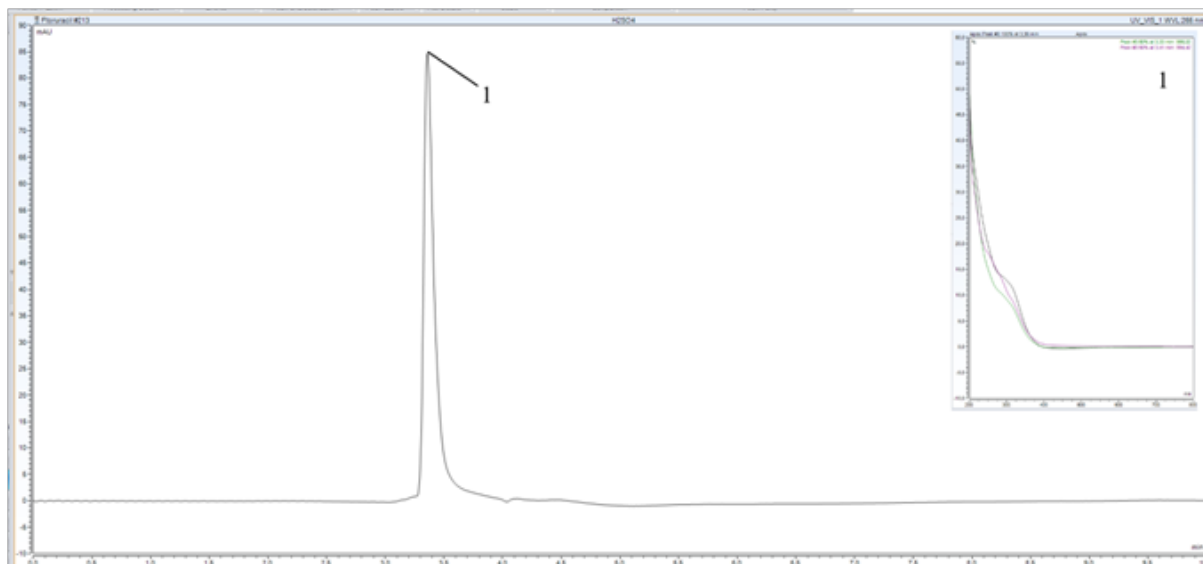
Через один месяц во всех испытуемых образцах выявлены два хроматографических пика, один из которых принадлежит тому же продукту деструкции фторурацила (рисунок 4 пик 1), который выявлен сразу после смешивания реактивов (рисунок 2 пик 1).



А – 1 ч; Б – 2 ч; В – 3 ч

1 – продукт деструкции 1; 2 – серная кислота; 3 – продукт деструкции 2

Рисунок 2. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешивания



1 – серная кислота

Рисунок 3. – Хроматограмма 20% раствора серной кислоты

Серная кислота, обнаруженная на хроматограмме сразу после реакции фторурацила с калия перманганатом, реагировала с оксидом марганца (IV), который образовался в результате восстановления избытка калия перманганата, о чем можно судить по отсутствию пика серной кислоты на хроматограммах реакционных смесей фторурацила и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после выдерживания в течение одного месяца (рисунок 4).

Окисление реактивом Фентона при комнатной температуре снижало содержание фторурацила сразу после смешивания и через трое суток в 2,4 и 142 раза соответственно, через одну неделю фторурацил полностью разрушался; нагревание до 65 °С в течение 1 ч приводило к снижению содержания сразу после смешивания и после одной недели от 4,5 до 8,7 раз; в течение 3 ч – от 7,9 до 11,3 раз. В испытуемых образцах с нагреванием фторурацил разрушался полностью в течение одного месяца (таблица 1). Таким образом, нагревание имело преимущество только при анализе реакционной смеси сразу после смешивания, что связано с увеличением скорости реакции при повышении температуры. При выдерживании в течение более длительных промежутков времени фторурацил разрушался быстрее в образцах без нагревания, что возможно связано с разложением пероксида водорода.

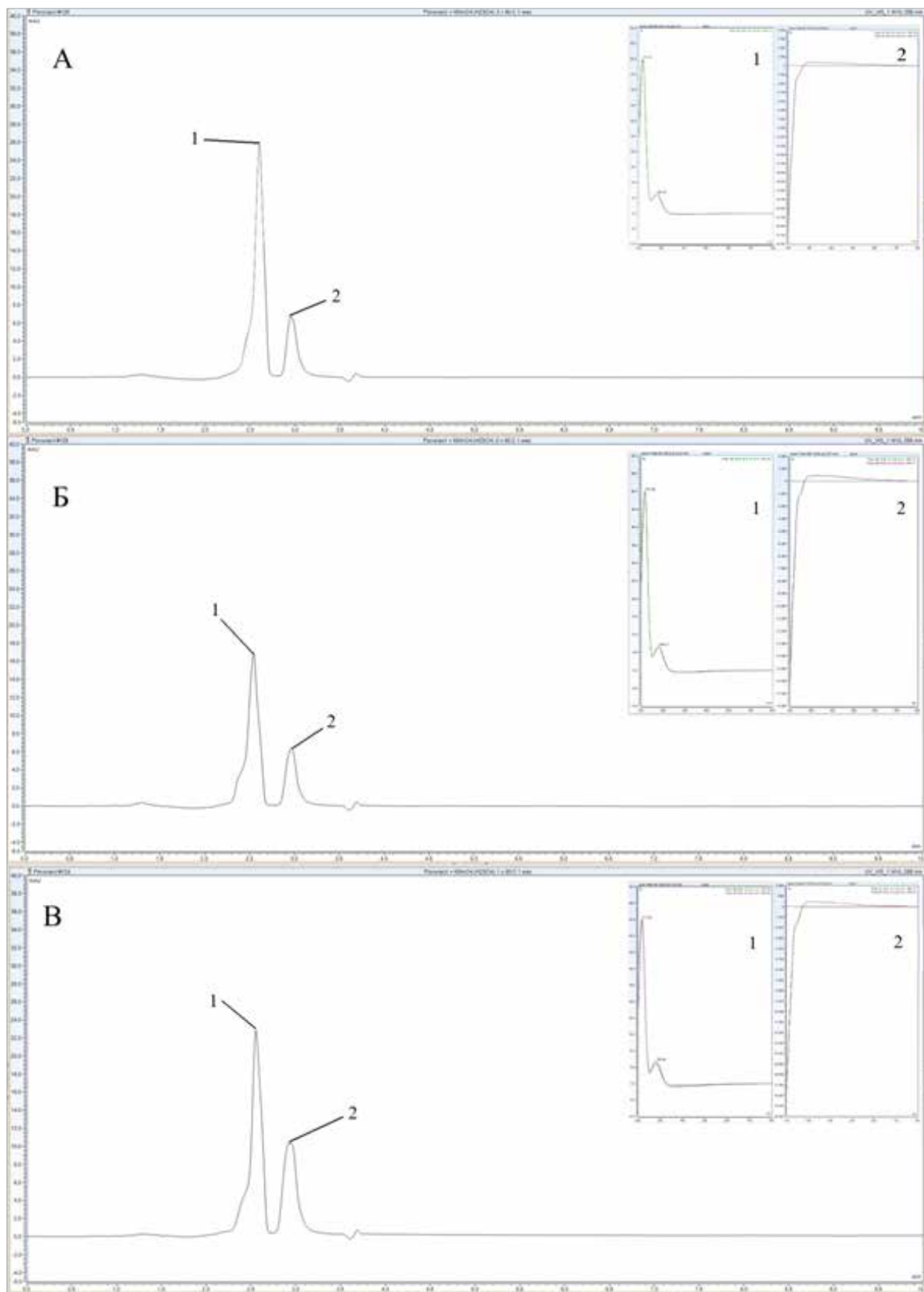
На хроматограммах сразу после сме-

шивания фторурацила с реактивом Фентона при комнатной температуре детектировались хроматографические пики серной кислоты и фторурацила, через месяц – не обнаружено детектируемых пиков (рисунок 5). Следует отметить, что на хроматограмме образцов после одной недели выдерживания выявлены два детектируемых продукта деструкции. Отсутствие серной кислоты после недельного выдерживания на хроматограммах можно объяснить ее взаимодействием с оксидом железа (III), выделяющимся в результате окисления реактивом Фентона.

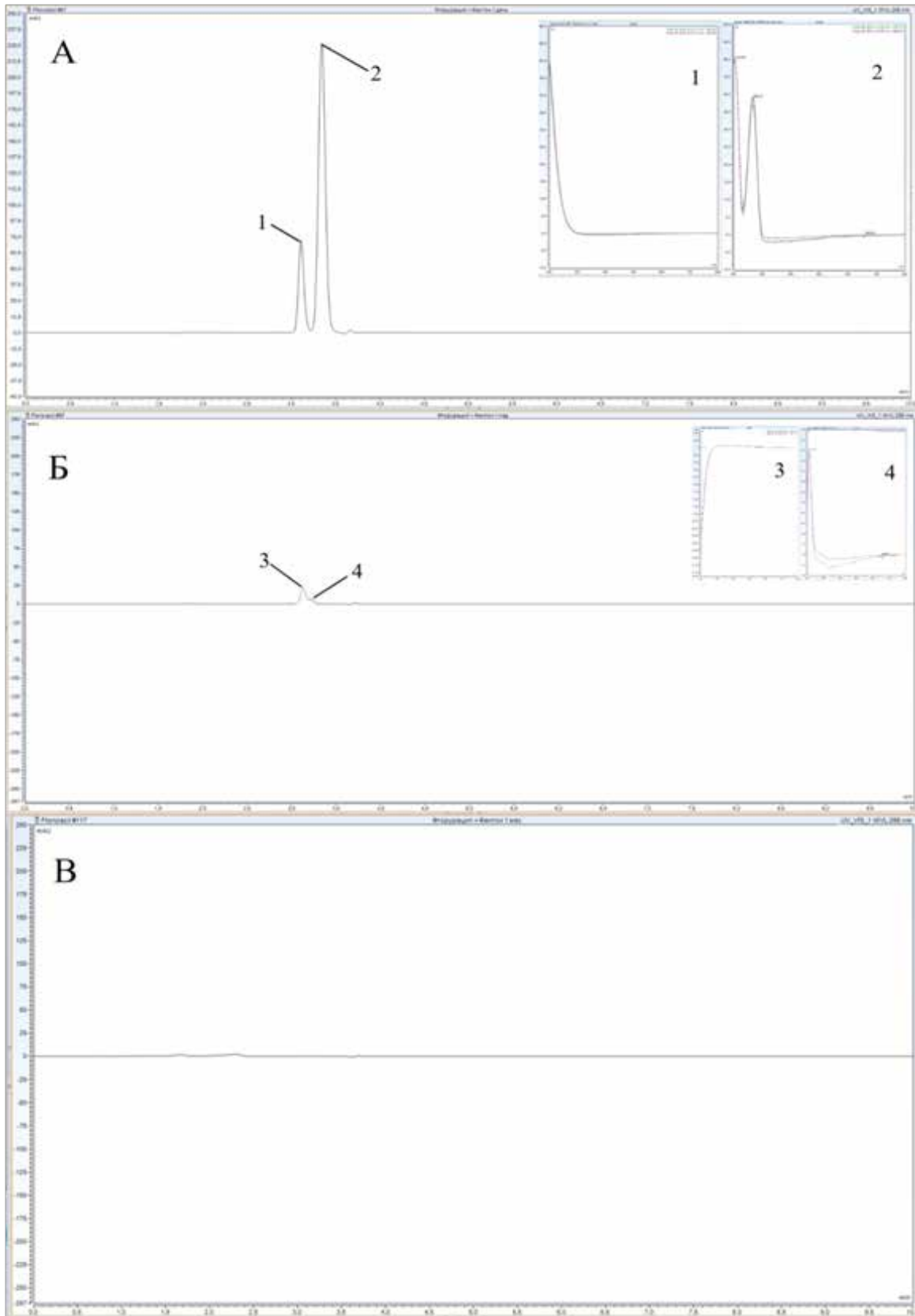
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ВЭЖХ установлено, что окисление фторурацила 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч приводит к деструкции исходной молекулы с образованием двух детектируемых продуктов, которые сохраняются при выдерживании в течение одного месяца.

Окисление фторурацила реактивом Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течении 1 и 3 ч значительно снижает содержание действующего вещества, полное разрушение происходит в течение одной недели без нагревания и одного месяца при нагревании с образованием двух детектируемых продуктов деструкции, которые разрушаются в течение одного месяца.



А – 1 ч; Б – 2 ч; В – 3 ч.  
 1 – продукт деструкции 1; 2 – продукт деструкции 2  
 Рисунок 4. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после выдерживания в течение одного месяца



А – сразу после смешения; Б – через одну неделю; В – через один месяц  
 1 – серная кислота; 2 – фторурацил; 3 и 4 – продукты деструкции  
 Рисунок 5. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца  
 и реактива Фентона при комнатной температуре сразу после смешивания,  
 через одну неделю и один месяц

С точки зрения быстроты деструкции фторурацила рационально термическое окисление калия перманганатом, которое требует дополнительной оценки токсичности двух образовавшихся продуктов. С точки зрения эффективности деструкции без образования детектируемых продуктов целесообразен более длительный нетемпературный метод – окисление реактивом Фентона.

*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

A. S. Melnikov, R. I. Lukashou,  
N. I. Mikhailava

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF FLUORURACIL OXIDATIVE DESTRUCTION METHODS

This study considers the issue of decontaminating wastes of cytostatic pharmaceuticals. The use of chemical destruction is proposed for decontamination of such compounds. Fluorouracil, widely used in oncology, is chosen as the object of the research.

The aim of the research was to compare fluorouracil oxidative destruction methods based on chromatographic analysis.

Potassium permanganate oxidation and Fenton's reagent were used as the main destruction methods. The destruction process was controlled by high-performance liquid chromatography.

Complete fluorouracil destruction is achieved by potassium permanganate oxidation under heated conditions. Fluorouracil is fully destroyed during oxidation with a 1% potassium permanganate solution in acidic medium while heating up to 80 °C for 1, 2 and 3 h after mixing. With the use of potassium permanganate two chromatographically detectable destruction products are remained.

Fluorouracil oxidation with Fenton's reagent at room temperature and at heating up to 65 °C for 1 and 3 h resulted reduces greatly the content of the active substance. Complete fluorouracil destruction occurs within one

week without heating and within one month under heating. No oxidation products of fluorouracil formed after treatment with the Fenton's reagent are detected.

Keywords: cytostatic drugs, fluorouracil, chemical destruction, high-performance liquid chromatography, oxidation, potassium permanganate, Fenton's reagent.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Besse, J. P. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? / J. P. Besse, J. F. Latour, J. Garric // *Environment international*. – 2012. – Vol. 39, N 1. – P. 73–86. – DOI: 10.1016/j.envint.2011.10.002.

2. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes / V. Booker, C. Halsall, N. Llewellyn [et al.] // *The Science of the total environment*. – 2014. – Vol. 473/474. – P. 159–170. – Doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.145.

3. Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern / K. Kümmerer, A. Haiß, A. Schuster [et al.] // *Environmental science and pollution research international*. – 2014. – Vol. 23, N 15. – P. 1–14. – DOI: 10.1007/s11356-014-3902-8.

4. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China / J. Yin, B. Shao, J. Zhang, K. Li // *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. – 2010. – Vol. 84, N 1. – P. 39–45. – DOI: 10.1007/s00128-009-9884-4.

5. Negreira, N. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk / N. Negreira, M. L. D. Alda, D. Barceló // *The Science of the total environment*. – 2014. – Vol. 497/498. – P. 68–77. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.101.

6. Ferrando-Climent, L. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment / L. Ferrando-Climent, S. Rodriguez-Mozaz, D. Barceló // *Environmental pollution*. – 2014. – Vol. 193. – P. 216–223. – DOI: 10.1016/j.envpol.2014.07.002.

7. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters / I. Buerge, H. Buser, T. Poiger, M. D. Müller // *Environmental science & technology*. – 2006. – Vol. 40, N 23. – P. 7242–7250. – DOI: 10.1021/es0609405.

8. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain) / H. Franquet-Griell, C. Gómez-Canela, F. Ventura, S. Lacorte //

Environmental research. – 2015. – Vol. 138. – P. 161–172. – DOI: 10.1016/j.envres.2015.02.015.

9. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (дата обращения: 12.12.2025).

10. Фармацевтический информационно-производственный портал РУП «Белмедпрепараты» / Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты». – URL: [https://belmedpreparaty.com/produksiya/all/?PAGEN\\_1=29](https://belmedpreparaty.com/produksiya/all/?PAGEN_1=29) (дата обращения: 11.12.2025).

11. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system / S. Mahnik, K. Lenz, N. Weissenbache [et al.] // *Chemosphere*. – 2007. – Vol. 66, N 1. – P. 30–37. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.051.

12. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater / J. Martín, D. Camacho-Muñoz, J. Luis Santos [et al.] // *Water, air and soil pollution*. – 2014. – Vol. 225, N 3. – P. 1896. – DOI: 10.1007/s11270-014-1896-y.

13. Kosjek, T. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment / T. Kosjek, E. Heath // *Trends in analytical chemistry* : TRAC. – 2011. – Vol. 30, N 7. – P. 1065–1087. – DOI: 10.1016/j.trac.2011.04.007.

14. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites / R. Zoukova, L. Kovalova, L. Blaha, W. Dott // *Chemosphere*. – 2010. – Vol. 81, N 2. – P. 253–260. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.029.

15. 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: 12.12.2025).

16. Соленова, Л. Г. Химиотерапия: возможные риски при обращении с противоопухолевыми препаратами / Л. Г. Соленова, М. Г. Якубовская // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 10–20. – DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20.

17. Oxidative degradation of the antineoplastic drugs 5-fluorouracil and cytarabine in aqueous solution by potassium permanganate / P. Cheng, F. Sun, W. Wang [et al.] // *Desalination*

and water treatment. – 2017. – Vol. 70. – P. 339–346. – DOI: 10.5004/dwt.2017.20240.

18. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes / M. Governo, M. S. F. Santos, A. Alves, L. M. Madeira // *Environmental science and pollution research international*. – 2016. – Vol. 24, N 1. – P. 844–854. – DOI: 10.1007/s11356-016-7827-2.

19. Изучение депротонирования 5-фторурацила / С. П. Иванов, Г. С. Абдрахимова, И. Ф. Даутова [и др.] // *Башкирский химический журнал*. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 42–45.

## REFERENCES

1. Besse JP, Latour JF, Garric J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ Int*. 2012;39(1):73–86. doi: 10.1016/j.envint.2011.10.002

2. Booker V, Halsall C, Llewellyn N, Johnson A, Williams R. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. *Sci Total Environ*. 2014;473–474:159–70. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.145

3. Kümmerer K, Haiß A, Schuster A, Hein A, Ebert I. Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;23(15):1–14. doi: 10.1007/s11356-014-3902-8

4. Yin J, Shao B, Zhang J, Li K. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2010;84(1):39–45. doi: 10.1007/s00128-009-9884-4

5. Negreira N, Alda MLD, Barceló D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. *Sci Total Environ*. 2014;497–498:68–77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.101

6. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut*. 2014;193:216–23. doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.002

7. Buerge I, Buser H, Poiger T, Müller MD. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environ Sci Technol*. 2006;40(23):7242–50. doi: 10.1021/es0609405

8. Franquet-Griell H, Gómez-Canela C, Ventura F, Lacorte S. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain). *Environ Res*. 2015;138:161–72. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.015

9. On approval of the clinical protocol "Al-

gorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms": postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 6 iuliia 2018 g № 60. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (data obrashcheniia: 12.12.2025). (In Russ.)

10. Respublikanskoe unitarnoe proizvodstvennoe predpriiatie «Belmedpreparaty». Pharmaceutical information and production portal of the RUE "Belmedpreparaty". URL: [https://belmedpreparaty.com/produkt-siya/all/?PAGEN\\_1=29](https://belmedpreparaty.com/produkt-siya/all/?PAGEN_1=29) (data obrashcheniia: 11.12.2025). (In Russ.)

11. Mahnik S, Lenz K, Weissenbache N, Mader RM, Fuerhacker M. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bioreactor system. *Chemosphere*. 2007;66(1):30–7. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.051

12. Martín J, Camacho-Muñoz D, Luis Santos J, Aparicio I, Alonso E. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater. *Water Air Soil Pollut*. 2014;225(3):1896. doi: 10.1007/s11270-014-1896-y

13. Kosjek T, Heath E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends Analyt Chem*. 2011;30(7):1065–87. doi: 10.1016/j.trac.2011.04.007

14. Zoukova R, Kovalova L, Blaha L, Dott W. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites. *Chemosphere*. 2010;81(2):253–60. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.029

15. 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: 12.12.2025). (In Russ.)

16. Solenova LG, Iakubovskaia MG. Chemotherapy: Potential Risks of Using Anticancer Drugs. *Uspekhi molekuliarnoi onkologii*. 2017;4(3):10–20. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20. (In Russ.)

17. Cheng P, Sun F, Wang W, Feng J, Hu ZH, Yuan S, et al. Oxidative degradation of the antineoplastic drugs 5-fluorouracil and cytarabine in aqueous solution by potassium permanganate. *Desalination Water Treat*. 2017;70:339–46. doi: 10.5004/dwt.2017.20240

18. Governo M, Santos MSF, Alves A, Madeira LM. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;24(1):844–54. doi: 10.1007/s11356-016-7827-2

19. Ivanov SP, Abdrakhimova GS, Dautova IF, Spirikhin LV, Khursan SL, Murinov IuI. Study of deprotonation of 5-fluorouracil. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal*. 2010;17(1):42–5. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

220083, Республика Беларусь,  
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,  
лабораторный корпус, 15,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра фармацевтической химии  
с курсом повышения квалификации  
и переподготовки,  
тел. 8(033) 6599012,  
e-mail: [sanco1356@mail.ru](mailto:sanco1356@mail.ru),  
Мельников А. С.

Поступила 15.12.2025 г.

УДК 615.014.4:543

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.76>

**В. Б. Климашевич<sup>1</sup>, А. И. Жебентяев<sup>2</sup>, Е. А. Янович<sup>1</sup>**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА  
ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ И  
СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РАНОЛАЗИН-НАН, 500 МГ»**

<sup>1</sup>Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>г. Витебск, Республика Беларусь

*Описаны результаты оценки совместимости ранолазина со вспомогательными веществами разработанного состава и исследования стабильности лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболоч-*

кой, 500 мг». С целью определения оптимальных условий хранения готового продукта, полупродуктов и подбора первичной упаковки изучена фотостабильность и гигроскопичность лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг». Образцы таблеток промышленных серии лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» переданы для исследования стабильности в первичной упаковке (контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и белой двухслойной пленки на основе поливинилхлорида и поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ)) и вторичной упаковке (картонной пачке, содержащей четыре контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению). Данный вид упаковки обеспечил надлежащую защиту таблеток лекарственного препарата от факторов воздействия окружающей среды, и демонстрирует совместимость между таблетками на основе ранолазина и материалом упаковки. Проведена предварительная оценка и ранжирование рисков для целевого профиля качества лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» методом FMECA, а также итоговая переоценка рисков после введения плана корректирующих и предупреждающих действий, который позволил эффективно снизить риски с высоких и средних до низких.

**Ключевые слова:** совместимость, стабильность, ранолазин, фотостабильность, гигроскопичность.

## ВВЕДЕНИЕ

Совместимость активной фармацевтической субстанции (АФС) со вспомогательными веществами (ВВ) подразумевает потенциальную возможность их комбинации в составе лекарственного препарата (ЛП) и отсутствие химического и физического взаимодействия между ними [1, 2]. Также несовместимость со ВВ может быть физиологическая, что характерно для ВВ, влияющих на перистальтику кишечника, таких как макрогол [3]. Данные исследования позволяют существенно снизить общие риски отсутствия стабильности уже на ранних стадиях фармацевтической разработки состава лекарственной формы (ЛФ). Для изучения совместимости используют бинарные смеси (например, в соотношении 1 : 1) или модельные смеси в соотношении АФС к ВВ равном их содержанию в составе ЛП, иногда используют различные соотношения АФС с плацебо, а также смеси компонентов плацебо между собой [4, 5]. В качестве пробоподготовки для исследований совместимости используют различные методы: приготовление суспензий с АФИ, гомогенизация с растиранием компонентов, простое смешивание, грануляция, таблетирование исследуемых смесей, получение расплавов и т. д. [4]. Для приготовления образцов модельных смесей необходимо учитывать технологические аспекты и особенности процесса производства ЛП. Как правило, совместимость исследуют в диапазоне

температур (40–70) °С и диапазоне относительной влажности (ОВ) (70–75)%, а время экспозиции составляет от 2 до 24 месяцев, поэтому оптимальным оборудованием для этих тестов являются климатические камеры [1, 4–11]. Методы оценки физико-химических изменений могут быть различными: термические (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ и др.), хроматографические и спектральные [4, 5, 8, 11–13]. В подавляющем большинстве используются хроматографические методы, так как для проведения анализа, как правило, используют разработанные методики по определению содержания примесей в АФС или ЛП. Также для оценки совместимости можно дополнительно использовать визуальные методы оценки (например, изменение цвета) и определение количественного содержания действующего вещества в образцах, однако эти методы по отдельности не являются исчерпывающими. Наиболее часто встречающимися примерами несовместимости могут служить комбинации АФС с: лубрикантами (магния стеарат и др.) [4, 10], скользящими веществами (аэросил) [4, 10], редуцирующими сахарами (фруктоза, лактоза), модификаторами рН (органическими кислотами и подщелачивающими агентами), полимерными веществами (повидоном, гидроксипропиметицеллюлозой, кросповидоном, полиэтиленгликолем и др.) и т. д. [1, 4, 7–10]. Также известны случаи несовместимости между ВВ: повидоном и

стеариновой кислотой, кроскармеллозой натрия и ВВ с основными свойствами [4, 8, 9].

В рамках использования научного подхода «Качество путем разработки (QbD)» [1, 2], такие исследования проводить необходимо, несмотря на идентичный или сопоставимый качественный и количественный состав оригинального ЛП и разрабатываемого генерика. В технологии и составе оригинального ЛП чаще всего используются другие марки ВВ или ВВ альтернативных производителей. Следовательно, рассматриваемые ВВ с высокой вероятностью отличаются методом синтеза, обработки, кристаллической модификацией, профилем примесей, остаточными растворителями и т. д. При этом спецификации на ВВ могут не отличаться, так как, например, содержание примесей может находиться ниже предела количественного определения, но тем не менее существенно влиять на совместимость с АФС [6, 9].

Под изучением стабильности пероральных твердых лекарственных форм, как правило, понимают: стрессовые испытания (различные виды гидролиза (кислотный, щелочной), воздействие окислителей, термическая деградация, воздействие света и др.), а также ускоренные, промежуточные и долгосрочные исследования (в соответствии с климатической зоной или рекомендациями для конкретной страны) [2, 14].

Из литературных данных, касающихся проведения классических стрессовых исследований образцов АФС ранолазина различных производителей и ЛП на основе ранолазина, можно сделать вывод, что наибольшее воздействие на ранолазин оказывает щелочной гидролиз, окисление и нагревание [15–19].

В зависимости от индивидуальных особенностей стабильности АФС можно использовать дополнительные стрессовые воздействия, например, исследование гигроскопичности и фотостабильности [14, 20]. Эти исследования, в том числе, позволяют оптимально выбрать условия для производства ЛП, необходимые сроки хранения полупродуктов и готового продукта, а также оптимальную первичную упаковку и условия хранения таблеток после вскрытия упаковки [6, 14, 21, 22]. На фоточувствительность как АФС, так и ВВ может оказать влияние: размер частиц,

количественное содержание компонента, форма таблетки, технология получения, pH среды, ионная сила и т. д. [22]. Исследования фоточувствительности субстанций ранолазина и ЛП на основе ранолазина свидетельствуют об отсутствии значимой тенденции к деградации ранолазина под воздействием излучения различного спектра [15, 17–19].

Так как стабильность ЛП является критически важной частью фармацевтической разработки, в ряде работ проведены исследования ускоренной и долгосрочной стабильности различных генерических ЛП на основе ранолазина, в том числе трансдермального пластыря: стабильность исследуемых генериков в выбранных упаковочных материалах подтверждена [17, 19, 23, 24].

Целью данной работы является установление, ранжирование и минимизация рисков связанных со стабильностью показателей целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 500 мг» («Ранолазин-НАН, 500 мг»).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Оборудование.** Жидкостный хроматограф с диодно-матричным детектором (DAD) Agilent Chemstation, тестер растворения ERWEKA DT 820, спектрофотометр Shimadzu UV-1900i, весы лабораторные Adventurer RV 512, климатическая камера Memmert ICH 110L (D65/УФ), климатическая камера Binder KBF 240, pH-метр Thermo Orion STAR A111, шейкер лабораторный SK-03630-Pro, ультразвуковая ванна RK514H, эксикатор без крана, центрифуга Biofuge Primo 230.

**Материалы.** Ранолазин основание (Unichem, Индия), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) тип А (Eudragit L100-55), натрия гидроксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E10M Premium CR), микрокристаллическая целлюлоза (Heweten 102), магния стеарат, пленкообразователь (Opadry II 85F23426 Orange), образцы таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг», ацетонитрил для хроматографии Р, триэтиламин Р, кислота хлористоводородная, вода очищенная, пакеты полиэтиленовые, светонепроницаемая белая двухслойная пленка ПВХ/ПВДХ (Bilcare Research, Германия), фоль-

га алюминиевая (Русал Саянал, РФ).

**Методы.** Все анализы выполнены согласно НД РБ 2303Б-21 «Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия, 500 мг в контурной ячейковой упаковке № 14 × 2».

Для проведения исследования по оценке

параметра «Совместимость» в качестве испытуемых образцов приготовлены модельные смеси ранолазина основания с каждым из ВВ в соотношении, в котором они используются в составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг». В таблице 1 приведены обозначения образцов и их состав.

