



Технический Комитет по  
Стандартизации ТК 45  
«Лекарственные Средства»

## **ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**





## Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

*XXI век – время бурного развития научно-технического прогресса, результаты которого используются как в повседневной жизни, так и в инновационном секторе государства. Благодаря исследованиям в области медико-биологических наук международное сообщество вышло на новый уровень технологий создания лекарственных средств, их адресной доставки в клетки-мишени, при относительно быстром периоде выведения из организма и минимизации нежелательных явлений.*

*В настоящее время перед регуляторными органами сферы обращения лекарственных средств стоит острая задача по разработке и внедрению современной системы обеспечения качества, затрагивающий все этапы жизненного цикла лекарственного препарата и отвечающей вызовам времени.*

*Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» выпускается с 2013 года периодичностью 4 номера в год и является печатным органом Технического комитета «Лекарственные средства» Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Ростандарт). Основная цель периодического издания заключается в доведении до научной и профессиональной общественности современных публикаций, посвященных актуальным вопросам нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарств, обеспечения их качества, фармацевтического анализа, фармакологии, технологии лекарственных препаратов, экономической оценки фармакотерапии основных нозологий, подготовки и повышении квалификации кадров для фармацевтической отрасли.*

*Приглашаем всех заинтересованных специалистов к сотрудничеству в наполнении контента журнала и надеемся, что материалы, представленные на страницах нашего издания, будут интересны и полезны для представителей отечественного здравоохранения и фармацевтической отрасли, а также широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств.*

*С уважением,*

*Главный редактор, профессор*

*А.А. Маркарян*

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с письмом Минобрнауки от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного согласия редакции

**Адрес редакции:** 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. РООИ «Здоровье человека»

**Корректор:**

Дидевич Алексей Владимирович

**Верстка:**

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства «Роспечать» (Издания органов научно-технической информации) по России: 57958

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

**Полиграфическое сопровождение:**

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №16-205

# ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал  
Центральное рецензируемое издание  
Выходит ежеквартально с августа 2013 года  
A Quarterly Edition. Published since August 2013

## Главный редактор



**А.А. Маркарян,**  
д-р фарм. наук, профессор

## Заместители главного редактора



**И.В. Маев,** д-р мед. наук,  
профессор, чл.-кор. РАН



**Е.И. Саканян,**  
д-р фарм. наук, профессор

**Ответственный секретарь** – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)  
Березкин И.М., к.м.н. (Москва)  
Борисов А.А., д.ф.н., (Санкт-Петербург)  
Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)  
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент (Москва)  
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор (Москва)  
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН (Москва)  
Евдокимова О.В., д.ф.н. (Москва)  
Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)

Лопатухин Э.Ю., к.ф.н. (Москва)  
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)  
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)  
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Сокольская Т.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)  
Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)  
Щекин Д.А. (Москва)  
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)  
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

<b>ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ШТАММОВ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА-ПРОБИОТИКА</b>	<b>4</b>
И.Г. Осипова, Е.И. Саканян, В.Ф. Евлашкина, И.Н. Филимонова	
<b>ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ И ТРАВЫ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ</b>	<b>17</b>
А.Р. Казеева, К.А. Пупыкина	
<b>КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СБОРЕ ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ</b>	<b>23</b>
А.А. Шацких	
<b>ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПОЛИСАХАРИДЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ VIOLA MIRABILIS L.</b>	<b>31</b>
А.А. Маркарян, Р.А. Бубенчиков, А.О. Квасова	
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРИДОВ, БРОМИДОВ, НИТРАТОВ МЕТОДОМ ИОНОМЕТРИИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ</b>	<b>37</b>
А.В. Никулин, Г.С. Терещенко, О.Г. Потанина	
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЦВЕТКОВ HELIANTHUS TUBEROSUS L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ТАДЖИКИСТАНЕ И РОССИИ</b>	<b>42</b>
Ш.С. Рамазони, Д.М. Попов, Н.С. Терёшина	
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ПРОВИЗОРОВ-ИНТЕРНОВ В ОТНОШЕНИИ БАЗОВЫХ ПОНЯТИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЗОРА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>51</b>
С.Н. Егорова, М.Р. Мцаришвили, С.Ю. Гармонов	
<b>ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ (УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ) В ВОЗРАСТЕ 6–10 ЛЕТ</b>	<b>57</b>
О.Е. Баксанский, О.Г. Сафоничева	

# CONTENTS

---

---

<b>THE ASSESSMENT OF PROBIOTIC PRODUCTION STRAINS AS AN IMPORTANT PART OF SAFETY AND EFFICACY ASSURANCE SYSTEM</b>	<b>4</b>
<b>I.G. Osipova, E.I. Sakanyan, V.F. Evlashkina, I.N. Filimonova</b>	
<b>THE STUDY MORFOLOGO-ANATOMICAL SIGNS RHIZOMATE ET RADICES AND HERBA SANGUISORBA OFFICINALIS</b>	<b>17</b>
<b>A.R. Kazeeva, K.A. Pupykina</b>	
<b>QUALITATIVE AND QUANTITATIVE EVALUATION OF PHENOLIC COMPOUNDS CONTAINED IN THE COLLECTION WITH FRIGO PROTECTIVE EFFECT</b>	<b>23</b>
<b>A.A. Shatskikh</b>	
<b>PHENOLIC COMPOUNDS AND POLYSACCHARIDES OF VIOLA MIRABILIS L. ABOVE-GROUND PART</b>	<b>31</b>
<b>A.A. Markaryan, R.A. Bubenchikov, A.O. Kvasova</b>	
<b>DETERMINATION OF CHLORIDE, BROMIDE AND NITRATE BY IONOMETRY IN THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS</b>	<b>37</b>
<b>A.V. Nikulin, G.S. Tereshenko, O.G. Potanina</b>	
<b>STUDY OF COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL OF FLOWERS OF HELIANTHUS TUBEROSUS L. GROWING IN TAJIKISTAN AND RUSSIA</b>	<b>42</b>
<b>Sh.S. Ramazoni, D.M. Popov, N.S. Teryoshina</b>	
<b>RESEARCH INTO THE LEVEL OF BASIC KNOWLEDGE OF PHARMACIST-INTERNS, CONCERNING QUALITY REVIEW OF MEDICINAL PRODUCTS</b>	<b>51</b>
<b>S.N. Egorova, M.R. Mtsariashvili, S.Yu. Garmonov</b>	
<b>PERSONALIZATION OF EDUCATION AND CHILD DEVELOPMENT WITH DISABILITIES (MENTAL RETARDATION) AGED 6–10</b>	<b>57</b>
<b>O.E. Baksanskiy, O.G. Safonicheva</b>	



УДК 615.076.7

## ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ШТАММОВ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА-ПРОБИОТИКА

**И.Г. Осипова**, доктор биол. наук, профессор, зам. начальника Управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, *Osipova@exrmed.ru*

**Е.И. Саканян**, доктор фарм. наук, профессор, директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества

**В.Ф. Евлашкина**, канд. биол. наук, ведущий эксперт Лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов

**И.Н. Филимонова**, канд. биол. наук, эксперт 1-й категории Управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В соответствии с действующим законодательством Российской Федерации в регистрационном досье на пробиотики для медицинского применения обязательно должна быть приведена полная характеристика используемого производственного штамма, которая служит гарантией подтверждения его безопасности. Анализ материалов доклинических исследований пробиотиков, применяемых за рубежом, свидетельствует об отсутствии стандартных критериев оценки их безопасности. Комиссией Всемирной организации здравоохранения совместно с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций (ФАО) разработаны рекомендации по оценке продуктов пробиотического направления, однако они носят рекомендательный характер и не являются обязательными для исполнения. В Российской Федерации общая фармакопейная статья «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков» вводится впервые. Ее требования распространяются на штаммы микроорганизмов, используемые

в производстве пробиотиков для медицинского применения.

**Ключевые слова:** безопасность, регистрация, пробиотик для медицинского применения, производственный штамм, общая фармакопейная статья

В последнее десятилетие XX века ухудшение экологической обстановки, стрессы, нарушение традиционного питания (дефицит растительной пищи, витаминов, синтетические заменители) привели в России к необходимости создания и реализации концепции «Пробиотики и функциональное питание» [1,2]. В мире ежегодно разрабатываются пробиотики, при этом пробиотикам для медицинского применения отводят особое место как лекарственным препаратам.

Пробиотики для медицинского применения содержат живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы, которые обладают антагонистической активностью в отношении

патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивают восстановление нормальной микрофлоры. Данные лекарственные препараты (ЛП) предназначены для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний (особенно при одновременном применении антибиотиков), в том числе инфекционной природы, желудочно-кишечного тракта, полости рта, вагины, сопровождающихся нарушениями нормальной микрофлоры у детей и взрослых, для коррекции дисбиозов различной этиологии [3,4]. Проблема профилактики и коррекции дисбиозов в последнее время приобретает все большее значение для здравоохранения и требует расширения номенклатуры лекарственных средств (ЛС), восстанавливающих нормальную микрофлору организма человека. В соответствии с указом президента РФ №598 от 7 мая 2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» разработана «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» [5]. В данном документе безопасность ЛС определена важным принципом государственной политики в сфере лекарственного обеспечения, и государственное регулирование фармацевтического рынка направлено на гарантии оказания медикаментозной помощи населению страны, которая базируется на национальных и международных стандартах качества ЛС, их эффективности и безопасности. При этом обеспечение рациональной системы регистрации ЛС является одной из обозначенных задач стратегии. Регистрация ЛС представляется важнейшим звеном регулирования рынка ЛС по всем параметрам: от номенклатуры допущенных к продаже ЛП, их эффективности, безопасности и фармацевтических аспектов качества до информации для врачей и потребителей. Регистрация ЛС включает государственную экспертизу качества, эффективности и безопасности препарата с целью последующего разрешения медицинского применения

препарата в РФ. В 2010 г. в связи с принятием Федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» процедура регистрации лекарственных препаратов была существенно изменена [6].

В связи с этим структура регистрационного досье претерпела изменения, и она во многом приближена к Общему техническому документу, установленному в Европейском союзе, предусматривающему представление в регистрационном досье полной информации о лекарственных и вспомогательных веществах, входящих в состав ЛП [7]. Современная регистрационная система тесно связана с требованиями правил надлежащей производственной практики (GMP) [8], и вся технологическая и контрольная документация на производстве должна соответствовать материалам, приложенным к заявкам на регистрацию и одобренным регистрационным органом.

В соответствии с действующим 61-ФЗ и приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2011 г. №1413н «Об утверждении методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации» в регистрационном досье на пробиотики для медицинского применения обязательно должна содержаться информация о производственном штамме [9]. Данная информация должна служить гарантией подтверждения полной безопасности пробиотического штамма, так как этот вопрос особенно актуален. Исторически сложилось представление о полной безопасности лакто- и бифидобактерий, которые имеют статус GRAS (*generally recognized as safe* – «обычно рассматриваемые как безопасные»). Список бактерий со статусом GRAS представлен на сайте FDA [10]. Их наличие в организме млекопитающих в качестве симбиотической микрофлоры

Таблица 1

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ  
«НЕПАТОГЕННЫМИ» БАКТЕРИЯМИ**

и доказанная безопасность использования в составе широкого спектра различных продуктов питания и пищевых добавок во всем мире свидетельствуют об этом. Однако известны случаи инфекционных осложнений, вызываемых пробиотическими культурами у иммунокомпрометированных больных (лактобактериями [11,12] и бифидобактериями [13]); зарегистрированы единичные случаи бактериемии у недоношенных новорожденных, вызванной бифидобактериями и лактобактериями [14]. В табл. 1 приведены примеры некоторых инфекций, вызываемых непатогенными бактериями.

В отчете объединенной рабочей группы Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций и Всемирной организации здравоохранения (FAO/WHO) по оценке перспектив применения пробиотиков для здравоохранения и питания указано, что пробиотики теоретически могут быть причиной четырех типов побочных эффектов [15]:

- системные инфекции;
- вредная метаболическая активность;
- избыточная стимуляция иммунной системы организма у лиц с повышенной чувствительностью;
- трансфер генов.

При этом рабочей группой было отмечено, что документированные корреляции между системными инфекциями и употреблением пробиотиков редки, не всегда доказаны и отмечаются только у пациентов с определенными соответствующими медицинскими показаниями.

Поэтому вопросу комплексной оценки безопасности штаммов, предназначенных для производства пробиотиков для медицинского применения, следует уделять особое значение. Проведенный анализ материалов доклинических исследований пробиотиков, на протяжении многих лет используемых в практике здравоохранения, свидетельствует об отсутствии стандартных критериев оценки

Вид микроорганизма	Инфекция	Ссылка
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Абсцесс печени	[16]
	Эндокардит	[17]
	Абсцесс легких	[18]
	Пневмония	[19]
		[20] [21]
<i>L. rhamnosus GG</i>	Бактериемия	[22] [23]
<i>L. plantarum</i>	Эндокардит	[24]
<i>L. casei</i>	Эндокардит	[14]
		[25]
<i>L. acidophilus</i>	Эндокардит	[26]
	Бактериемия	[14]
<i>L. salivarius</i>	Эндокардит	[27] [14]
<i>Bifidobacterium longum</i>	Сепсис	[13]
<i>B. eriksonii</i>	Бактериемия	[28]
<i>B. adolescentis</i>	Бактериемия	[29]
<i>B. dentium</i>	Кариес	[29]
<i>Bacillus subtilis</i>	Бактериемия	[30]
	Инфекция глаз	[31]
<i>B. licheniformis</i>	Бактериемия	[32]
	Эндокардит	[33]
		[34]
<i>B. clausii</i>	Септицемия	[35]
	Холангит	[36]
<i>B. cereus IP 5832</i>	Диарея	[37]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Фунгемия	[38]
	Абсцесс печени	[39]
	Эндокардит	
<i>S. boulardii</i>	Фунгемия	[40]
	Эндокардит	[41]
	Пневмония	[42]
	Абсцесс легких	[43]



безопасности пробиотиков и пробиотических производственных штаммов.

Рабочей группой FAO/WHO проводятся исследования безопасности пробиотиков [44]. На соответствующем сайте [45] опубликован отчет, на основе которого разработано руководство по оценке качества пробиотиков (рис. 1) [15]. Комиссией Всемирной организации здравоохранения совместно с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций разработаны директивы по безопасности пробиотиков [44,45].

В директивах указано, что пробиотический штамм, используемый для производства, должен быть таксономически идентифицирован до вида с использованием современных

фенотипических и генотипических методов (рис. 1), т.к. пробиотические свойства специфичны на уровне штамма.

Ключевыми фенотипическими признаками для последующей идентификации являются ферментация углеводов и полная ферментация продуктов утилизации глюкозы. Стандартным методом определения видовой принадлежности штамма является ДНК-ДНК гибридизация, однако метод требует дорогостоящего оборудования лабораторий и длительного проведения. Кроме того, требуются большие коллекции стандартных штаммов.