Таблица 1. – Образцы для оценки совместимости субстанции ранолазина и соответствующих вспомогательных веществ

Номер образца	Качественный состав	Соотношение компонентов
№ 1	Ранолазин основание+Eudragit L 100-55+гидроксид натрия	50 : 6,7 : 0,268
№ 2	Ранолазин основание+Methocel E10M	37,31 : 1
№ 3	Ранолазин основание+Магния стеарат	74,63 : 1
№ 4	Ранолазин основание+МКЦ 102	6,23 : 1
№ 5	Ранолазин основание+Opadry II 85F 23426 Orange	14,925 : 1

Для получения смеси № 1 использована специальная пробоподготовка. Так как натрия гидроксид расходуется в ходе химического взаимодействия с сополимером Eudragit L 100-55 и в готовом продукте отсутствует, то принято решение приготовить 56,7 г смеси ранолазина основания и Eudragit L 100-55 (в соотношении аналогичном их соотношению в таблетке) и увлажнить 3% водным раствором натрия гидроксида. Далее эта масса высушена при температуре 40 °С до потери в массе при высушивании (при 105° С) 1,2% и програнулирована через сито с номинальным размером отверстий 700 мкм. Для теста на «Совместимость» из полученного гранулята отобрано 10 г.

Бинарные модельные смеси (№ 1–№ 5) и субстанция ранолазина основания упакованы в полиэтиленовые пакеты и помещены в климатическую камеру для хранения в течение 4-х недель при температуре (40 ± 2) °С и ОВ (75 ± 5)%. Параллельно испытуемые образцы помещены на хранение в климатическую камеру для хранения в течение 4-х недель при температуре (25 ± 2) °С и ОВ (60 ± 5)%.

При оценке совместимости ВВ ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» с ранолазином рассмотрены изменения: внешнего вида смесей, количественного содержания сопутствующих примесей ранолазина, а также оценено наличие неизвестных продуктов взаимодействия ранолазина основания со вспомогательными веществами в испытуемых образцах в указанных выше условиях хранения.

При оценке светочувствительности рассмотрены такие параметры спецификации, как «Описание», тест «Растворение», «Сопутствующие примеси» и «Количественное определение».

Для изучения светостабильности использована чашка Петри, в которой одним слоем располагались испытуемые образцы таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» без первичной упаковки. Образцы помещались в камеру при температуре (25 ± 1) °С и ОВ (60 ± 2)%. Расчет времени экспозиции: для испытаний светочувствительности и подвержены световой экспозиции составил не менее 1,2 млн лк·ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт·ч/м<sup>2</sup> [14].

Необходимое количество суток для экспозиции образца рассчитано по формуле:

$$Z = \frac{1200000}{8300} = 144,6 \text{ ч} \sim 6 \text{ суток}, \quad (1)$$

где 8300 – световая экспозиция в климатической камере Memmert ICH 110L, лк.

Образец таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» выдерживался в климатической камере 7 суток, т. е. фактическая величина световой экспозиции составила 1,4 млн лк·ч.

Изучение гигроскопичности проведено при температуре (25 ± 2) °С и ОВ (80 ± 5)%. Время экспозиции составило 24 часа. При оценке гигроскопичности исследовано изменение в массе испытуемого образца таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» [20].

Изучение стабильности таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» проведено по плану изучения стабильности, который разработан в соответствии с нормативными требованиями [14].

Образцы промышленных серий разрабатываемого препарата на основе рано-

лазина были отобраны для исследования стабильности в первичной упаковке и вторичной упаковке.

Ниже представлены основные характеристики режимов экспериментального хранения таблеток промышленных серий таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» (таблица 2).

Таблица 2. – Основные характеристики режимов экспериментального хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»

Вид исследования стабильности	Температура	Относительная влажность	Общая продолжительность хранения	Периодичность проведения контрольных испытаний
Ускоренное исследование	$(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$	$(75 \pm 5)\%$	6 месяцев	Ежемесячно
Долгосрочное исследование	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$	$(60 \pm 5)\%$	Минимальный срок – 2 года	Первый год хранения – через каждые 3 месяца; второй год – через каждые 6 месяцев

Оценка рисков осуществлялась методом FMECA в соответствии с градацией по тяжести последствий (S), вероятности возникновения (O) и обнаружения отказов (D).

В таблице 3 приведена градация по параметру численного приоритета риска (RPN), который рассчитывается как произведение ( $S \cdot O \cdot D$ ).

Таблица 3. – Градация степени риска по параметру численного приоритета риска

Численный приоритет риска (RPN)	Степень риска и цветовое обозначение
$\geq 50$	Высокий риск (критический)
10–49	Средний риск (серьезный)
$< 10$	Низкий риск

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате фармацевтической разработки ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг», проведенной в соответствии с принципом «Качество путем разработки (QbD)», на основании клинических и фармакокинетических характеристик, а также исследований в тесте сравнительной кинетики растворения установлен целевой профиль ЛП (таблица 4).

На основании данных из литературных источников, а также стрессового исследования субстанции ранолазина, выполненного в рамках подтверждения специфичности методики количественного определения примесей, была произведена оценка и ранжирование основных рисков для стабильности целевого профиля ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» (таблица 5) [25].

Как видно из таблицы 5, исходные риски для целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» ранжируются от средних до высоких.

Для минимизации исходных рисков был разработан план корректирующих и предупреждающих действий, который включает проведение следующих исследований:

**1. Совместимость компонентов.** На рисунке 1 приведены фотографии модельных смесей № 1–№ 5 ВВ с ранолазином, которые выдерживали 4 недели в климатической камере при температуре  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и ОВ  $(60 \pm 5)\%$  и 4 недели в климатической камере при температуре  $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и ОВ  $(75 \pm 5)\%$ .

В результате сравнительной оценки бинарных смесей № 1–№ 5 визуальных изменений не обнаружено.

Перед количественной оценкой совместимости ранолазина со ВВ была оценена пригодность хроматографической системы. Результаты приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, выбранное оборудование и условия анализа гарантируют получение точных и надежных результатов количественной оценки.

Таблица 4. – Целевой профиль лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, 500 мг»

Показатели качества	Требования нормативной документации
Описание	Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета
Подлинность	А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания пика ранолазина на хроматограмме раствора сравнения. В. УФ-спектр испытуемого раствора должен иметь максимум поглощения при длине волны $272 \pm 2$ нм
Количественное определение	От 475,0 мг до 525,0 мг в пересчете на среднюю массу таблетки
Сопутствующие примеси	Любая индивидуальная примесь не более 0,10% Сумма примесей не более 1,00%
Растворение	От 5% до 25% в течение 0,5 ч; от 40% до 60% в течение 4 ч; от 65% до 85% в течение 12 ч; не менее 80% (Q = 75%) через 20 ч
Однородность массы	18/20 – не более $\pm 5\%$ ; 2/20 – не более $\pm 10\%$
Однородность дозированных единиц	Приемлемое значение (AV) должно быть $\leq L1$ ( $L1 = 15,0\%$ )
Микробиологическая чистота	Общее число аэробов в 1 г не более $10^3$ КОЕ Общее число грибов в 1 г не более $10^2$ КОЕ E. coli в 1 г не допускается

Таблица 5. – Результаты предварительной оценки рисков для стабильности целевого профиля лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, 500 мг»

№ п/п	Возможное несоответствие (отказ)	Возможное последствие	Потенциальная причина	Численный приоритет риска (RPN) (S×O×D)	Уровень риска
1	Отсутствие совместимости ранолазина со ВВ	Несоответствие по показателям: «Описание», «Сопутствующие примеси»	Физическое и химическое взаимодействие компонентов состава ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг»	80	Высокий
2	Отсутствие фотостабильности в ЛП	Несоответствие по показателям: «Описание», «Количественное определение», «Сопутствующие примеси», «Растворение»	Дегградация ранолазина под воздействие видимого света и ультрафиолета при неправильном выборе упаковочных материалов и условий хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»	64	Высокий
3	Гигроскопичность ЛП	Несоответствие по показателям: «Описание», «Количественное определение», «Сопутствующие примеси», «Однородность дозированных единиц», «Микробиологическая чистота»	Поглощение воды при неправильном выборе упаковочных материалов и условий хранения таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг»	64	Высокий
4	Отсутствие стабильности показателей качества при ускоренных исследованиях	Влияние на все целевые показатели качества	Воздействие повышенной температуры и относительной влажности на препарат в выбранной системе упаковки и укупорки	48	Средний

Продолжение таблицы 5.

5	Отсутствие стабильности показателей качества при долгосрочных исследованиях	Влияние на все целевые показатели качества	Воздействие температуры и относительной влажности на препарат в выбранной системе упаковки и укупорки при хранении в течение всего срока годности ЛП	27	Средний
---	---	--	--	----	---------



Смеси, которые хранили 4 недели при температуре  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  и ОВ  $(60 \pm 5)\%$



Смеси, которые хранили 4 недели при температуре  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  и ОВ  $(75 \pm 5)\%$

Рисунок 1. – Визуальная оценка бинарных смесей ранолазина основания и соответствующих вспомогательных компонентов

Таблица 6. – Результаты проверки пригодности хроматографической системы

№	Площадь пика ранолазина	Коэффициент асимметрии пика ранолазина	Число теоретических тарелок
1	1,1750	0,96	79085
2	1,1661	0,95	79072
3	1,1688	0,95	78488
4	1,1704	0,96	78670
5	1,1716	0,95	78811
Средняя:	1,17038	0,954	78825
RSD, %		0,28	
F		0,99	

В таблице 7 приведены результаты изучения совместимости ранолазина со вспомогательными веществами (температура  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  и ОВ  $(75 \pm 5)\%$ ).

При изучении совместимости ранолазина со ВВ при температуре  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$

и ОВ  $(60 \pm 5)\%$  определено, что каждая единичная примесь в исследуемых образцах находится ниже предела количественного определения (ПКО), соответственно показатель «Сумма примесей» также находится ниже ПКО. Таким образом, была

Таблица 7. – Результаты изучения совместимости ранолазина со вспомогательными веществами (температура  $(40 \pm 2)$  °С и относительная влажность  $(75 \pm 5)$ %)

Образец	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %
Ранолазин	0,022	0,058
Ранолазин основание+Eudragit L 100-55+гидроксид натрия (расходуется в результате химической реакции)	0,019	0,058
Ранолазин основание+Methocel E10M	0,021	0,056
Ранолазин основание+Магния стеарат	0,020	0,063
Ранолазин основание+МКЦ 102	0,019	0,050
Ранолазин основание+Opadry II 85F 23426 Orange	0,020	0,057

доказана совместимость между ВВ, используемыми в составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг», и субстанцией ранолазина основания.

**2. Фотостабильность.** Так как оригинальный ЛП «Ранекса, 500 мг» представлен в блистерной двухслойной упаковке

со светонепроницаемой защитой, решено провести исследования фотостабильности разрабатываемого ЛП на основе ранолазина. Результаты испытаний ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» при воздействии источником видимого света и ультрафиолета приведены в таблице 8.

Таблица 8. – Результаты испытаний исследования светочувствительности ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» без первичной упаковки

Исследуемый параметр	Результат	
	Исходный образец без воздействия	Испытуемый образец после воздействия
Описание	Соответствует	Соответствует
Сопутствующие примеси: – любая единичная примесь – сумма примесей	0,02%	0,02%
	0,05%	0,06%
Растворение	15,2%	15,1%
	41,2%	40,9%
	65,9%	66,1%
	80,8%	80,8%
Количественное определение	523,1 мг	520,4 мг

Таким образом, в ходе проведенных испытаний светочувствительности отклонений от спецификации ни по одному из параметров не выявлено. Действие света не оказывает деструктивного влияния на испытуемый образец ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг».

**3. Гигроскопичность.** В результате испытаний гигроскопичности образцов таблеток «Ранолазин-НАН, 500 мг» установлено, что ЛП слегка гигроскопичен, так как прирост влаги составил 1,5% при исследовании образца без первичной упаковки (более 0,2% и менее 2,0%) [20]. Так как образец не обладает гигроскопичностью (до 2,0%), дополнительное исследование в первичной упаковке не проводилось.

**4. Ускоренные и долгосрочные исследования стабильности.** Промыш-

ленные серии ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» 010118 и 010319 расфасованы в контурную ячейковую упаковку № 14 на основе белой двухслойной пленки из поливинилхлорида и поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой, а также упакованы в коробки № 56 (по 4 блистера № 14) с инструкцией по медицинскому применению для изучения стабильности в условиях ускоренного и долгосрочного хранения. Пример результатов испытаний серии 010118 представлен в таблице 9.

Как видно из таблицы 9, все результаты соответствуют критериям приемлемости.

После проведения всех испытаний и введения плана корректирующих и предупреждающих действий проведена итоговая переоценка рисков (таблица 10).

Таблица 9. – Результаты долгосрочного исследования стабильности образцов таблеток промышленной серии 010118 «Ранолазин-НАН, 500 мг»

№ серии	Описание	Подлинность	Растворение				Однородность массы	Сопутствующие примеси	Однородность дозированных единиц	Микробиологическая чистота			Количественное определение		
			5	6	7	8				14	15	16			
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
На момент изготовления															
010118	Соответствует	Соответствует	16,0% (14,7-16,8)	42,9% (39,0-44,9)	67,4% (64,6-69,9)	81,3% (77,6-84,1)	+2,2	-1,5	0,02	0,03	2,4	<50 КОЕ	<20 КОЕ	Отсутствует	502,5 мг
Через 3 месяца хранения															
010118	Соответствует	-	16,1% (14,5-16,9)	42,5% (40,6-44,0)	68,6% (65,4-72,1)	82,2% (80,6-85,9)	+2,8	-1,8	0,011	0,032	3,4	-	-	-	497,78 мг
Через 6 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	16,4% (14,2-18,0)	43,1% (40,5-45,9)	67,9% (66,0-69,5)	82,1% (80,5-83,0)	+3,1	-2,5	0,013	0,039	3,9	-	-	-	500,97 мг
Через 9 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	17,3% (14,9-19,9)	43,9% (40,9-49,0)	70,1% (68,3-73,3)	83,5% (80,1-86,1)	+1,6	-1,5	0,018	0,058	2,9	-	-	-	499,51 мг
Через 12 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	17,1% (16,5-17,7)	44,6% (43,6-46,5)	71,0% (68,9-73,2)	85,9% (82,7-89,0)	+1,1	-1,5	0,020	0,070	1,8	-	-	-	501,36 мг
Через 18 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	15,8% (14,7-17,2)	42,6% (40,2-45,9)	66,7% (65,1-68,4)	81,9% (80,2-85,5)	+1,1	-1,7	0,020	0,063	2,0	-	-	-	495,64 мг
Через 24 месяца хранения															
010118	Соответствует	Соответствует	14,4% (13,3-14,8)	43,7% (41,8-46,1)	69,3% (65,8-72,7)	83,7% (80,3-88,8)	+2,6	-2,0	0,017	0,055	3,1	<50 КОЕ	<20 КОЕ	Отсутствует	492,50 мг
Через 27 месяцев хранения															
010118	Соответствует	-	16,8% (15,9-17,6)	44,5% (43,6-45,9)	69,4% (68,3-71,2)	82,4% (81,5-83,6)	+1,7	-2,1	0,016	0,053	1,5	-	-	-	499,3 мг