По этой причине подходящей альтернативой представляется исследование ДНК, кодируемых 16S рРНК. В этом случае рекомендуется комбинированное использование

### Руководство по оценке качества пробиотиков

Рабочая группа FAO/WHO, London, Ontario, Canada, 2002

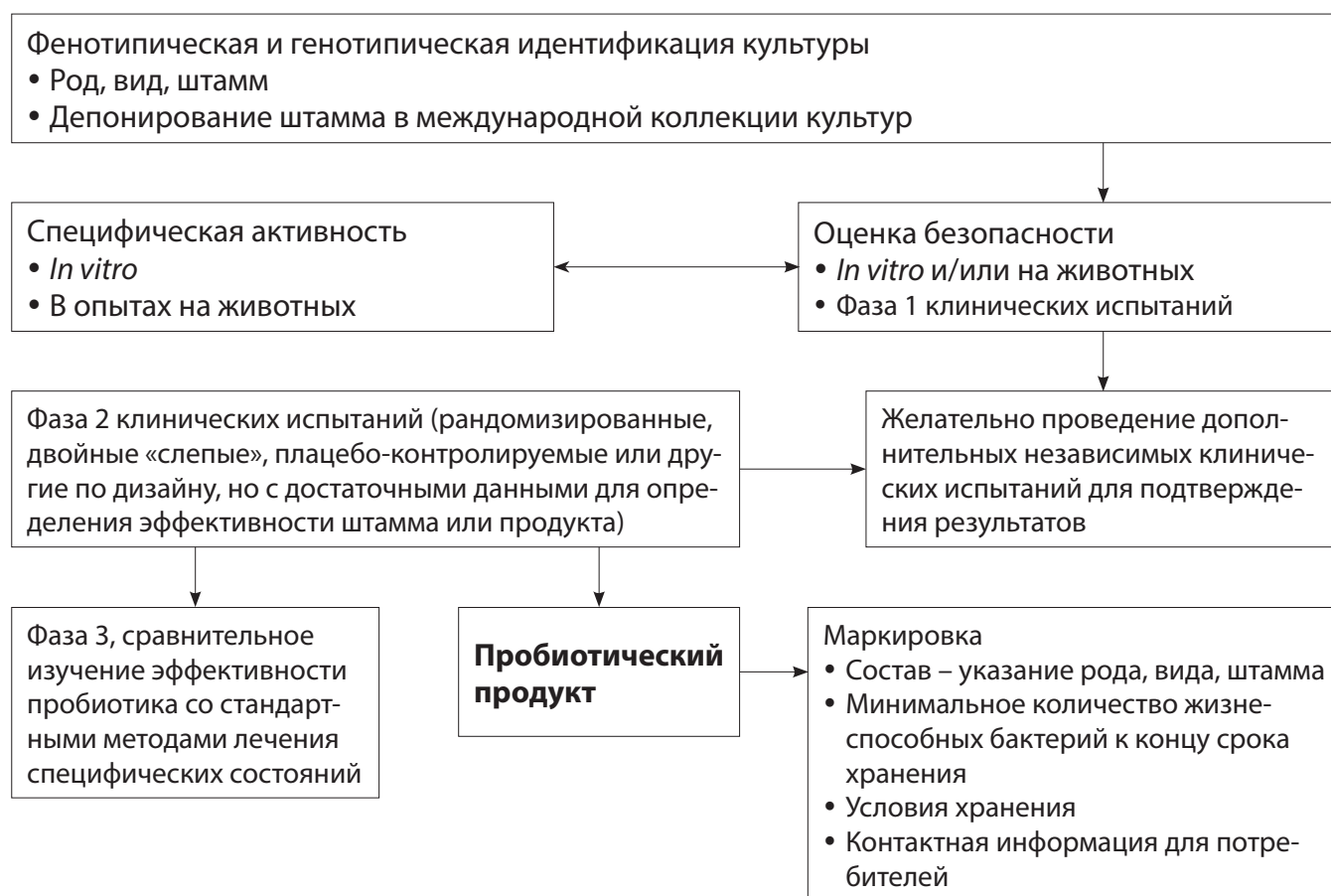


РИС. 1. Краткая схема оценки качества пробиотиков [44]

техник генотипирования с фенотипическими тестами для подтверждения достоверности результатов.

Типирование штамма должно осуществляться с использованием воспроизводимых генетических методик или при исследовании уникальных фенотипических признаков. В директивах [44,45] рекомендуется проводить идентификацию исследуемого штамма гелелектрофорезом в пульсирующем электрическом поле (являющимся золотым стандартом) или RAPD-методом, однако последний обладает меньшей воспроизводимостью.

Определение наличия внехромосомных генетических элементов, таких как плазмиды, может служить дополнительным средством типирования и характеристики штамма. При исследовании последовательности генов 16S рРНК или для выявления молекулярно-генетического полиморфизма следует использовать эталонные штаммы микроорганизмов, находящиеся в Международных коллекциях микроорганизмов. Для этого должны быть исследованы специфические для штамма пробы, полученные либо из общей хромосомальной смеси, либо только из рДНК. Если идентичность штамма (ов) бактерий эталонному штамму в препарате вызывает сомнения, то выводы по его (их) безопасности безосновательны.

После идентификации штамм должен быть депонирован и размещен в Международной коллекции микроорганизмов.

Видовое и родовое название штамма бактерий должно соответствовать современной номенклатуре бактерий, не допускается использование устаревших наименований микроорганизмов, так как применение некорректных таксономических названий дает недостоверную информацию об идентификации пробиотических бактерий в ЛП и вводит в заблуждение врача и пациента. Таксономия и номенклатура бактерий публикуется на определенном сайте [46]. В соответствии с официально существующими правилами

по регулированию номенклатуры микроорганизмов [47–49] наименования бактерий приобретают так называемый узаконенный статус (valid) только после их публикации в специально утвержденных списках, в валидационных листах, в статьях журнала или валидационных листах, публикуемых в этом журнале (например, на сайте [50]), или в International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology [51]. Название бактерий, опубликованное в других журналах (сайтах), получает официальный статус после его внесения в лист валидации. Для этого авторы новых названий культур посылают три копии документа в редакционный комитет указанного журнала. В этом документе содержится документальное подтверждение, что новые виды/подвиды были депонированы признанными коллекциями культур двух стран с указаниями дат. После рассмотрения представленных документов утверждаются новые названия с таксономической привязкой относительно существующей бактериологической спецификации, которые становятся доступными после публикации списка новых названий [46,51].

Штамм бактерий должен быть всесторонне охарактеризован *in vitro* на безопасность, должно быть подтверждено отсутствие факторов вирулентности (т.е. наличие известных генов энтеротоксинов, продукция токсинов и энтеротоксинов, гемолизинов и лецитиназ). Кроме того, должны быть изучены профиль антибиотикорезистентности, устойчивость к желудочному и кишечному сокам и к желчным кислотам, исследована способность бактерий адгезировать к клеткам эпителия, проникать в них и проявлять цитотоксический эффект. Также необходимо обязательно определять антимикробную активность, резистентность к антимикробным веществам, отсутствие передачи и приобретения генов антибиотикорезистентности. Запрещено в качестве пробиотиков использовать штаммы, продуцирующие токсин (ы) и способные к передаче устойчивости

к антибиотикам. Следует отметить, что доступные к настоящему моменту тесты (табл. 2) не вполне достаточны для предположений о функциональности пробиотических микроорганизмов в организме человека и данные в опытах *in vitro*, полученные для отдельных штаммов, не позволяют сделать заключение об их пробиотических свойствах. Все тесты требуют подтверждения в опытах *in vivo*.