Таблица 10. – Итоговая переоценка рисков после введения плана корректирующих и предупреждающих действий

№ п/п	Возможное несоответствие (отказ)	Меры по предупреждению (предотвращению)	Меры по обнаружению (выявлению)	Численный приоритет риска (RPN) (S×O×D)	Уровень риска
1	Отсутствие совместимости ранолазина со ВВ	Проведение исследования совместимости компонентов продемонстрировало отсутствие взаимодействий между ними	В составе ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» Технологической инструкции указать точные марки компонентов, использовать ВВ производителей, согласно перечню квалифицированных производителей и поставщиков	1	Низкий
2	Отсутствие фотостабильности ЛП	Исследование светочувствительности продемонстрировало отсутствие деградации препарата под воздействием видимого света и ультрафиолета	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой	2	Низкий
3	Гигроскопичность готового ЛП	Исследование продемонстрировало, что ЛП слегка гигроскопичен	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой	8	Низкий
4	Отсутствие стабильности показателей качества при ускоренных исследованиях стабильности	Отсутствие отклонений от пределов разработанного целевого профиля продукта в течение 6 месяцев хранения в первичной упаковке аналогичной оригинальному препарату	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, а также используемую вторичную упаковку	1	Низкий
5	Отсутствие стабильности показателей качества при долгосрочных исследованиях стабильности	Отсутствие отклонений от пределов разработанного целевого профиля продукта в течение 27 месяцев хранения серии 010118 и 36 месяцев для серии 010319 в первичной упаковке аналогичной оригинальному препарату	Внести в нормативную документацию и инструкцию по упаковке белую двухслойную пленку на основе ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, а также используемую вторичную упаковку	2	Низкий

В ходе риск-ориентированного подхода изучения стабильности установлено, что разработанный ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» не требует особых условий хранения, однако его рекомендовано хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света и влаги месте. Результаты испытаний стабильности ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» позволили установить срок годности 2 года.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате первичной оценки рисков стабильности показателей качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» были выявлены и ранжированы основные риски. На основании разработки плана корректирующих и предупреждающих мероприятий, который включал: исследование совместимости ранолазина и ВВ, фотостабильности

ЛП, гигроскопичности ЛП, ускоренные и долгосрочные исследования стабильности образцов промышленных серий, удалость минимизировать риски для целевого профиля качества ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» с высоких и средних до низких.

Таким образом, использование выбранной системы упаковки и выполнение условий хранения обеспечивает качество, эффективность и безопасность ЛП «Ранолазин-НАН, 500 мг» в течение установленного срока годности.

### SUMMARY

V. B. Klimashevich,  
A. I. Zhebentyaev, E. A. Yanovich  
USING A RISK-BASED APPROACH  
IN THE STUDIES OF COMPONENTS  
COMPATIBILITY AND DRUG  
"RANOLAZINE-NAN, 500 MG"  
STABILITY

The results of ranolazine compatibility evaluation with the excipients of the developed formulation and the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" stability studies are described.

To determine optimal storage conditions for the finished product, intermediates and to select primary packaging, the photostability and hygroscopicity of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were studied. Samples of tablets from industrial batches of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were submitted for stability testing in primary packaging (aluminum foil blister packs and a white two-layer film based on polyvinyl chloride and polyvinylidene chloride (PVC/PVDC)) and secondary packaging (a cardboard pack containing four blister packs together with the instructions for medical use). This type of packaging provided appropriate protection of the tablets from environmental factors and demonstrated compatibility between ranolazine-based tablets and the packaging material. A preliminary risk assessment and ranging risks for the target quality profile of the medicinal product "Ranolazine-NAN, prolonged-release film-coated tablets, 500 mg" were carried out using the FMECA method as well as the final risk reassessment following the implementation of a corrective and preventive

action plan, which effectively reduced risks from high and medium levels to low levels.

Keywords: compatibility, stability, ranolazine, photostability, hygroscopicity.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development // European Medicines Agency : [website]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf) (date of access: 15.12.2025).

2. О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств : рекомендация Коллегии Евраз. экон. комис. от 11 нояб. 2025 г. № 30 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> (дата обращения: 15.12.2025).

3. Colorectal Transit and volume during treatment with prologed-release oxycodone/naloxone versus oxycodone plus macrogol 3350 / J. L. Poulsen, E. B. Mark, C. Brock [et al.] // Journal of neurogastroenterology and motility. – 2018. – Vol. 24, N 1. – P. 119–127. – DOI: 10.5056/jnm17058.

4. Эпштейн, Н. А. Совместимость лекарственных и вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм / Н. А. Эпштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 7. – С. 50 – 60. – DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60.

5. Suresh Babu, V. V. Validated HPLC method for determining related substances in compatibility studies and novel extended release formulation for ranolazine / V. V. Suresh Babu, V. Sudhakar, M. Tegk // Journal of chromatography & separation techniques. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 1–7. – DOI: 10.4172/2157-7064.1000209.

6. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. – URL: <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/Quality-by-Design-for-ANDAs.pdf> (date of access: 15.12.2025).

7. ICH: Q 1 B: Photostability testing of new active substances and medicinal products // European Medicines Agency : [website]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5_en.pdf) (date of access: 15.12.2025).

8. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulations / T. A. Julio, I. F. Zamara, J. S. Garcia, M. G. Trevisan // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. –

2013. – Vol. 49, N 4. – P. 645–651. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400003>.

9. Hotha, K. K. Drug-excipient interactions: case studies and overview of drug degradation pathways / K. K. Hotha, S. Roychowdhury, V. Subramanian // *American journal of analytical chemistry*. – 2016. – N 7. – P. 107–140. – DOI: 10.4236/ajac.2016.71011.

10. Li, J. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms / J. Li, Y. Wu // *Lubricants*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 21–43. – DOI: 10.3390/lubricants2010021.

11. A QbD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg / S. Jonna, H. R. Bapatu, P. Subbappa, K. Saravanan // *International journal of applied pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 15, N 2. – P. 98–105. – DOI: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241.

12. Priyanka. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets / Priyanka, K. Kumar, D. Teotia // *Journal of drug delivery and therapeutics*. – 2018. – Vol. 8, N 6. – P. 382–390. – DOI: 10.22270/jddt.v8i6.2060.

13. Assessing drug-excipient interactions in the formulations of isoniazid tablets / W. Wollinger, R. A. da Silva, A. B. da Nobrega [et al.] // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2019. – Vol. 27, N 5. – P. 826–833. – DOI: 10.5935/0103-5053.20150334.

14. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение Коллегии Евраз. экон. комис. от 10 мая 2018 г. № 69 : в ред. от 30 июня 2020 г. № 86 // КонсультантПлюс. Беларусь : справ. правовая система (дата обращения: 15.12.2025).

15. Noon Kamil, A. A. Derivative spectrophotometric methods for the analysis and stability studies of ranolazine in bulk and dosage forms / A. A. Noon Kamil, W. Shaza Shantier, A. Elrasheed Gadkariem // *International journal of pharmaceutical sciences and research*. – 2021. – Vol. 12, N 11. – P. 5827–5832. – DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(11).5827-32.

16. Isolation and structural elucidation of degradation products of ranolazine / S. Gurudy, V. V. S. Mutha, B. Vijayabhaskar [et al.] // *International journal of pharmaceutical sciences and research*. – 2019. – Vol. 10, N 8. – P. 3763–3769. – DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3763-69.

17. Stability indicating method development and validation of ranolazine extended release tablets / E. A. Durak, I. Kurtgoz, B. Mesut [et al.] // *Acta pharmaceutica scientia*. – 2021. – Vol. 59, N 3. – P. 419–434. – DOI: 10.23893/1307-2080.aps.05925.

18. Development and validation of indicating instrumental method for estimation of ranolazine in bulk and tablet dosage form / V. Rathod,

A. Kadam, A. Bembade, O.G. Brusnure // *Journal of emerging technologies and innovative research*. – 2023. – Vol. 10, N 4. – P. 17–39.

19. Development and validation of stability indicating RP-LC method for estimation of ranolazine in bulk and its pharmaceutical formulations / G. Ramanaiah, D. Ramachandran, G. Srinivas [et al.] // *American journal of analytical chemistry*. – 2012. – Vol. 3, N 5. – P. 378–384. – DOI: 10.4236/ajac.2012.35050.

20. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.

21. ICH Q1 Guideline on stability testing of drug substances and drug products // European Medicines Agency : [website]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b_en.pdf) (date of access: 15.12.2025).

22. Photostability testing of pharmaceutical products / A. Welankiwar, S. Saudagar, J. Kumar, A. Barabde // *International research journal of pharmacy*. – 2021. – Vol. 4, N 9. – P. 11–15. – DOI: 10.7897/2230-8407.04904.

23. Formulation, characterization, and evaluation of transdermal patches of ranolazine for chronic angina pectoris / Z. Momin, M. Dotherabandi, K. B. Premakumari [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2025. – Vol. 399, N 2. – P. 2227–2242. – DOI: 10.1007/s00210-025-04504-1.

24. Khajavi, F. Formulation of extended-release ranolazine tablet and investigation its stability in the accelerated stability condition at 40 °C and 75% humidity / F. Khajavi // *Journal of pharmaceutical research and reports*. – 2021. – Vol. 2, N 1. – P. 1–3. – DOI: 10.47363/JPRSR/2021(2)106.

25. Разработка и валидация методики количественного определения примесей в таблетках «Ранолазин-НАН» / В. Б. Климашевич, Е. В. Кокусев, В. В. Гудович [и др.] // *Вестник фармации*. – 2021. – № 2. – С. 80–92. – DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.80.

## REFERENCES

1. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. European Medicines Agency: [website]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals->

human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version\_en.pdf (date of access: 15.12.2025)

2. About the Guidelines for Pharmaceutical Development of Medicines: rekomendatsiia Kollegii Evraz ekon komis ot 11 noiab 2025 g № 30. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> (data obrashcheniia: 15.12.2025). (In Russ.)

3. Poulsen JL, Mark EB, Brock C, Frøkjær JB, Krogh K, Drewes AM. Colorectal Transit and volume during treatment with prologed-release oxycodone/naloxone versus oxycodone plus macrogol 3350. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(1):119–27. doi: 10.5056/jnm17058

4. Epshtein NA. Compatibility of medicinal and excipient substances in the development of dosage forms. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2018;52(7):50–60. doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60. (In Russ.)

5. Suresh Babu VV, Sudhakar V, Tegk M. Validated HPLC method for determining related substances in compatibility studies and novel extended release formulation for ranolazine. *J Chromatogr Sep Tech.* 2014;5(1):1–7. doi: 10.4172/2157-7064.1000209

6. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. URL: <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/Quality-by-Design-for-ANDAs.pdf> (date of access: 15.12.2025)

7. ICH: Q 1 B: Photostability testing of new active substances and medicinal products. European Medicines Agency: [website]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-and-medicinal-products-step-5_en.pdf) (date of access: 15.12.2025)

8. Julio TA, Zamara IF, Garcia JS, Trevisan MG. Compatibility and stability of valsartan in a solid pharmaceutical formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;49(4):645–51. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400003>

9. Hotha KK, Roychowdhury S, Subramanian V. Drug-excipient interactions: case studies and overview of drug degradation pathways. *Am J Analyt Chem.* 2016;(7):107–40. doi: 10.4236/ajac.2016.71011

10. Li J, Wu Y. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants.* 2014;2(1):21–43. doi: 10.3390/lubricants2010021

11. Jonna S, Bapatu HR, Subbappa P, K. Saravanan K. A QbD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2023;15(2):98–105. doi: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241

12. Priyanka, Kumar K, Teotia D. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2018;8(6):382–90. doi: 10.22270/jddt.v8i6.2060

13. Wollinger W, da Silva RA, da Nobrega AB, Lopes RSC, Lopes CC, Slana GBC. Assessing drug-excipient interactions in the formulations of isoniazid tablets. *J Braz Chem Soc.* 2019;27(5):826–33. doi: 10.5935/0103-5053.20150334

14. On approval of the Requirements for the study of stability of medicinal products and pharmaceutical substances: reshenie Kollegii Evraz ekon komis ot 10 maia 2018 g № 69 : v red ot 30 iunia 2020 g № 86. V: Konsul'tantPlus. Belarus' : sprav pravovaia sistema (data obrashcheniia: 15.12.2025). (In Russ.)

15. Noon Kamil AA, Shaza Shantier W, Elrasheed Gadkariem A. Derivative spectrophotometric methods for the analysis and stability studies of ranolazine in bulk and dosage forms. *Int J Pharm Sci Res.* 2021;12( 11):5827–32. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(11).5827-32

16. Gurudy S, Mutha VVS, Vijayabhaskar B, Narkedimilli J, Kaliyaperumal M, Korupolu RB, et al. Isolation and structural elucidation of degradation products of ranolazine. *Int J Pharm Sci Res.* 2019;10(8):3763–9. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3763-69

17. Durak EA, Kurtgoz I, Mesut B, Cevher E, Ozsoy Y. Stability indicating method development and validation of ranolazine extended release tablets. *Acta Pharmaceutica Scientia.* 2021;59(3):419–34. doi: 10.23893/1307-2080.aps.05925

18. Rathod V, Kadam A, Bembade A, Brusnure OG. Development and validation of indicating instrumental method for estimation of ranolazine in bulk and tablet dosage form. *J Emerg Technol Innov Res.* 2023;10(4):17–39

19. Ramanaiah G, Ramachandran D, Srinivas G, Gowardhane J, Rao P, Srilakshmi V. Development and validation of stability indicating RP-LC method for estimation of ranolazine in bulk and its pharmaceutical formulations. *Am J Analyt Chem.* 2012;3(5):378–84. doi: 10.4236/ajac.2012.35050

20. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1, General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 s. (In Russ.)

21. ICH Q1 Guideline on stability testing of drug substances and drug products. European Medicines Agency: [website]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-q1-guideline-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-2b_en.pdf)

(date of access: 15.12.2025)

22. Welankiwar A, Saudagar S, Kumar J, Barabde A. Photostability testing of pharmaceutical products. International Research Journal of Pharmacy. 2021;4(9):11–5. doi: 10.7897/2230-8407.04904

23. Momin Z, Dotherabandi M, Premakumari KB, Vijaya Bhaskar K, Kumar L. Formulation, characterization, and evaluation of transdermal patches of ranolazine for chronic angina pectoris. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;399(2):2227–42. doi: 10.1007/s00210-025-04504-1

24. Khajavi F. Formulation of extended-release ranolazine tablet and investigation its stability in the accelerated stability condition at 40 °C and 75 % humidity. Journal of Pharmaceut-

ical Research and Reports. 2021;2(1):1–3. doi: 10.47363/JPRSR/2021(2)106

25. Klimashevich VB, Kokusev EV, Gudovich VV, Kaziuchits OA, Zhebentiaev AI. Development and validation of a method for the quantitative determination of impurities in Ranolazine-NAN tablets. Vestnik farmatsii. 2021;(2):80–92. doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.80. (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

220141, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. академика В. Ф. Купревича, 5/3,  
ГП «АКАДЕМФАРМ»,  
тел./факс: +375 (17) 268-63-64,  
e-mail: kvb@academpharm.by,  
Климашевич В. Б.

Поступила 16.12.2025 г.

# ОБЗОРЫ

УДК 615.45:615.3

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.90>

Н. С. Голяк, Я. О. Ракова

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ МАСЛА КАК ЭКСТРАГЕНТЫ, СПОСОБЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ МАСЛЯНОЙ ЭКСТРАКЦИИ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь

*В статье представлены и проанализированы основные физико-химические характеристики масел как экстрагентов биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья (ЛРС) и их жирнокислотный состав. Процесс традиционной масляной экстракции методами мацерации, перколяции, реперколяции и анфлеража протекает довольно медленно. В статье рассмотрены основные методы интенсификации процесса экстракции: ультразвуковая экстракция, микроволновая экстракция, экстракция сверхкритическими флюидами и экстракция с предварительной ферментативной обработкой ЛРС. Экспериментальное использование этих методов позволяет ускорить процесс экстрагирования и увеличить выход БАВ по сравнению с традиционными методами. Масла благодаря их физико-химическим свойствам способны экстрагировать широкий спектр БАВ, что позволяет получить масляные экстракты, обладающие различными фармакологическими эффектами, такими как антимикробное, антиоксидантное, фотопротективное, противовоспалительное, регенеративное, антиульцерогенное, пробиотическое и вентонизирующее действие.*

**Ключевые слова:** *масляная экстракция, растительные масла, экстрагент, интенсификация процесса масляной экстракции, ультразвуковая экстракция, микроволновая экстракция, экстракция сверхкритическими флюидами, ферментативная обработка, фармакологические свойства масляных экстрактов.*

### ВВЕДЕНИЕ

Для экстракции БАВ из растительного сырья используют полярные растворители (вода, спирты), среднеполярные (ацетон, дихлорметан), неполярные (н-гексан, эфир, хлороформ). Растительные масла обладают низкой летучестью и не выделяют токсичные летучие органические соединения в процессе экстракции. Также они имеют высокие температуры воспламенения, что делает процесс более безопасным. Растительные масла не являются токсичными для человека и окружающей среды и обладают высокой экстрагирующей способностью, сравнимой с одним из самых популярных экстрагентов – гексаном. Кроме того, они получают из возобновляемых источников. Традиционный процесс масляной экстракции длителен по времени в связи с физико-химическими свойствами масел: их высокой вязко-

стью, низкой скоростью диффузионных процессов, плохой смачивающей способностью по отношению к ЛРС. В связи с этим, в настоящий момент разработано множество способов интенсификации процесса масляной экстракции, которые позволяют сократить время экстрагирования и увеличить выход действующих веществ [1, 2]. Рассмотрение этих методов позволит выявить существенные отличия по сравнению с традиционными способами экстракции и систематизировать научные знания, что может способствовать разработке новых более эффективных методик получения масляных экстрактов. Систематизация фармакологических эффектов масляных экстрактов из ЛРС может способствовать упрощению поиска сырьевых источников для получения масляного экстракта.

Целью работы является систематизация данных по свойствам жирных масел

как экстрагентов БАВ из ЛРС, интенсификации процесса масляной экстракции и фармакологическому действию масляных экстрактов из ЛРС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы формировались на основе официальных литературных источников, опубликованных в базе данных PubMed, электронных библиотеках eLibrary.ru, Wiley Online Library и академическом издательстве MDPI. В процессе написания статьи были использованы следующие методы исследования: обзор, сравнение, анализ и обобщение полученных данных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Растительные масла представляют собой неполярные липофильные системы, состав которых значительно варьируется в зависимости от их происхождения и методов получения. Обычно их получают из семян или плодов растений (например, рапса, подсолнечника, оливок и т. д.) простым прессованием и/или экстракцией растворителем [1]. Основными компонентами растительных масел (95–98%) являются триглицериды (ТГ), состоящие из трех молекул жирных кислот (ЖК) ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ), этерифицированных одной молекулой глицерина (рисунок 1).

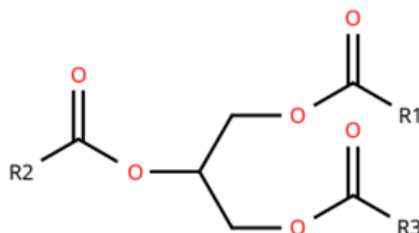


Рисунок 1. – Общая формула триглицеридов

Жирнокислотный состав ТГ в растительных маслах варьируется в зависимости от сортов, методов выращивания, агрономических и климатических условий. Насыщенные ЖК (НЖК) – одноосновные ЖК, у которых отсутствуют двойные или тройные связи между соседними атомами углерода. К НЖК относится, например, лауриновая кислота ( $C_{12:0}$ ), числа в скобках означают, что в молекуле ЖК 12 атомов углерода и ноль двойных связей. Мононенасыщенные ЖК (МНЖК) имеют одну двойную связь. Полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) имеют две и более двойных и/или тройных связей и называются омега-ЖК.

Омега-ЖК называются так из-за их химической структуры, а именно положения первой двойной связи в углеродной цепи. Стандартная химическая нумерация

любой ЖК начинается с карбоксильной группы, а в буквенном обозначении называется  $\alpha$  («альфа»), противоположный метильный конец обозначается  $\omega$  («омега»). «Омега» ( $\omega$ ) – последняя буква греческого алфавита, обозначающая конец молекулы, а цифра (3, 6, 7, 9, 11) указывает на количество атомов углерода от «омега» конца до первой ненасыщенной связи. В омега-3 ЖК первая двойная связь находится после третьего атома углерода, если считать с «омега»-конца. К омега-3 ЖК относится, например, линоленовая кислота ( $18:3$ ), имеющая 18 атомов углерода и три двойные связи, после третьего, шестого и девятого атома углерода, если считать с «омега»-конца (рисунок 2).

В таблице 1 приведены названия и особенности строения основных ЖК, входящих в состав ТГ растительных масел.

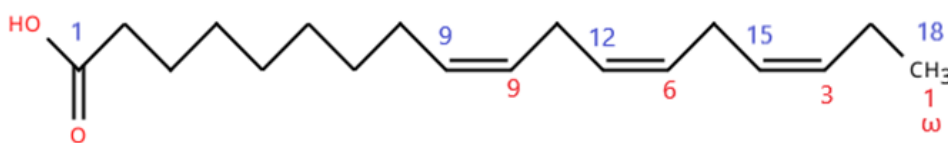
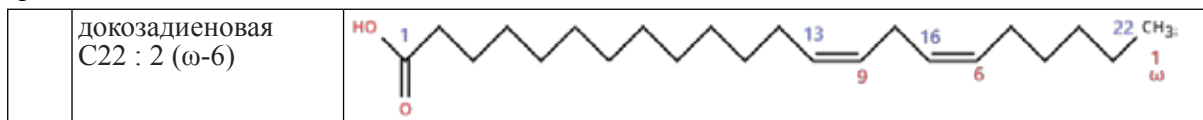


Рисунок 2. – Структурная формула линоленовой кислоты

Таблица 1. – Основные жирные кислоты, входящие в состав триглицеридов

	Название ЖК	Формула
НЖК	додекановая (лауриновая) C12:0	
	миристиновая C14:0	
	пальмитиновая C16:0	
	стеариновая C18:0	
	эйкозановая (арахиновая) C20 : 0	
	докозановая (бегеновая) C22 : 0	
	тетракозановая (лигноцериновая) C24 : 0	
МНЖК	пальмитолеиновая C16 : 1 (ω-7)	
	вакценовая C18 : 1 (ω-7)	
	олеиновая C18 : 1 (ω-9)	
	эйкозеновая (гондоиновая) C20 : 1 (ω-9)	
	цис-9-эйкозеновая (гадолеиновая) C20 : 1 (ω-11)	
	цис-15-тетракозеновая (нервоновая) C24 : 1 (ω-9)	
ПНЖК	линолевая C18 : 2 (ω-6)	
	линоленовая C18 : 3 (ω-3)	

Продолжение таблицы 1.



Помимо ТГ в растительных маслах присутствуют минорные компоненты (менее 5%), которые из-за их биологических свойств и питательной ценности интересны для фармацевтической и нутрицевтической промышленности. Их можно разделить на две группы: 1) глицеролипиды, такие как моно-, диглицериды, фосфолипиды и 2) неглицеролипиды, включая стеролы, токоферолы, токотриенолы, свободные ЖК, витамины, пигменты, белки, фенольные соединения, воду и т. д. [3, 4].

Моно- и диглицериды представляют собой моно- или диэферы глицерина с ЖК, которые хорошо известны своими эмульгирующими свойствами. Они являются разрешенными пищевыми добавками (Е471), которые могут быть получены путем частичного гидролиза ТГ при экстракции растительных масел. Они естественным образом присутствуют в нерафинированных маслах благодаря действию эндогенных липаз. Моно- и диглицериды являются амфифильными молекулами благодаря наличию свободных гидроксильных групп, которые придают им определенную гидрофильность с гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 3,4–3,8 и 2–5 соответственно [5, 6].

Фосфолипиды считаются полярными липидами, присутствующими в клеточных мембранах растений, которые соэкстрагируются с нейтральными ТГ при отжиме или экстракции растворителями. Большая часть фосфолипидов удаляется в процес-

се рафинирования масла, чтобы избежать пенообразования или потемнения во время технологических операций по переработке масел.

Свободные ЖК образуются в результате гидролиза ТГ или фосфолипидов. Обычно они удаляются в процессе дезодорации и физической рафинизации из-за их влияния на пенообразование и точку дымления масел. В нерафинированных и рафинированных растительных маслах содержание свободных ЖК составляет менее 5% и 0,1% соответственно.

Токоферолы и токотриенолы – хорошо известные соединения витамина Е, которые играют важную роль в повышении окислительной стабильности растительных масел благодаря их сильному ингибирующему действию на окисление липидов. В природе токоферолы представлены в виде свободных спиртов, тогда как токотриенолы – в этерифицированной форме [7].

Содержание воды в коммерческих растительных маслах обычно контролируется на уровне менее 0,05%, однако оно может изменяться в течение периода хранения.

Жирнокислотный состав ТГ основных растительных масел, используемых в качестве экстрагентов, представлен в таблице 2.

Исходя из процентного содержания ЖК в составе ТГ в различных видах растительного масла можно отразить преобладание кислот по степени их насыщенности путем суммирования процентного содержания ЖК из каждой группы (рисунок 3).

Таблица 2. – Состав и среднее содержание жирных кислот в ТГ растительных масел [8–13]

Вид масла	По способности к высыханию	Жирнокислотный состав	Среднее содержание, %
Подсолнечное масло	полувысыхающее	линолевая кислота	62,59
		олеиновая кислота	24,61
		пальмитиновая кислота	6,73
		стеариновая кислота	3,55
		вакценовая кислота	1,05
		бегеновая, арахидиновая, лигноцеридовая, гондоиновая, линоленовая, миристиновая кислоты	1,47

## Продолжение таблицы 2.

Оливковое масло	невысыхающее	олеиновая кислота	76,09
		пальмитиновая кислота	11,95
		линолевая кислота	7,13
		стеариновая кислота	3,15
		линоленовая, арахидовая, нервоновая, бегеновая, докозадиеновая кислоты	1,68
Кукурузное масло	полувывсыхающее	линолевая кислота	53,61
		олеиновая кислота	29,00
		пальмитиновая кислота	13,09
		стеариновая кислота	2,35
		линоленовая, арахидовая, гондоиновая, лигноцеридовая, бегеновая кислоты	1,95
Персиковое масло	невысыхающее	олеиновая кислота	67,73
		пальмитиновая кислота	10,88
		линолевая кислота	19,56
		стеариновая, линоленовая, пальмитолеиновая, мирисидовая кислоты	1,83
Миндальное масло	невысыхающее	линолевая кислота	47,36
		олеиновая кислота	28,32
		стеариновая кислота	15,41
		пальмитиновая кислота	6,78
		линоленовая, пальмитолеиновая кислоты	2,13
Соевое масло	полувывсыхающее	линолевая кислота	48,01
		олеиновая кислота	27,48
		пальмитиновая кислота	11,80
		линоленовая кислота	6,03
		стеариновая кислота	5,00
		бегеновая, арахидовая, лигноцеридовая, гондоиновая кислоты	1,68
Льняное масло	высыхающее	линоленовая кислота	55,53
		линолевая кислота	17,15
		олеиновая кислота	15,02
		стеариновая кислота	6,01
		пальмитиновая кислота	5,01
		вакценовая, арахидовая, докозадиеновая, бегеновая кислоты	1,28
Пальмовое масло	невысыхающее	пальмитиновая кислота	46,30
		олеиновая кислота	37,20
		линолевая кислота	9,30
		стеариновая кислота	3,90
		мирисидовая кислота	3,00
		пальмитолеиновая кислота	0,30
Кунжутное масло	полувывсыхающее	линолевая кислота	42,50
		олеиновая кислота	42,20
		пальмитиновая кислота	7,20
		стеариновая кислота	5,15
		арахидовая кислота	0,75
		бегеновая кислота	0,60
		пальмитолеиновая, лауриновая, линоленовая, мирисидовая, гадолеиновая кислоты	1,60



Рисунок 3. – Процентное содержание групп жирных кислот с разной степенью насыщенности в составе ТГ растительных масел

Присутствие ПНЖК обуславливает более быстрое появление токсичных метаболитов даже при меньшей температуре по сравнению с маслами с низким содержанием ПНЖК. Более 50% ПНЖК наблюдается в ТГ подсолнечного, кукурузного, миндального, соевого и льняного масел, поэтому для экстрагирования лучше ис-

пользовать оливковое, персиковое, пальмовое или кунжутное масла, так как теоретически образуется меньше токсичных метаболитов. Физико-химические свойства масел представлены в таблице 3.