Рекомендуется подбор и применение подходящих, специфичных для опытов *in vitro* тестов, которые коррелировали бы с результатами исследований в опытах *in vivo*. Например, показанная в опытах *in vitro* устойчивость к солям желчных кислот коррелирует с выживаемостью в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), выявленной в экспериментах в опытах *in vivo*.

В силу исключительной важности подтверждения безопасности микроорганизмов, в том числе имеющих статус GRAS, объединенная рабочая группа FAO/WHO подготовила рекомендации по минимальному набору тестов, с помощью которых должна проводиться характеристика пробиотических штаммов [52]:

1. Определение признаков антибиотико-резистентности.
2. Определение метаболической активности (например, продукция D-лактата, деконъюгация солей желчных кислот).

3. Оценка побочных эффектов в ходе исследований на людях.

4. Эпидемиологические наблюдения для мониторинга побочных действий у потребителей (после выхода препарата на рынок).

5. Исследование штаммов-пробиотиков, продуцирующих токсичные для млекопитающих вещества, на продукцию токсинов. Одна из возможных схем подобного исследования рекомендована Европейским научным комитетом по питанию животных (Scientific Committee on Animal Nutrition – SCAN) [52].

6. Исследование уровня гемолитической активности штамма, в случае если у него установлено наличие гемолитического потенциала.

Отсутствие патогенного действия при исследованиях пробиотического штамма на иммунокомпрометированных животных может служить дополнительным подтверждением безопасности пробиотика. Проверка безопасности должна проводиться независимой трехсторонней группой квалифицированных экспертов. В зависимости от рода и специфики штамма бактерий-пробиотиков, а также дозы приема их безопасность может быть охарактеризована следующим образом. На соответствующих линиях клеток человека оценивается способность бактериальных штаммов к адгезии, к транслокации и модуляции

Таблица 2

**ПЕРЕЧЕНЬ ТЕСТОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОПЫТАХ IN VITRO  
ДЛЯ ОТБОРА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ**

№	Наименования тестов, применяемые в опытах <i>in vitro</i> для отбора штаммов
1	Устойчивость к желудочному соку
2	Устойчивость к желчным кислотам
3	Адгезия к слизистой и/или к клеткам эпителия и другим культурам клеток
4	Антимикробная активность в отношении потенциально патогенных бактерий
5	Способность к уменьшению адгезии патогенов к поверхностям
6	Гидролазная активность в отношении солей желчных кислот
7	Устойчивость к спермицидным препаратам (для пробиотиков вагинального применения)

иммунной системы. При этом штаммы с сильно выраженными адгезивными либо инвазивными свойствами не должны использоваться в качестве пробиотиков. В оценке безопасности важны также исследования на острую и эмбриональную токсичность. Рекомендовано проводить испытания штамма (при введении доз с малым и максимальным содержанием бактерий) не менее чем на одном виде млекопитающего (например, мыши, крысы и другие животные).

Директивы по безопасности пробиотиков [44,45], к сожалению, носят рекомендательный характер и не являются обязательными к исполнению.

В Государственном институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, а затем в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России выполнялась работа, в результате которой были

разработаны рекомендации по определению безопасности производственных штаммов пробиотиков [53–58]. Данные рекомендации включены в «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты)», что позволило предложить комплексный подход к обеспечению безопасности пробиотиков на основе требований и критериев оценки производственных штаммов [59].

В настоящее время в России, как и во всем мире, остро стоит вопрос о реклассификации производственных штаммов. В результате проведенных молекулярных исследований (например, секвенирование участков консервативных генов, в частности генов 16S рНК) уточнены систематические положения ряда производственных штаммов пробиотиков (табл. 3).

Таблица 3

**УТОЧНЕННОЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ШТАММОВ ПРОБИОТИКОВ (РЕКЛАССИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ШТАММОВ ПРОБИОТИКОВ)**

Таксономическое название вида бактерии производственного штамма в соответствии с нормативной документацией	Уточненное таксономическое название вида бактерии производственного штамма в соответствии с проведенными генетическими исследованиями	Ссылка
<i>Lactobacillus fermentum</i> 90-TC-4	<i>Lactobacillus plantarum</i>	[60] [1]
<i>L. acidophilus</i> K3Ш24	<i>L. casei/paracasei</i>	
<i>L. acidophilus</i> NK1	<i>L. helveticus</i>	
<i>L. acidophilus</i> 100 aw	<i>L. helveticus</i>	
<i>L. sporogenes</i>	<i>Bacillus coagulans</i>	[61] [62]
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> MC-42	<i>B. breve</i>	[63]
<i>B. bifidum</i> ЛВА-3	<i>B. breve</i>	[64]
<i>B. bifidum</i> 1	<i>B. bifidum</i> clone 1 <i>B. breve</i> clone 2	
<i>B. longum</i> 46	<i>B. infantis</i>	

Однако в России в настоящее время отсутствуют юридические нормы для реклассификации производственных штаммов, поэтому в нормативную документацию на пробиотики для медицинского применения (например, лактобактерин, ацилакт, бифидумбактерин и т.д.) изменения таксономического названия не внесены.

Таким образом, первоочередной задачей являлась разработка общей фармакопейной статьи (ОФС) «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков» [65], основанной на современных научных достижениях и требованиях отечественных регламентирующих документов, гармонизированной с нормативными зарубежными документами. В зарубежных фармакопеях группа препаратов-пробиотиков не выделена в отдельную монографию, соответственно, отсутствуют и требования к производственным штаммам. В Российской Федерации общая фармакопейная статья «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков» вводится впервые и будет распространяться на штаммы микроорганизмов, используемые в производстве пробиотиков для медицинского применения. В ОФС указано, что для производства ЛП должны использоваться пробиотические производственные штаммы микроорганизмов с подтвержденным клиническим терапевтическим действием, депонированные в Национальной или Международной коллекции. Кроме того, в ОФС изложены требования к отбору, проверке и хранению рекомендуемых штаммов микроорганизмов (система пред-регистрационного доклинического изучения безопасности рекомендуемых штаммов), требования к системе надзора за производственными и посевными культурами, используемыми при производстве пробиотиков, требования к биологическим свойствам тест-штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для контроля антагонистической активности

производственных штаммов и готовых лекарственных форм пробиотиков.

Согласно ОФС к пробиотическим производственным штаммам предъявляются следующие требования [65]:

1. Предлагаемый штамм должен быть идентифицирован до вида по фенотипическим признакам и по профилю плазмидной ДНК. Штамм, имеющий R-плазмиды, транспозоны, бактериофаги, не может быть использован при производстве пробиотиков. При обнаружении других плазмид следует представить материалы по характеристике их функциональных свойств. При устойчивости штамма к антибиотикам она должна быть обусловлена хромосомной природой.

2. Генетически модифицированные микроорганизмы должны стабильно экспрессировать клонированные целевые гены и при многократном пассировании на культуре клеток или при введении лабораторным животным должны сохранять исходные биологические свойства. Должно быть установлено отсутствие неконтролируемой передачи клонированной ДНК «новому хозяину» и невозможность широкого распространения плазмиды, вследствие чего вероятно нарушение микробной экосистемы, т.е. их биобезопасности. Рекомбинантная ДНК, используемая для получения генетически модифицированных штаммов микроорганизмов, не должна содержать маркеров антибиотикорезистентности.

3. Штамм независимо от вида и рода должен обладать однородными морфологическими, тинкториальными, культуральными свойствами без признаков диссоциации. Не допускается наличие слизистых колоний и капсул – признаков патогенности культур. Штамм с неясной характеристикой не должен использоваться для производственных целей.

4. Штамм должен быть однороден по физиолого-биохимическим свойствам, охарактеризованным с помощью регламентированных методов или с использованием зарегистрированных



тест-систем. Штаммы с нечеткой биохимической характеристикой не могут быть рекомендованы в качестве производственных.