Температуры воспламенения и кипения масел имеют особое значение в процессе экстрагирования, чем они выше,

Таблица 3. – Физико-химические свойства растительных масел [13–18]

Вид масла	$T_{\text{воспл}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	$\eta, \text{мПа}\cdot\text{с}$ при $20^\circ\text{C}$	$\nu, \text{мм}^2/\text{с}$ при $20^\circ\text{C}$	$\rho$ при $20^\circ\text{C}$	ПЧ, ммоль/кг	КЧ, мг КОН/г	ЙЧ, г $\text{I}_2/\text{100 г}$	n	Содержание влаги и летучих веществ, %
Подсолнечное масло	>315	>315	~63,7	~69,5	0,924	0,5–1,5	$0,26 \pm 0,01$	119–144	1,474–1,478	$0,051 \pm 0,002$
Оливковое масло	>225	>225	71,3–89,9	80,0–84,0	0,935	0,3–0,8	~0,44	65–85	~1,4617	$0,058 \pm 0,030$
Кукурузное масло	>200	>200	~66,4	~72,5	0,924	0,4–1,2	$0,30 \pm 0,02$	117–143	~1,4775	$0,047 \pm 0,002$
Персиковое масло	>250	>250	65,0–75,0	71,0–82,0	0,920	0,9–1,5	~0,73	92–110	~1,4645	<0,05
Миндальное масло	>300	>316	65,0–80,0	71,0–88,0	0,917	1,1–1,8	$1,25 \pm 0,75$	92–102	~1,4672	<0,1
Соевое масло	>113	>113	50,0–65,0	55,0–71,0	0,928	0,6–1,4	$0,18 \pm 0,01$	124–133	~1,4628	<0,04
Льняное масло	>206	>315	45,0–55,0	48,5–59,5	0,935	1,8–3,5	~1,65	174–183	~1,4756	<0,03
Пальмовое масло	>300	>350	35,0–45,0*	39,0–50,0*	0,930	0,2–0,8	~0,60	12–16	~1,4516	<0,1
Кунжутное масло	>255	>255	65,0–72,0	70,0–78,5	0,922	0,5–1,2	$0,68 \pm 0,08$	105–120	1,4655–1,4662	$0,055 \pm 0,015$

Примечание:  $T_{\text{воспл}}$  – температура воспламенения,  $T_{\text{кип}}$  – температура кипения,  $\eta$  – динамическая вязкость,  $\nu$  – кинематическая вязкость,  $\rho$  – плотность, ПЧ – перекисное число, ЙЧ – йодное число, n – показатель преломления, \* – вязкость при  $40^\circ\text{C}$ , так как при  $20^\circ\text{C}$  масло находится в полутвердом состоянии.

тем более контролируемым и безопасным будет процесс. Таким образом, наименее предпочтительно использовать соевое масло, так как его температуры воспламенения и кипения незначительно выше, чем у воды, поэтому процесс экстракции с его использованием должен осуществляться с особой осторожностью. Рационально использовать масла с более высокими значениями температуры воспламенения (более 200 °С), так как в процессе экстракции не произойдет самопроизвольного возгорания масла, порчи оборудования и риск образования токсичных метаболитов будет минимален. К таким маслам относятся подсолнечное, оливковое, кукурузное, персиковое, миндальное, льняное, пальмовое и кунжутное. Наибольшими температурами воспламенения и кипения, а соответственно и безопасностью, обладают подсолнечное, миндальное и пальмовое масла.

Одним из наиболее важных параметров масел как экстрагентов является вязкость. Она оказывает влияние на диффузионные процессы, смачиваемость сырья экстрагентом, скорость процесса экстракции, трудоемкость очищения оборудования. Исходя из данных таблицы 3, можно сделать вывод, что наименее предпочтительным экстрагентом является пальмовое масло, так как при нормальной температуре оно находится в твердом состоянии, для перевода его в жидкое состояние требуется дополнительная энергия. Наименьшие значения динамической и кинематической вязкости имеет льняное масло, в связи с чем требуется меньше энергии на его перемешивание и меньше времени на его самопроизвольное дренирование из емкостей экстракционных аппаратов. Кукурузное, соевое, льняное, оливковое и подсолнечное масла обладают оптимальными значениями вязкости.

Плотности всех представленных масел незначительно отличаются друг от друга, в связи с чем этот параметр не рассматривается при сравнении масел как экстрагентов.

Растительные масла широко используются в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности для извлечения БАВ из различного сырья. Извлечение возможно с помощью классических методов экстракции, таких как мацерация (настаивание), перколяция (непрерывное

прохождение свежего экстрагента через слой растительного сырья), реперколяция (повторная перколяция), анфлераж. Интенсификация процесса экстрагирования является важным направлением развития технологии. Различные методы интенсификации позволяют ускорить и улучшить процесс экстрагирования, повысить выход целевых компонентов и уменьшить затраты на производство. Одним из методов интенсификации традиционных способов экстракции является наложение пульсаций. Этот метод основан на создании пульсаций в системе экстрагирования, что приводит к ускорению перемешивания и повышению массообмена между фазами. Другим методом является механическое перемешивание, которое также способствует ускорению массообмена и повышению выхода целевых компонентов. Кипение под вакуумом позволяет уменьшить температуру экстрагирования и повысить выход целевых компонентов. Изменение температуры позволяет ускорить процесс экстрагирования и увеличить выход БАВ. Максимальный выход БАВ отмечается при температуре 30–60 °С. Переменное давление и электроразряды также могут быть использованы для интенсификации процесса экстрагирования [19]. Таким образом, оптимальными условиями для процесса экстракции, позволяющими повысить выход действующих веществ, являются: нагревание (оно снижает вязкость масла, что ускоряет диффузию и увеличивает растворимость активных соединений); степень измельчения имеет особое значение и варьирует в зависимости от вида сырья: семена, плоды до 0,3–0,5 мм, листья, трава, цветы до 3–5 мм, кора, корни, стебли до 1–3 мм (так как излишне тонкое измельчение сырья способствует его склеиванию и ослизнению, а из крупно измельченного сырья наблюдается меньший выход БАВ); увеличение гидромодуля (соотношения фаз «масло : сырье») (позволяет избежать быстрого насыщения экстрагента и извлечь больше целевых компонентов, однако сильное увеличение соотношения ведет к снижению концентрации БАВ в конечном продукте, а уменьшение – к получению неполноценного целевого продукта за счет неполного извлечения экстрактивных веществ из растительного сырья, поэтому данный параметр регулируется экспериментальным способом. В таблице 4 приве-

дена характеристика методов интенсификации процесса экстракции.

Таким образом, использование современных методов интенсификации процесса экстракции позволяет значитель-

но ускорить процесс экстрагирования и увеличить выход действующих веществ, однако условия должны подбираться экспериментально для каждого вида сырья и экстрагента.

Таблица 4. – Методы интенсификации процесса экстракции

Вид ЛР	Последствия воздействия	Ссылка
<b>Ультразвуковая экстракция</b> использует высокочастотные ультразвуковые волны для усиления массопереноса и разрушения клеточных структур за счет эффекта кавитации, что приводит к повышению эффективности экстракции. Преимущества: ускорение экстракции, отсутствие необходимости нагревания, сохранение термолабильных соединений, увеличение выхода БАВ, микробиологическая чистота, так как ультразвук инактивирует микроорганизмы.		
Ocimum basilicum (Базилик обыкновенный)	Ультразвуковая ароматизация 1 л оливкового масла с добавлением различного количества свежих листьев базилика позволила получить ароматизированное оливковое масло за несколько минут, в отличие от нескольких часов, необходимых при традиционной мацерации.	[20]
Hipporhae rhamnoides (Облепиха крушиновидная)	Ультразвуковая экстракция (мощность 0,67 Вт/г и температура 35 °С) позволила значительно улучшить прямое обогащение пищевых масел (подсолнечного, рапсового, оливкового и соевого) каротиноидами как по количеству, так и по времени процесса (с 33,83 мг/л экстракта за 90 мин, полученного традиционным способом, до 51,64 мг/л экстракта за 20 мин).	[21]
Daucus carota (Морковь обыкновенная)	Ультразвуковая экстракция (соотношение морковь/масло 2 : 10, 22,5 Вт, 40 °С и 20 мин) с использованием в качестве экстрагента подсолнечного масла позволила получить максимальный выход β-каротина 334,75 мг/л за 20 мин, в то время как экстракция с использованием гексана дала выход 321,35 мг/л за 60 мин.	[22]
<b>Микроволновая экстракция</b> позволяет быстро нагревать экстрагент и образец, что приводит к высокому выходу БАВ. Преимущества: снижение потребности в больших количествах растворителей, что делает метод более экологичным и снижает общую стоимость процесса, избирательность выгодна для извлечения целевых БАВ при минимизации извлечения нежелательных соединений.		
Olea europaea (Олива европейская)	Жидкостно-жидкостное обогащение с использованием микроволнового фенольного экстракта (1 : 1, 15 мин, 600 единиц/мин). Оливковое масло оказалось более обогащенным.	[23]
<b>Экстракция сверхкритическими флюидами</b> – метод, в процессе которого для извлечения БАВ используются сверхкритические флюиды, такие как диоксид углерода (CO <sub>2</sub> ). В таком случае масло будет являться соэкстрагентом. Преимущества: в готовом продукте нет остаточных растворителей, что делает его пригодным для пищевой и фармацевтической отраслей, проводится при относительно низких температурах, что снижает риск термической деградации термолабильных соединений. Процесс менее длителен по времени, что приводит к повышению производительности и эффективности, полученные продукты часто обладают высокой степенью чистоты, поскольку сверхкритический CO <sub>2</sub> избирательно извлекает целевые соединения, не извлекая примеси.		
Naematococcus pluvialis (Гематоккоккус дождевой)	Результаты экстракции астаксантина из микроводорослей методом сверхкритической экстракции CO <sub>2</sub> в присутствии 10% по объему оливкового масла показали наибольшее увеличение количества извлеченного астаксантина.	[24]
Tagetes erecta (Бархатцы прямостоячие)	Сверхкритическая экстракция CO <sub>2</sub> с использованием соевого масла в качестве соразтворителя позволила достичь максимального выхода 1,04 г лютеина/100 г бархатцев.	[25]
Tagetes erecta (Бархатцы прямостоячие)	Максимальный выход эфиров лютеина составил 1,3 г/100 г при использовании сверхкритического CO <sub>2</sub> и среднепочечных ТГ в качестве соразтворителя.	[26]
<b>Ферментативная обработка.</b> Предварительное разрушение гидролитическими ферментами клеточной стенки способствует диффузии растворителя в растительный материал, что облегчает элюирование БАВ. Используются ферменты, разрушающие пектин, целлюлозу, лигнин, гемицеллюлозу и др. [27–30].		

## Продолжение таблицы 4.

Stocus sativus (Шафран посевной)	При использовании ферментативного гидролиза в эксперименте с лепестками выход полифенолов и антоцианов увеличился на 45% и 38% по сравнению с контрольным образцом.	[1]
Rosmarinus officinalis (Розмарин лекарственный)	Эффективность экстракции фенольных соединений из листьев при использовании ферментативной экстракции возрастает более чем на 30%.	[31]
Coriandrum sativum (Кориандр посевной)	Наблюдается увеличение выхода эфирного масла (на 33,3–44,2%) из семян при использовании целлюлазы .	[32]

Масла, в связи с их физико-химическими свойствами, хорошо экстрагируют не только неполярные вещества, но и, согласно прорыву «полярного парадокса», полярные или гидрофильные антиоксиданты с высокими значениями ГЛБ, так как они более эффективно растворяются в неполярных средах, таких как растительные масла, тогда как неполярные или ли-

пофильные антиоксиданты с низкими значениями ГЛБ, как правило, лучше растворяются в более полярных средах, таких как эмульсии масло-вода [1, 33]. Таким образом масляные экстракты могут быть обогащены широким спектром экстрактивных веществ, за счет которых наблюдаются различные фармакологические эффекты (ФЭ) (таблица 5).

Таблица 5. – Фармакологические свойства масляных экстрактов

ФЭ	БАВ	Экстрагент, метод экстракции	Вид растения	Фармакологические свойства масляного экстракта	Ссы- лка
Антимикробное действие	Полифенолы	Растительные масла	Eucalyptus globulus (Эвкалипт шаровидный)	Антимикробное действие в отношении <i>Escherichia coli</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>	[1]
			Artemisia annua (Польнь однолетняя)	Антимикробное действие в отношении <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Candida krusei</i>	
			Curcuma aeruginosa (Куркума синезеленая), Curcuma mangga (Куркума манговая), Zingiber cassumunar (Имбирь кассумунар)	Антимикробное действие в отношении <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Candida albicans</i> и <i>Cryptococcus neoformans</i>	
Антиоксидантное действие	Полифенолы	Подсолнечное масло, ультразвуковая экстракция	Rosmarinus officinalis (Розмарин лекарственный), Thymus vulgaris (Тимьян обыкновенный), Origanum vulgare (Душица обыкновенная)	Полифенолы в экстракте ингибируют перекисное окисление липидов, нейтрализуя радикалы, за счет чего качество масляного экстракта сохраняется дольше	[34]
Фотопротективное действие	Флавоноиды	Растительные масла	Astragalus gombiformis (Астрагал гомбиформный)	Экстракт имеет значение SPF 38	[35]
			Sloanea calva (Слоунья голая)	Экстракт имеет значение SPF 35,4	
			Hyllocereus polyrhizus (Питайя красная)	Экстракт имеет значение SPF 35,02	
			Rosa centifolia (Роза столепестная)	Экстракт имеет значение SPF 32	

## Продолжение таблицы 5.

Противовоспалительное действие	Полифенолы	Подсолнечное масло, ультразвуковая экстракция	<i>Olea europaea</i> (Олива европейская)	Антиоксиданты защищают клетки от повреждения, вызванного свободными радикалами. Снижение воспаления	[34]
	Антрахиноны, флавоноиды	Растительные масла, мацерация с нагреванием	<i>Hypericum sp.</i> (Зверобой)	Лечение ревматизма	[36]
Регенеративное действие	Тритерпены, алкалоиды, флавоноиды	Растительные масла	<i>Achillea millefolium</i> (Тысячелистник обыкновенный), <i>Althaea officinalis</i> (Алтей лекарственный), <i>Calendula officinalis</i> (Календула лекарственная), <i>Curcuma longa</i> (Куркума длинная), <i>Eucalyptus globulus</i> (Эвкалипт шаровидный), <i>Pinus Sylvestris</i> (Сосна обыкновенная)	Усиление регенерации кожи и ускорение процесса заживления ран	[35]
	Антрахиноны, флавоноиды, эфирные масла	Растительные масла, мацерация с нагреванием	<i>Hypericum sp.</i> (Зверобой)	Лечение трофических язв	[36, 37]
Антиульцерогенное действие	—	Растительные масла	<i>Coriandrum sativum</i> (Кориандр посевной), <i>Mentha piperita</i> (Мята перечная)	Экстракты проявляют противоязвенный эффект и гастропротекторные свойства, защищая желудок от агрессивных факторов	[38]
Пробиотическое действие	<i>Lactobacillus pentosus</i>	Подсолнечное, оливковое, льняное и др.	<i>Olea europaea</i> (Олива европейская)	Экстракты проявляют пробиотический эффект	[39]
Венотонизирующее действие	—	• Растительные масла	• <i>Triticum germinis</i> (Зародыши пшеницы), <i>Matricaria chamomilla</i> (Ромашка аптечная), • <i>Rosa canina</i> (Шиповник собачий), • <i>Urtica dioica</i> (Крапива двудомная), <i>Aesculus hippocastanum</i> (Каштан конский), • <i>Bidens tripartita</i> (Черёда трехраздельная), • <i>Arctium lappa</i> (Лопух большой)	Масляные экстракты улучшают микроциркуляцию	[40]

Из аптек Республики Беларусь реализуется большое количество товаров, в том числе лекарственных препаратов, биологически активных добавок, парфюмерно-косметической продукции, содержащих в своем составе растительные масла или масляные экстракты в качестве действующих веществ. Некоторые из этих товаров представлены в таблице 6.