5. Штамм не должен продуцировать ферменты, относящиеся к факторам патогенности, например каталазу, гиалуронидазу, фибринолизин, плазмокоагулазу, гемолизин, летициназу С, нейраминидазу и др.

6. Штамм должен обладать антагонистической активностью по отношению к клиническим свежeweыделенным патогенным и условно-патогенным бактериям, к регламентируемым тест-штаммам. Зона угнетения роста тест-культур должна быть более 10 мм.

Исследование необходимо проводить в соответствии с ОФС «Определение специфической активности пробиотиков» [66], набор тест-штаммов следует указать в фармакопейной статье или нормативном документе.

7. Штамм не должен обладать высокими адгезивными свойствами.

8. Штамм не должен быть чувствительным к воздействию желудочного сока, щелочи, желчи.

9. Штамм должен быть охарактеризован по способности продуцировать биологически активные вещества (например, ферменты, витамины, кислоты, лизоцим, бактериоцины, антибиотикоподобные вещества и др.).

10. Штаммы всех видов микроорганизмов, предлагаемые для производства пробиотиков, должны быть не вирулентными, не токсигенными, не токсичными, безопасными для людей, включая, при необходимости, иммунологическую безопасность. Исследования осуществляют в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*» [67].

11. Предполагаемые штаммы должны быть изучены на лабораторных моделях для оценки механизма их терапевтического действия при введении способом, рекомендованным для человека.

12. В лекарственном препарате оценивают соотношение терапевтической и безопасной

дозы (клинические исследования, фаза I – оценка переносимости, безопасности, терапевтического действия, подтверждение механизма действия), сохранение продукции биологически активных веществ, живых микробных клеток на протяжении срока годности экспериментально-производственных серий препарата.

13. Рекомендуемый для изготовления пробиотических препаратов штамм должен быть депонирован в Национальной коллекции или Международной коллекции с указанием источника и даты выделения, характеристики биологических свойств.

Таким образом, использование комплексной оценки пробиотических штаммов, входящих в препараты-пробиотики, позволяет обеспечить требования безопасности и эффективности, предъявляемые к данной группе лекарственных препаратов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г. *Микробный фактор и врожденный иммунитет в патогенезе атеросклероза.* – М. – Тверь: Триада; 2013. – 96 с.
2. Тутельян В.А., Шабров А.В., Ткаченко Е.И. *От концепции государственной политики в области здорового питания населения России – к национальной программе здорового питания // Клиническое питание, 2004; 2: 2–5.*
3. Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Сакаева И.В., Саканян Е.И. *К вопросу разработки стандартов качества на иммунобиологические лекарственные средства-пробиотики // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, № 3, 2013. С. 55–59.*
4. *Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания, 2015. URL: <http://femb.ru> (Дата обращения 15.12.2015)*

5. Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года. URL: <http://www.realschool.ru/data/library/statia.pdf>
6. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Российская газета, 2010; 5157: 4.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и форм заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы лекарственных средств». URL: <http://minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1090>
8. ГОСТ Р 52249-2004 Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2011 г. № 1413н «Об утверждении методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации». URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/365889>
10. FDA/CFSAN: Generally Recognized as Safe (GRAS). GRAS Notices <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html>
11. Soleman N., Lafer H., Kneifel W., Tucek G., Bud-schedl E., Weber H., Pichler H., Mayer H.K. How Safe is Safe? A case of *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* endocarditis and discussion of the safety of lactic acid bacteria // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2003; 35(10): 759–62.
12. Sipsas N.V., Zonios D.I., Kordossis T. Safety of *Lactobacillus* strains used as probiotic agents [letter] // *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 1283–4.
13. Ha G.Y., Yang C.H., Kim H., Chong Y. Case of Sepsis Caused by *Bifidobacterium longum* // *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37(4): 1227–28.
14. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., Chen X., Koren G., Einarson T.R. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces spp.* // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2009; 31(6): 542–52.
15. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization / World Health Organization) working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food (2002); Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, October (2001). URL: [http://www.fao.org/es/ESN/food/probio\\_report\\_en.pdf](http://www.fao.org/es/ESN/food/probio_report_en.pdf)
16. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., Pietarinen I., Saxelin M., Tynkkynen S., Koskela M. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG // *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28: 1159–60.
17. Husni R.N., Gordon S.M., Washington J.A., Longworth D.L. *Lactobacillus* Bacteremia and Endocarditis: Review of 45 Cases // *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25(5): 1048–55.
18. Gasser F. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections // *Bull. Inst. Pasteur.*, 1994; 92: 45–67.
19. Namnyak S.S., Blair A.L., Hughes D.F. et al. Fatal lung abscess due to *Lactobacillus casei ssp. rhamnosus* // *Thorax*, 1992; 47: 666–667.
20. Sriskandan S., Lacey S., Fischer L. Isolation of vancomycin-resistant lactobacilli from 3 neutropenic patients with pneumonia // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1993; 12: 649–650.
21. Robin F., Paillard C., Marchandin H., Demeocq F., Bonnet R., Hennequin C. *Lactobacillus rhamnosus* meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *J. Clin. Microbiol.*, 2010; 48(11): 4317–19.

22. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E., Glode M.P., Pace N.R. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005; 24(3): 278–80.
23. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P., Sarna S., Valtonen V., Järvinen A. *Lactobacillus* Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland // *Bacteremia in Finland*, 2002; 35: 1155–60.
24. Struve J., Weiland O., Nord C.E. *Lactobacillus plantarum* endocarditis in a patient with benign monoclonal gammopathy // *J. Infect.*, 1988; 17(2): 127–30.
25. Chong Y., Lim H.S., Lee S.Y., Cho S.Y. *Lactobacillus casei* endocarditis // *Yonsei Medical Journal*, 1991; 32 (1): 69–73.
26. Unoki T., Nakamura I., Fujisawa T., Mitsuoka T. Infective endocarditis due to *Lactobacillus acidophilus* group. Report of a case and review of the literature. *Kansenshogaku Zasshi*, 1988; 62(9): 835–40.
27. Berger W., Mehnert-Aner S., Müilly K., Heierli C., Ritz R. 10 cases of lactic acidosis during biguanide therapy (buformin and phenformin) // *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1976; 106(50): 1830–4.
28. Bourne K.A., Beebe J.L., Lue Y.A., Ellner P.D. Bacteremia due to *Bifidobacterium*, *Eubacterium* or *Lactobacillus*; twenty-one cases and review of the literature // *Yale J. Biol. Med.*, 1978; 51(5): 505–12.
29. Crociani F., Biavati B., Alessandrini A., Chiarini C., Scardovi V. *Bifidobacterium inopinatum* sp. nov. and *Bifidobacterium denticolens* sp. nov., two new species isolated from human dental caries // *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1996; 46(2): 564–71.
30. Kiss T., Gratwohl A., Frei R., Osterwalder B., Tichelli A., Speck B. *Bacillus subtilis* infections // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, 1988; 77: 1219–1223.
31. Donzis P.B., Mondino B.J., Weissman B.A. *Bacillus keratitis* associated with contaminated contact lens care systems // *Am. J. Ophthalmol.*, 1988; 105(2): 195–7.
32. Pease P. Identification of bacteria from blood and joint fluids of human subjects as *Bacillus licheniformis* // *Ann. Rheum. Dis.*, 1974; 33(1): 67–9.
33. Sugar A.M., McCloskey R.V. *Bacillus licheniformis* sepsis // *JAMA*, 1977; 238(11): 1180–1.
34. Santini F., Borghetti V., Amalfitano G., Mazzucco A. *Bacillus licheniformis* prosthetic aortic valve endocarditis // *Journal of Clinical Microbiology*, 1995; 33(11): 3070–73.
35. Oggioni M.R., Pozzi G., Valensin P.E., Galieni P., Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis* // *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36(1): 325–6.
36. Spinosa M.R., Wallet F., Courcol R.J., Oggioni M.R. The trouble in tracing opportunistic pathogens: cholangitis due to *Bacillus* in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic? // *Microb. Ecol. Health. Dis.*, 2000; 12: 99–101.
37. Kniehl E., Becker A., Forster D.H. Pseudo-outbreak of toxigenic *Bacillus cereus* isolated from stools of three patients with diarrhoea after oral administration of a probiotic medication // *J. Hosp. Infect.*, 2003; 55(1): 33–8.
38. Cassone M., Serra P., Mondello F., Girolamo A., Scafetti S., Pistella E., Venditti M. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* Subtype *boulardii* Fungemia in Patients Neighboring Those Treated with a Probiotic Preparation of the Organism // *J. Clin. Microbiol.*, 2003; 41(11): 5340–43.
39. Muñoz P., Bouza E., Cuenca-Estrella M., Eiros J.M., Pérez M.J., Sánchez-Somolinos M., Rincón C., Hortal J., Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: An Emerging Infectious Disease // *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 40: 1625–34.
40. Lolis N., Veldekis D., Moraitou H., Kanavaki S., Velegaki A., Triandafyllidis C., Tasioudis C., Pefanis A., Pneumatikos I. *Saccharomyces boulardii* fungemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin // *Crit. Care* 2008; 12(2): 414.



41. Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A., Viard J.P., Ricour C., Jacquemin J.L., Berche P. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000; 19: 16–20.
42. Lherm T., Monet C., Nougère B., Soulier M., Larbi D., Gall Ch.L., Caen D., Malbrunot C. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients // *Intensive Care Med.*, 2002; 28: 797–801.
43. Hong H.A., Duc L.H., Cutting S.M. The use of bacterial spore as probiotics // *FEMS Microbiol. Reviews*, 2005; 29: 813–835.
44. Codex Alimentarius FAO/WHO Food Standards. URL: <http://www.codexalimentarius.net>.
45. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization / World Health Organization) working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. URL: [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probio\\_report\\_en.pdf](ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probio_report_en.pdf) (2002).
46. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. URL: [www.bacterio.net](http://www.bacterio.net)
47. Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside the IJSB: List № 18 // *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1985; 35(3): 375–76. URL: <http://research.calacademy.org>
48. Lapage S.P., Sneath P.H.A., Lessel E.F. et al. International Code of nomenclature of bacteria (1990 revision). *Bacteriological code*. – Washington DC: ASM Press; 1992.
49. Bacterial nomenclature up to date. Available from: <http://www.dsmz.de/bactnom/bactname.htm>
50. Instructions for authors. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. Revised 8 March, 2003. URL: <http://ijs.sgmjournals.org>
51. SCAN (2000): Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Safety of Use of *Bacillus* Species in Animal Nutrition. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. URL: <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out41.pdf>
52. Осипова И.Г., Сорокулова И.Б., Терешкина Н.В., Григорьева Л.В. Изучение безопасности бактерий рода *Bacillus*, составляющих основу некоторых пробиотиков // *ЖМЭИ* 1998; 6: 68–70.
53. Осипова И.Г., Сорокулова И.Б., Васильева Е.А., Буданова Е.В. Доклинические испытания новых споровых пробиотиков // *Вестник РАМН*, 2005; 12: 36–39.
54. Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Терешкина Н.В., Васильева Е.А., Буданова Е.В. Коррекция экспериментального дисбактериоза пробиотиками // *Вестник РУДН*, 2008; 1: 91–95.
55. Сорокулова И.Б., Осипова И.Г., Терешкина Н.В., Васильева Е.А., Буданова Е.В. Изучение безопасности бацилл-пробиотиков // *Вестник РАМН*, 2006; 1: 50–54.
56. Sorokulova I.B., Pinchuk I.V., Denayrolles M., Osipova I.G. et al. The Safety of Two *Bacillus* Probiotic Strains for Human Use // *Digestive Diseases and Sciences*, 2008; 53: 954–63.
57. Медуницын Н.В., Мовсесянц А.А., Чупринина Р.П., Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Ладыгина А.В., Терешкина Н.В., Абрамцева М.В. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.
58. Чупринина Р.П., Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Ладыгина А.В., Терешкина Н.В. Доклиническое исследование препаратов нормофлоры / В кн.: Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). – М.: Гриф и К, 2012.
59. Ботина С.Г., Климина К.М., Коробан Н.В., Амерханова А.М., Зинченко В.В., Даниленко В.Н. Реклассификация отечественных пробиотических культур бактерий рода *Lactobacillus*. *Генетика*, 2010; 46(11): 1485–92.

60. Sarles W.B., Hammer B.W. Observations on *Bacillus coagulans* // *J. Bacteriol*, 1992; 23(4): 301–14.
61. De Vecchi E., Drogo L. *Lactobacillus sporogenes* or *Bacillus coagulans*: misidentification or mislabeling? // *Int J. Probiotics Prebiotics*, 2006; 1: 3–10.
62. Амерханова А.М. Научно-производственная разработка новых препаратов-синбиотиков и клинико-лабораторная оценка их эффективности: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – М. 2009.
63. Карзанова М.Е., Воронина О.Л., Лунин В.Г., Жиленкова О.Г., Амерханова А.М. Определение видовой принадлежности штаммов бифидобактерий на основе секвенирования фрагментов генов 16S рРНК и трансальдозы. Доклады РАСХН, 2006; 5: 9–12.
64. ОФС 1.7.2.0012.15 «Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков». ГФ РФ XIII изд., 2015. Т. 2. URL: <http://femb.ru>
65. ОФС 1.7.2.0009.15 «Определение специфической активности пробиотиков». ГФ РФ XIII изд., 2015. Т. 2. URL: <http://femb.ru>
66. ОФС 1.7.2.0001.15 «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*». ГФ РФ XIII изд., 2015. Т. 2. <http://femb.ru>

## THE ASSESSMENT OF PROBIOTIC PRODUCTION STRAINS AS AN IMPORTANT PART OF SAFETY AND EFFICACY ASSURANCE SYSTEM

**I.G. Osipova, E.I. Sakanyan, V.F. Evlashkina, I.N. Filimonova**

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow*

*In accordance with the current legislation of the Russian Federation marketing authorization dossier on probiotics for medical use must include complete characterization of the production strain, in order to assure its safety. The expert evaluation of the results of preclinical studies of probiotics used abroad shows the absence of standard criteria for assessing the safety of these medicines. The Commission of the World Health Organization in collaboration with the Food and Agriculture Organization of the United Nations developed clear guidelines for the assessment of probiotic products, but they are permissive rather than mandatory. In the Russian Federation the general pharmacopoeial monograph «Probiotic production strains and strains for the control of probiotics» is being introduced for the first time. The specifications of the monograph extend to the microorganism strains used in the production of probiotics for medical use.*

**Keywords:** safety registration, probiotic for medical use, production strain, general pharmacopoeial monograph



УДК: 615.322:581.8

## ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ И ТРАВЫ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

**А.Р. Казеева**, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

**К.А. Пупыкина**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, [puropykinak@pochta.ru](mailto:puropykinak@pochta.ru)

Представлены результаты исследования по изучению морфолого-анатомических признаков корневищ с корнями и травы Кровохлебки лекарственной с использованием методов макроскопического и микроскопического анализа. Выявлены диагностически значимые признаки, позволяющие идентифицировать сырье.