Таким образом, масляные экстракты являются востребованными для производства

лекарственных средств, медицинских изделий, биологически активных добавок пище и парфюмерно-косметической продукции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растительные масла обладают богатым составом, который имеет особое значение для процесса экстракции. Следует выбирать масла, которые будут меньше подвергаться изменениям при термиче-

Таблица 6. – Ассортимент аптечных товаров, в составе которых присутствуют растительные масла и (или) масляные экстракты [41]

Название	Форма выпуска	Производитель	Состав	Применение
<b>Лекарственные препараты</b>				
Масло облепихи	суппозитории ректальные 500 мг	Нижфарм, Российская Федерация	масло облепихи 500 мг, масло подсолнечное, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, глицерина моностеарат, жир твердый	Для заживления слизистой прямой кишки
Хлорофилл-липт-Ферейн	Раствор для местного применения масляный 20 мг/мл 20 мл	Ферейн, Республика Беларусь	ДВ: хлорофиллипта экстракт густой (эвкалипта листьев экстракт (DER: 10-14:1), экстрагент – 95% этиловый спирт); ВВ: подсолнечное масло	Комплексная терапия небольших поверхностных ран
<b>Медицинские изделия</b>				
Фитоспрей	Спрей	ООО «Рубикон», Республика Беларусь	масло облепихи, масло календулы, масло бергамота, бета-каротин суспензия 30%, подсолнечное масло	Поддерживает слизистую оболочку полости рта и горла влажной и упругой, уменьшает ощущение дискомфорта и боль в горле, облегчает процесс глотания.
<b>Биологически активные добавки к пище</b>				
Петрозели-капс НЕО	Капсулы № 20	Минск-интеркапс, Республика Беларусь	Масляный экстракт семян петрушки	Устранение неприятного запаха
Масло облепихи	Масло для приема внутрь 100 мл	Биолит, Российская Федерация	ДВ: каротиноиды в пересчете на бета-каротин в 100 мл – 35 мг	Дополнительный источник каротиноидов
<b>Парфюмерно-косметическая продукция</b>				
Карталин	Крем 100 мл	Астрофарма, Российская Федерация	Солидол, лизоцим, мед пчелиный, череда трехраздельная, ромашка аптечная, витамин А, масло лавандовое, и эвкалиптовое, салициловая кислота	В комплексном уходе при хронических дерматозах с выраженной сухостью кожи: псориаз, экзема, нейродермит, атопический и аллергический дерматиты

Продолжение таблицы 6.

Карталин-А +	Крем 100 мл	Астрофарма Российская Федерация	Солидол, масло облепиховое, мед пчелиный, салициловая кислота, лизоцим, череда трехраздельная, ромашка аптечная, масло шиповника, витамин Е, изопропилметилфенол, витамин А, масло лавандовое, масло эвкалиптовое	В комплексном уходе при хронических дерматозах с выраженной сухостью кожи: псориаз, экзема, нейродермит, атопический дерматит, аллергический дерматит, красный плоский лишай
Масло Дивеево шиповника	Масло для наружного применения 100 мл	Дивеево, Российская Федерация	Масло шиповника нерафинированное – не менее 60%, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное	Наружно при неглубоких трещинах и ссадинах сосков у кормящих матерей, пролежнях, трофических язвах голеней, дерматозах. Внутрь при дерматозах. При лечении неспецифического язвенного колита применяют в клизмах

ской обработке и обладать наименьшим риском образования токсичных метаболитов в ходе экстракции. Такими характеристиками обладают масла с низким содержанием ПНЖК. Помимо состава на процесс экстракции влияют физико-химические и реологические характеристики масел, особое значение имеют вязкость и температура воспламенения, так как высокая вязкость и низкая температура воспламенения усложняют процесс, требуют высоких затрат и осторожности. При анализе всех характеристик основных видов масла был сделан вывод, что наиболее рациональным будет использование кукурузного, оливкового и подсолнечного масел.

Процесс традиционной масляной экстракции длителен по времени, но существует множество способов его интенсификации. Ультразвуковая экстракция имеет преимущества по сравнению с традиционными методами за счет отсутствия необходимости нагревания в процессе экстрагирования, а также микробиологической стабильности готовой продукции, так как ультразвук инактивирует микроорганизмы. Микроволновая экстракция и экстракция сверхкритическими флюидами

характеризуются высокой избирательностью экстрагирования, за счет чего такие экстракты не подлежат трудоемкой очистке. Предварительная ферментативная обработка растительного сырья в данный момент рассматривается как дополнение к перечисленным методам и позволяет еще больше увеличить выход БАВ и ускорить процесс экстрагирования.

Масла благодаря их физико-химическим свойствам способны экстрагировать широкий спектр БАВ, что позволяет получить масляные экстракты, обладающие различными фармакологическими эффектами, такими как антимикробное, антиоксидантное, фотопротективное, противовоспалительное, регенеративное, антиульцерогенное, пробиотическое, вентонизирующее действие. В связи с этим масляные экстракты могут использоваться как самостоятельные лекарственные формы, а также входить в состав сложных лекарственных препаратов, таких как суппозитории, мази, кремы, мягкие желатиновые капсулы, растворы для приема внутрь, капли, спреи и др. Масляные экстракты могут входить в состав лекарственных препаратов, медицинских изделий, БАД и парфюмерно-косметической продукции.

**SUMMARY**

N. S. Golyak, Y. O. Rakova  
**VEGETABLE OILS AS EXTRACTANTS,  
 METHODS OF OIL  
 EXTRACTION INTENSIFICATION,  
 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES  
 OF OIL EXTRACTS**

This article presents and analyzes the main physicochemical characteristics of oils as extractants for biologically active substances from medicinal plant raw material and their fatty acid composition. The process of traditional oil extraction using maceration, percolation, repercolation, and enfleurage is a relatively slow process. This article discusses the main methods for intensifying the extraction process: ultrasound extraction, microwave extraction, supercritical fluid extraction and extraction with enzymatic pretreatment of medicinal plant raw material. Experimental use of these methods allows to accelerate the extraction process and increase the yields of biologically active substances compared to traditional methods. Due to their physicochemical properties oils are capable of extracting a wide range of biologically active substances allowing for the production of oil extracts with various pharmacological effects such as antimicrobial, antioxidant, photoprotective, anti-inflammatory, regenerative, anti-ulcerogenic, probiotic, and venotonic effect.

Keywords: Oil extraction, vegetable oils, extractant, oil extraction process intensification, ultrasound extraction, microwave extraction, supercritical fluid extraction, enzymatic processing, pharmacological properties of oil extracts.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Vegetable Oils as Alternative Solvents for Green Oleo-Extraction, Purification and Formulation of Food and Natural Products / E. Yara-Varón, Y. Li, M. Balcells [et al.] // *Molecules* (Basel, Switzerland). – 2017. – Vol. 22, N 9. – P. 1474. – DOI: 10.3390/molecules22091474.

2. Opportunities for bio-based solvents created as petrochemical and fuel products transition towards renewable resources / J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, J. Sherwood // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, N 8. – P. 17101–17159. – DOI: 10.3390/ijms160817101.

3. Characterisation of minor components in vegetable oil by comprehensive gas chromatography with dual detection / G. Purcaro, L. Barp,

M. Beccaria, L. S. Conte // *Food chemistry*. – 2016. – Vol. 212. – P. 730–738. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.06.048.

4. Kamal-Eldin, A. Minor components of fats and oils / A. Kamal-Eldin // *Bailey's Industrial Oil and Fat Products* / ed. F. Shahidi. – Hoboken : John Wiley & Sons, 2005. – P. 319–359.

5. *Vegetable Oils in food Technology: Composition, Properties and Uses* / ed. F. D. Gunstone. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2011. – 337 p.

6. McClements, D. J. Nanoparticle- and Microparticle-Based Delivery Systems: Encapsulation, Protection and Release of Active Compounds / D. J. McClements. – Boca Raton : CRC Press, 2014. – 572 p.

7. Combs, G. F. Jr. *The Vitamins* / G. F. Jr. Combs. – Burlington : Elsevier Academic Press, 2012. – Chapter 7, Vitamin E. – P. 181–211.

8. Горькова, А. А. Оценка качества растительных масел хроматографическим методом / А. А. Горькова // *Материалы университетской студенческой научно-практической конференции Калужского государственного университета имени К. Э. Циолковского*. – Калуга : КГУ им. К. Э. Циолковского, 2021. – С. 167–172.

9. Радзиевская, И. Г. Специфика технологии оливкового масла и идентификация его качества / И. Г. Радзиевская, О. П. Мельник, Н. В. Будник // *Вестник Алматинского технологического университета*. – 2015. – № 1. – С. 64–70.

10. Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential / V. Dubois, S. Breton, M. Linder [et al.] // *European journal of lipid science and technology*. – 2017. – Vol. 109, N 7. – P. 710–732. – DOI: 10.1002/ejlt.200700040.

11. Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids / J. Orsavova, L. Misurcova, J. V. Ambrozova [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, N 6. – P. 12871–12890. – DOI: 10.3390/ijms160612871.

12. Tailoring oil blends for specific purposes: A study on nutritional and antioxidant properties of soybean oil mixed with corn, sunflower, and flaxseed oils / K. Chang, P. Gao, S. Wang [et al.] // *LWT*. – 2024. – Vol. 206. – DOI: 10.1016/j.lwt.2024.116628.

13. Effects of Seed Roasting Temperature on Sesame Oil Fatty Acid Composition, Lignan, Sterol and Tocopherol Contents, Oxidative Stability and Antioxidant Potential for Food Applications / R. Arab, S. Casal, T. Pinho [et al.] // *Molecules* (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 27, N 14. – P. 1408. – DOI: 10.3390/molecules27144508.

14. Оптические свойства липидов животного и растительного происхождения /

- Л. В. Плотникова, А. П. Нечипоренко, У. Ю. Нечипоренко, М. И. Мельникова // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 110–114.
15. Качество и биологически активные вещества рафинированных растительных масел / Н. Л. Наумова, Ю. А. Бец, Е. Г. Ковалева, С. А. С. Абушанаб // Ползуновский вестник. – 2022. – Т. 1, № 4. – С. 160–166. – DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2022.04.021.
16. Пилюпенко, Т. В. Изучение качественных характеристик растительных масел различными методами / Т. В. Пилюпенко, В. В. Астафьева, Н. Ю. Степанова // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2015. – № 39. – С. 90–97.
17. Норммахматов, Р. Жирнокислотный состав и физико-химические показатели масел из ядер косточковых плодов / Р. Норммахматов // Пищевая промышленность. – 2021. – № 3. – С. 40–42. – DOI: 10.24412/0235-2486-2021-3-0027.
18. Растительные масла – функциональные продукты питания / И. В. Долголюк, Л. В. Терещук, М. А. Трубникова, К. В. Старовойтова // Техника и технология пищевых производств. – 2014. – № 2. – С. 122–125.
19. Методы интенсификации процессов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья / Д. Н. Сёмушкин, Б. Г. Зиганшин, Н. И. Сёмушкин [и др.] // Вестник Курганской ГСХА. – 2023. – № 1. – С. 78–88.
20. Veillet, S. Ultrasound assisted maceration: An original procedure for direct aromatization of olive oil with basil / S. Veillet, V. Tomao, F. Chemat // Food chemistry. – 2010. – Vol. 123, N 3. – P. 905–911. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.05.005.
21. Enrichment of edible oil with sea buckthorn by-products using ultrasound-assisted extraction / F. Chemat, S. Périno-Issartier, L. Loucif [et al.] // European journal of lipid science and technology. – 2012. – Vol. 114, N 4. – P. 453–460. – DOI: 10.1002/ejlt.201100349.
22. Green ultrasound-assisted extraction of carotenoids based on the bio-refinery concept using sunflower oil as an alternative solvent / Y. Li, A. S. Fabiano-Tixier, V. Tomao [et al.] // Ultrasonics sonochemistry. – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 12–18. – DOI: 10.1016/j.ultsonch.2012.07.005.
23. Girón, M. V. Dependence of fatty-acid composition of edible oils on their enrichment in olive phenols / M. V. Girón, J. Ruiz-Jiménez, M. D. Luque de Castro // Journal of agricultural and food chemistry. – 2009. – Vol. 57, N 7. – P. 2797–2802. – DOI: 10.1021/jf803455f.
24. Supercritical carbon dioxide extraction of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* with vegetable oils as co-solvent / S. Krichnavaruk, A. Shotipruk, M. Goto, P. Pavasant // Bioresource technology. – 2008. – Vol. 99, N 13. – P. 5556–5560. – DOI: 10.1016/j.biortech.2007.10.049.
25. Optimisation of supercritical carbon dioxide extraction of lutein esters from marigold (*Tagetes erecta* L.) with soybean oil as a co-solvent / Q. Ma, X. Xu, Y. Gao [et al.] // International journal of food science and technology. – 2008. – Vol. 43, N 10. – P. 1763–1769. – DOI: 10.1111/j.1365-2621.2007.01694.x.
26. Optimization of supercritical carbon dioxide extraction of lutein esters from marigold (*Tagetes erecta* L.) with vegetable oils as continuous co-solvents / Y. Gao, X. Liu, H. G. Xu [et al.] // Separation and purification technology. – 2010. – Vol. 71, N 2. – P. 214–219. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2009.11.024>.
27. Łubek-Nguyen, A. Application of Enzyme-Assisted Extraction for the Recovery of Natural Bioactive Compounds for Nutraceutical and Pharmaceutical Applications / A. Łubek-Nguyen, W. Ziemichód, M. Olech // Applied sciences. – 2022. – Vol. 12, N 7. – P. 3232. – DOI: 10.3390/app12073232.
28. Optimization of Enzymatic Assisted Extraction of Bioactive Compounds from *Olea europaea* Leaves / A. Vardakas, A. Kechagias, N. Penov, A. E. Giannakas // Biomass. – 2024. – Vol. 4, N 3. – P. 647–657. – DOI: 10.3390/biomass4030035.
29. Phytochemical and Functional Diversity of Enzyme-Assisted Extracts from *Hippophae rhamnoides* L., *Aralia cordata* Thunb., and *Cannabis sativa* L. / V. Januskeviciute, A. M. Gomes, S. Sousa [et al.] // Antioxidants (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 13, N 8. – P. 950. – DOI: 10.3390/antiox13080950.
30. Enzymatic Pretreatment of Plant Cells for Oil Extraction / H. Vovk, K. Karnpakdee, R. Ludwig, T. Nosenko // Food technology and biotechnology. – 2023. – Vol. 61, N 2. – P. 160–178. – DOI: 10.17113/ftb.61.02.23.7896.
31. Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial / R. M. Valls, M. Farràs, M. Suárez [et al.] // Food chemistry. – 2015. – Vol. 167. – P. 30–35. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.06.107.
32. Chen, B. Minor components in food oils: A critical review of their roles on lipid oxidation chemistry in bulk oils and emulsions / B. Chen, D. J. McClements, E. A. Decker // Critical reviews in food science and nutrition. – 2011. – Vol. 51, N 10. – P. 901–916. – DOI: 10.1080/10408398.2011.606379.
33. Ngassapa, F. N. Effects of temperature on the physicochemical properties of traditionally processed vegetable oils and their blends / F. N. Ngassapa, S. S. Nyandoro, T. R. Mwaisaka // Tanzania journal of science. – 2012. – Vol. 38, N 3. – P. 166–176.