**Ключевые слова:** Кровохлебка лекарственная, корневища с корнями, трава, морфолого-анатомические признаки.

Терапевтическая ценность лекарственных растений определяется входящими в их состав биологически активными веществами, к которым относятся все вещества, способные оказывать влияние на биологические процессы, протекающие в организме человека. Дополнительные исследования, казалось бы, уже хорошо изученных и широко используемых лекарственных растений представляют интерес, так как иногда позволяют выявить новый аспект их биологической активности. В этом плане интересна для изучения Кровохлебка лекарственная.

Кровохлебка лекарственная (*Sanguisorba officinalis* L.), семейство розоцветные (Rosaceae), издавна применяется в официальной медицине, но по ограниченному числу показаний – в основном как вяжущее и кровоостанавлива-

ющее средство. Однако представляет интерес более подробное изучение химического состава, а также морфолого-анатомических признаков корневищ с корнями и травы Кровохлебки лекарственной с целью расширения возможностей ее использования. Это неприхотливое многолетнее травянистое растение, которое растет по заливным лугам, на полянах, по обрывам, в зарослях кустарников, по берегам болот и рек, распространено по всей Европе, в Северной Америке и в умеренном климате Восточной Азии, имеет большие запасы сырья в Российской Федерации [2]. На Южном Урале Кровохлебка лекарственная является одним из распространенных растений, обладает очень широким фитоценотическим спектром. Растет в разреженных лесах, на суходольных и заливных лугах, среди кустарников, по берегам рек и озер, по опушкам, на остепненных склонах холмов на различных типах почв, большей частью на тяжелосуглинистых и реже на среднесуглинистых. Местами образует сплошные заросли [3].

Для внедрения в медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья необходимо проведение исследований по разработке показателей подлинности и доброкачественности. Помимо определения внешних признаков для более достоверной идентификации проводят подробное описание микродиагностических признаков, которые

необходимы для составления нормативной документации в разделе «Микроскопия».

**Целью** исследования являлось изучение морфолого-анатомических признаков сырья Кровохлебки лекарственной, произрастающей на территории Республики Башкортостан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили аналитические пробы образцов сырья надземной и подземной частей Кровохлебки лекарственной, собранной в 2012–2014 гг. в различных районах Республики Башкортостан. Сырье сушили воздушно-теневым методом, упаковывали и хранили в соответствии с требованиями нормативной документации при комнатной температуре в сухом, хорошо вентилируемом помещении, не зараженном амбарными вредителями, без прямого попадания солнечных лучей. Подлинность сырья устанавливали по наличию диагностических признаков, которые определяли приемами макро- и микродиагностических методов анализа, описанными в ГФ XI [1]. Микроскопические исследования проводили с помощью микроскопа MINIMED 501 и микровизора  $\mu$ Visor (ЛОМО). Полученное на микровизоре изображение редактировали в Microsoft Photo Editor и интерпретировали [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопический анализ проводили при осмотре составных компонентов аналитической пробы сырья визуально и с помощью лупы (10х), обращая внимание на структуру растительного сырья, цвет, запах и вкус водного извлечения. В результате были выделены следующие характерные признаки:

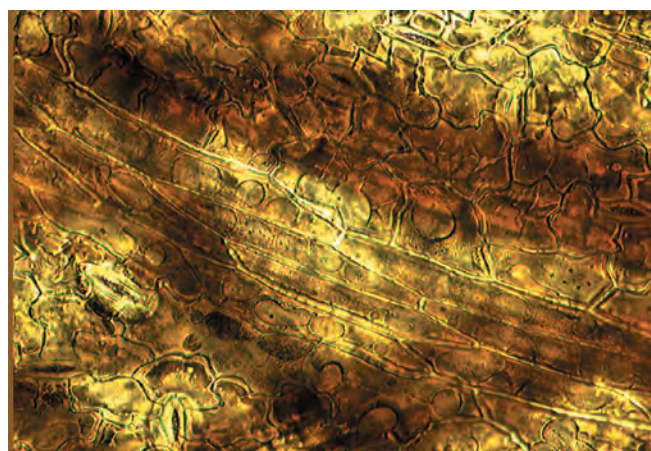
– трава Кровохлебки лекарственной представляет собой смесь листьев, соцветий, кусочков стеблей ребристых, полых, голых,

зеленого цвета; листья сверху блестящие темно-зеленые, снизу тусклые сизо-зеленые; цветки темно-красные, в продолговато-овальных головках на прямых цветоносах; запах своеобразный или отсутствует;

– корневища с корнями Кровохлебки лекарственной представляют собой смесь одревесневших кусков, длина которых до 20 см, толщина – 0,5–2,5 см; поверхность корней и корневищ гладкая или слегка продольно-морщинистая; излом корневищ неровный, у корней более ровный; цвет темно-бурый, почти черный, на изломе желтоватый или буровато-желтый; запах отсутствует.

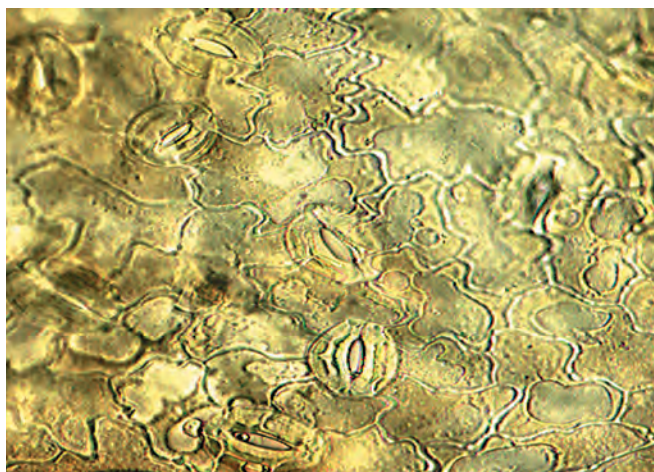
Микроскопический анализ сырья Кровохлебки проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI издания «Техника микроскопического анализа лекарственного растительного сырья». Определение микродиагностических признаков и их проявляемости в пробах порошков сырья проводили, отбирая 25–30 однородных по внешнему виду частиц. Из них готовили препараты, которые рассматривали под микроскопом и сравнивали с описанием в соответствующей нормативной документации.

В результате установили наличие следующих микродиагностических признаков в траве Кровохлебки лекарственной (рис. 1–5):

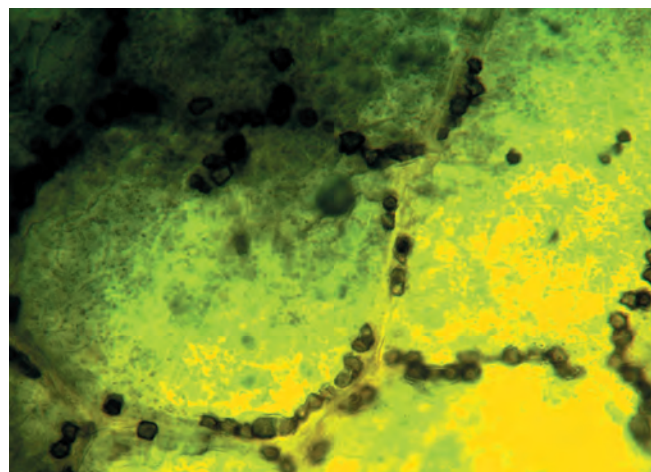


**РИС. 1.** Клетки нижнего эпидермиса листа кровохлебки извилистостенные, утолщенные, устьица аномоцитного типа





**РИС. 2.** Клетки верхнего эпидермиса листа кровохлебки слабоизвилистые, многочисленные, устьица аномоцитного типа



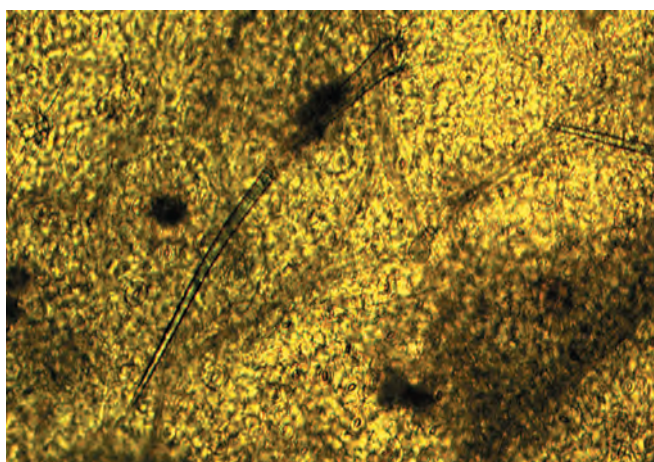
**РИС. 3.** Друсы оксалата кальция по жилкам листа Кровохлебки