34. Yenduri, S. Recent Advances in Extraction of Polyphenols by Advanced Extraction Methods / S. Yenduri, K. G. Venkatesh, K. Naga Prashant // *Phytochemical analysis*. – 2025. – Vol. 36, N 7. – P. 1875–1892. – DOI: 10.1002/pca.70012.

35. Michalak, M. Plant Extracts as Skin Care and Therapeutic Agents / M. Michalak // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24, N 20. – P. 15444. – DOI: 10.3390/ijms242015444.

36. Муравьев, И. А. Технология лекарств : учеб. пособие : в 2 т. / И. А. Муравьев. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1980. – Т. 1. – 390 с.

37. Essential oil of *Angelica sinensis*: A review of its extraction processes, phytochemistry, pharmacological effects, potential drug delivery systems, and applications / X. Ge, J. Zou, Y. Shi [et al.] // *Arabian journal of chemistry*. – 2025. – Vol. 18. – P. 1–27. – DOI: 10.25259/AJC\_280\_2024.

38. Nandikatti, V. Pharmacological activities of essential oils from some flowers, plants and aromatic seeds / V. Nandikatti, K. P. Nagasree, M. M. K. Kumar // *Journal of pharmaceutical and biological sciences*. – 2023. – Vol. 11, N 2. – P. 72–81. – DOI: 10.18231/j.jpbs.2023.013.

39. García, E. A. New insights into the molecular effects and probiotic properties of *Lactobacillus pentosus* pre-adapted to edible oils / E. A. García, B. P. Montoro, N. Benomar [et al.] // *LWT*. – 2019. – Vol. 109. – P. 153–162. – DOI: 10.1016/j.lwt.2019.04.028.

40. Евсева, С. Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор) / С. Б. Евсева, Б. Б. Сысуев // *Фармация и фармакология*. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 4–37. – DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-4-37.

41. *Tabletka.by*. – URL: <https://tabletka.by> (дата обращения: 19.12.2025).

## REFERENCES

1. Yara-Varón E, Li Y, Balcells M, Canela-Garayoa R, Fabiano-Tixier AS, Chemat F. Vegetable Oils as Alternative Solvents for Green Oleo-Extraction, Purification and Formulation of Food and Natural Products. *Molecules*. 2017;22(9):1474. doi: 10.3390/molecules22091474

2. Clark JH, Farmer TJ, Hunt AJ, Sherwood J. Opportunities for bio-based solvents created as petrochemical and fuel products transition towards renewable resources. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17101–59. doi: 10.3390/ijms160817101

3. Purcaro G, Barp L, Beccaria M, Conte LS. Characterisation of minor components in vegetable oil by comprehensive gas chromatography

with dual detection. *Food Chem*. 2016;212:730–8. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.048

4. Kamal-Eldin A. Minor components of fats and oils. In: Shahidi F, editor. *Bailey's Industrial Oil and Fat Products*. Hoboken, USA: John Wiley & Sons; 2005. p. 319–59

5. Gunstone FD, editor. *Vegetable Oils in food Technology: Composition, Properties and Uses*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 337 p

6. McClements DJ. *Nanoparticle- and Microparticle-Based Delivery Systems: Encapsulation, Protection and Release of Active Compounds*. Boca Raton, USA: CRC Press; 2014. 572 p

7. Combs GF. Jr. *The Vitamins*. Burlington, UK: Elsevier Academic Press; 2012. Chapter 7, Vitamin E; p. 181–211

8. Gor'kova AA. Evaluation of the quality of vegetable oils by chromatographic method. V: *Materialy universitetskoi studencheskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii Kaluzhskogo gosudarstvennogo universiteta imeni K. E. Tsiolkovskogo*. Kaluga, RF: KGU imeni K. E. Tsiolkovskogo; 2021. s. 167–72. (In Russ.)

9. Radzievskaia IG, Mel'nik OP, Budnik NV. Specifics of olive oil technology and identification of its quality. *Vestnik Almatinskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2015;(1):64–70. (In Russ.)

10. Dubois V, Breton S, Linder M, Fanni J, Parmentier M. Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2017;109(7):710–32. doi: 10.1002/ejlt.200700040

11. Orsavova J, Misurcova L, Ambrozova JV, Vicha R, Mlcek J. Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):12871–90. doi: 10.3390/ijms160612871

12. Chang K, Gao P, Wang S, Wei W, Yin J, Zhong W, et al. Tailoring oil blends for specific purposes: A study on nutritional and antioxidant properties of soybean oil mixed with corn, sunflower, and flaxseed oils. *LWT*. 2024;206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116628>

13. Arab R, Casal S, Pinho T, Cruz R, Freidja ML, Lorenzo JM, et al. Effects of Seed Roasting Temperature on Sesame Oil Fatty Acid Composition, Lignan, Sterol and Tocopherol Contents, Oxidative Stability and Antioxidant Potential for Food Applications. *Molecules*. 2022;27(14):1408. doi: 10.3390/molecules27144508

14. Plotnikova LV, Nechiporenko AP, Nechiporenko UIu, Mel'nikova MI. Optical properties of lipids of animal and plant origin. *Aktual'nye voprosy biologicheskoi fiziki i khimii*. 2018;3(1):110–4. (In Russ.)

15. Naumova NL, Bets IuA, Kovaleva EG, Abushanab SAS. Quality and biologically ac-

- tive substances of refined vegetable oils. *Polzunovskii vestnik*. 2022;1(4):160–6. doi: 10.25712/ASTU.2072-8921.2022.04.021. (In Russ.)
16. Pilipenko TV, Astafeva VV, Stepanova NIu. Study of the qualitative characteristics of vegetable oils using various methods. *Izvestiia Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015;(39):90–7. (In Russ.)
17. Normakhmatov R. Fatty acid composition and physicochemical properties of oils from stone fruit kernels. *Pishchevaia promyshlennost'*. 2021;(3):40–2. doi: 10.24412/0235-2486-2021-3-0027. (In Russ.)
18. Dolgoliuk IV, Tereshchuk LV, Trubnikova MA, Starovoitova KV. Vegetable oils are functional foods. *Tekhnika i tekhnologiiia pishchevykh proizvodstv*. 2014;(2):122–5. (In Russ.)
19. Semushkin DN, Ziganshin BG, Semushkin NI, Dmitriev AV, Maksimov II, Kazakov IuF. Methods for intensifying the processes of extraction of biologically active substances from plant materials. *Vestnik Kurganskoi GSKhA*. 2023;(1):78–88. (In Russ.)
20. Veillet S, Tomao V, Chemat F. Ultrasound assisted maceration: An original procedure for direct aromatization of olive oil with basil. *Food Chem*. 2010;123(3):905–11. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.05.005
21. Chemat F, Périno-Issartier S, Loucif L, Elmaataoui M, Mason TJ. Enrichment of edible oil with sea buckthorn by-products using ultrasound-assisted extraction. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2012;114(4):453–60. doi: 10.1002/ejlt.201100349
22. Li Y, Fabiano-Tixier AS, Tomao V, Cravotto G, Chemat F. Green ultrasound-assisted extraction of carotenoids based on the bio-refinery concept using sunflower oil as an alternative solvent. *Ultrason Sonochem*. 2013;20(1):12–8. doi: 10.1016/j.ultsonch.2012.07.005
23. Girón MV, Ruiz-Jiménez J, Luque de Castro MD. Dependence of fatty-acid composition of edible oils on their enrichment in olive phenols. *J Agric Food Chem*. 2009;57(7):2797–802. doi: 10.1021/jf803455f
24. Krichnavaruk S, Shotipruk A, Goto M, Pavasant P. Supercritical carbon dioxide extraction of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* with vegetable oils as co-solvent. *Bioresour Technol*. 2008;99(13):5556–60. doi: 10.1016/j.biortech.2007.10.049
25. Ma Q, Xu X, Gao Y, Wang Q, Zhao J. Optimisation of supercritical carbon dioxide extraction of lutein esters from marigold (*Tagetes erecta* L.) with soybean oil as a co-solvent. *Int J Food Sci Technol*. 2008;43(10):1763–9. doi: 10.1111/j.1365-2621.2007.01694.x
26. Gao Y, Liu X, Xu HG, Zhao J, Wang Q, Liu GM, et al. Optimization of supercritical carbon dioxide extraction of lutein esters from marigold (*Tagetes erecta* L.) with vegetable oils as continuous co-solvents. *Sep Purif Technol*. 2010;71(2):214–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2009.11.024>
27. Łubek-Nguyen A, Ziemichód W, Olech M. Application of Enzyme-Assisted Extraction for the Recovery of Natural Bioactive Compounds for Nutraceutical and Pharmaceutical Applications. *Appl Sci*. 2022;12(7):3232. doi: 10.3390/app12073232
28. Vardakas A, Kechagias A, Penov N, Giannakas AE. Optimization of Enzymatic Assisted Extraction of Bioactive Compounds from *Olea europaea* Leaves. *Biomass*. 2024;4(3):647–57. doi: 10.3390/biomass4030035
29. Januskevicius V, Gomes AM, Sousa S, Barbosa JC, Vedor R, Martusevicius P, et al. Phytochemical and Functional Diversity of Enzyme-Assisted Extracts from *Hippophae rhamnoides* L., *Aralia cordata* Thunb., and *Cannabis sativa* L. Antioxidants. 2024;13(8):950. doi: 10.3390/antiox13080950
30. Vovk H, Karnpakdee K, Ludwig R, Nosenko T. Enzymatic Pretreatment of Plant Cells for Oil Extraction. *Food Technol Biotechnol*. 2023;61(2):160–78. doi: 10.17113/ftb.61.02.23.7896
31. Valls RM, Farràs M, Suárez M, Fernández-Castillejo S, Fitó M, Konstantinidou V, et al. Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial. *Food Chem*. 2015;167:30–5. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.06.107
32. Chen B, McClements DJ, Decker EA. Minor components in food oils: A critical review of their roles on lipid oxidation chemistry in bulk oils and emulsions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(10):901–16. doi: 10.1080/10408398.2011.606379
33. Ngassapa FN, Nyandoro SS, Mwaisaka TR. Effects of temperature on the physicochemical properties of traditionally processed vegetable oils and their blends. *Tanzan J Sci*. 2012;38(3):166–76
34. Yenduri S, Venkatesh KG, Naga Prashant K. Recent Advances in Extraction of Polyphenols by Advanced Extraction Methods. *Phytochem Anal*. 2025;36(7):1875–92. doi: 10.1002/pca.70012
35. Michalak M. Plant Extracts as Skin Care and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15444. doi: 10.3390/ijms242015444
36. Murav'ev IA. Drug technology: ucheb posobie : v 2 t. 3-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Meditsina; 1980. T. 1. 390 s. (In Russ.)
37. Ge X, Zou J, Shi Y, Guo D, Zhao C, Chen Q, et al. Essential oil of *Angelica sinensis*: A review of its extraction processes, phytochemistry, pharmacological effects, potential drug delivery systems, and applications. *Arab J Chem*. 2025;18:1–27. doi: 10.25259/AJC\_280\_2024

38. Nandikatti V, Nagasree KP, Kumar MMK. Pharmacological activities of essential oils from some flowers, plants and aromatic seeds. *J Pharm Biol Sci.* 2023;11(2):72–81. doi: 10.18231/j.jpbs.2023.013

39. García EA, Montoro BP, Benomar N, Castillo-Gutiérrez S, Estudillo-Martínez MD, Knapp CW, et al. New insights into the molecular effects and probiotic properties of *Lactobacillus pentosus* pre-adapted to edible oils. *LWT.* 2019;109:153–62. doi: 10.1016/j.lwt.2019.04.028

40. Evseeva SB, Sysuev BB. Plant extracts as components of cosmetics and topical medicinal products: product range, production features (review). *Farmatsiia i farmakologija.* 2016;4(3):4–37. doi: 10.19163/2307-9266-

2016-4-3-4-37. (In Russ.)

41. Tabletki.by. URL: <https://tabletki.by> (date of access: 19.12.2025). (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции:**

220116, Республика Беларусь,  
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра фармацевтической технологии  
с курсом повышения квалификации и  
переподготовки,  
тел. раб.: +375 17 279-42-54,  
e-mail: goliakns@mail.ru,  
Голяк Н. С.

Поступила 22.12.2025 г.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской (фармакология, клиническая фармакология) и фармацевтической отраслям науки (утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 01.04.2014 № 94 <https://vak.gov.by/node/6384>).

Журнал «Вестник фармации» включен в базу данных Российского индекса научного цитирования и индексируется в информационно-аналитической системе SCIENCE INDEX, поисковой системе Академия Google (Google Scholar), научной электронной библиотеке Cyberleninka. Статьям присваивается цифровой идентификатор объекта DOI. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции, практические рекомендации.

**Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.ВУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85%, для обзоров – не менее 75%.**

Рукописи статей рецензируются по принципу «двойное слепое рецензирование» независимыми экспертами, назначаемыми редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

**Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).**

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (**150–200 слов**), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*, позволяющие индексировать статью.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, название учреждения, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать в статье в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

**Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:**

1. Рукопись статьи направляется в редакцию обычной или электронной почтой вместе с направлением и сопроводительным письмом (образцы см. на сайте). Материалы представляются на бумажном носителе в 1 экземпляре и в электронном виде. При направлении материалов по электронной почте все сопроводительные документы могут быть присланы в отсканированном виде.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Текст должен быть набран в Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12 пт. Одинарный межстрочный интервал. Страницы не нумеруются.

3. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

4. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются **согласно порядку цитирования в тексте**. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

5. Статья оформляется следующим образом:

- индекс УДК, выравнивание по левому краю;
- инициалы, фамилии авторов – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- название статьи – полужирный шрифт, прописными буквами, по центру страницы;
- учреждение – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- названия разделов статьи – прописными буквами, шрифт полужирный курсив, выравнивание по центру страницы;
- текст статьи – абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по ширине; интервалы между абзацами не допускаются.

6. Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей


Примечание: \* –

7. Пример оформления рисунка:

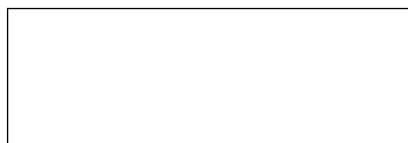


Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

## Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

### «ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 4 (110), 2025

Регистрационный номер: 112  
Подписные индексы: для организаций – 001402  
для индивидуальных подписчиков – 00140

**Витебский государственный медицинский университет**  
**210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08**  
**admin@vsmu.by**  
**ЛП № 02330/453 от 30.12.2013**

Секретарь Е.В. Игнатьева  
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,  
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова  
Корректоры И.М. Лейко (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)  
Подписано в печать: 30.12.2025 г. Формат 1/8.  
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 13,63  
Уч.-изд. л. 12,67. Тираж 100. Заказ № 1177.  
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