Для проведения микроскопического анализа корневищ с корнями Кровохлебки лекарственной их предварительно замачивали в спирто-глицериновой смеси и выдерживали для размягчения. Затем делали тонкие срезы, окрашивали их раствором флороглюцина с концентрированной соляной кислотой для окрашивания на механических элементах тканей корней. В результате установили наличие следующих микродиагностических признаков (рис. 6–13).

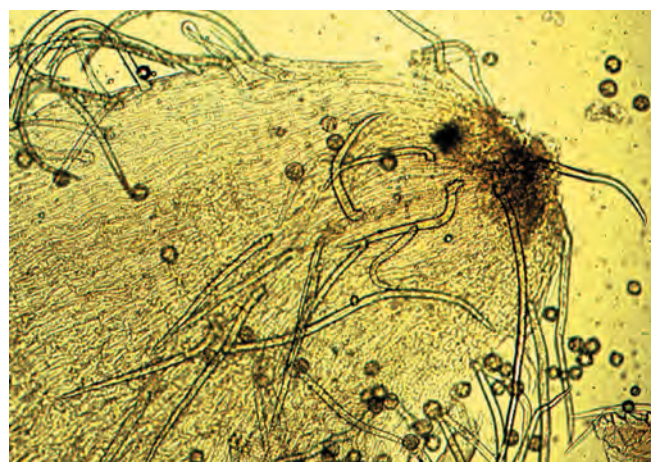
Корневище Кровохлебки лекарственной: снаружи корневище покрыто 4–5 рядами

клеток, образующих пробку; первичная кора; сплошное камбиальное кольцо из 2–5 рядов клеток; мощные радиальные лучи – около 40; механические клетки в ксилеме напоминают годовичные кольца и располагаются в 2–4 слоя; сердцевина хорошо выражена и представлена крупными паренхимными клетками (рис. 6–8).

Корни Кровохлебки лекарственной вторичного строения: пробка, первичная кора, центральный цилиндр; в центральном осевом цилиндре формируется камбий; под перидермой располагается вторичная флоэма



**РИС. 4.** Волоски простые многоклеточные, головчатые, друзы оксалата кальция

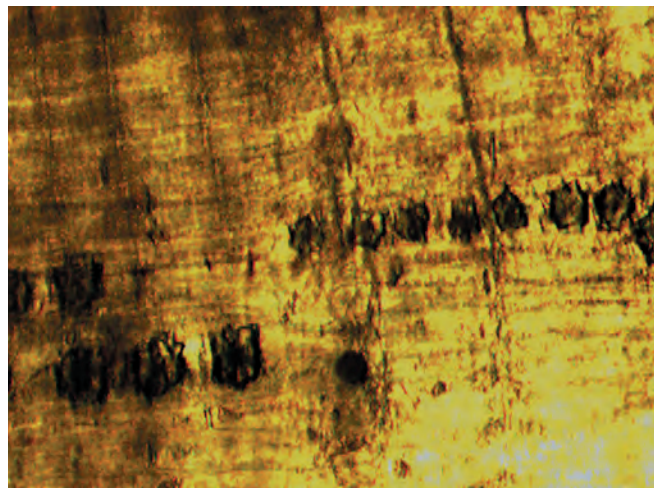


**РИС. 5.** Фрагмент цветка Кровохлебки с многочисленными простыми волосками и железками





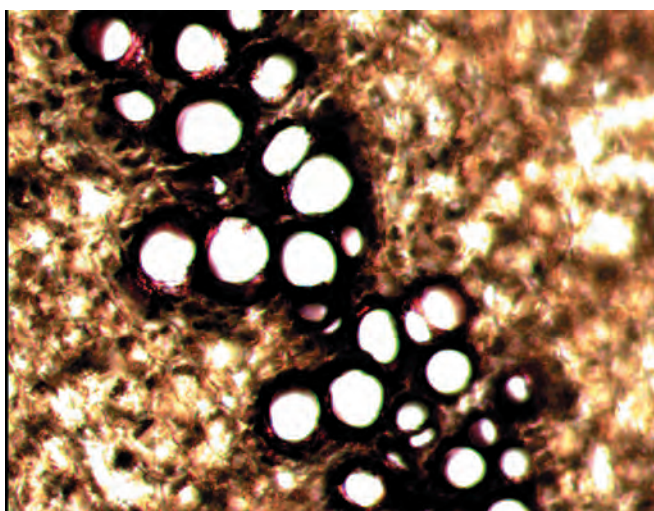
**РИС. 6.** Корневище Кровохлебки: перидерма, кора, сердцевидные лучи, центральный цилиндр, сердцевина



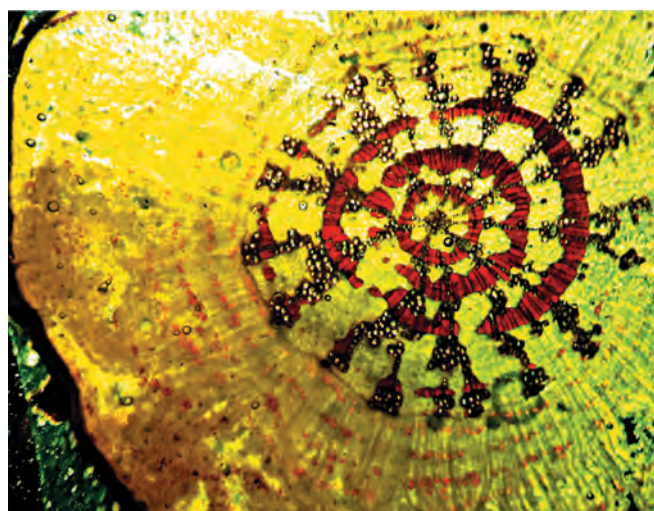
**РИС. 7.** Фрагмент корневища Кровохлебки с друзами оксалата кальция и крахмальными зёрнами

с группами ситовидных трубок (по 3–4) в мощной лубяной паренхиме; радиальные ряды паренхимы изгибаются под перидермой и образуют межклетники; камбиальное кольцо неровное, но хорошо выраженное, состоит из 2–5 слоев клеток; ксилема также сильно паренхиматизирована; сосуды образуют небольшие группы, в которых иногда можно проследить заложение сосудов по годам

вегетации; в корне формируются мощные вторичные радиальные лучи; вся паренхима корня содержит много крахмальных зерен, а друзы появляются лишь с переходом особей в имматурное состояние; в центре корня располагаются сосуды первичной ксилемы; в центре корня иногда встречаются участки опробковевших тканей – происходит отмирание клеток, и в них увеличивается число

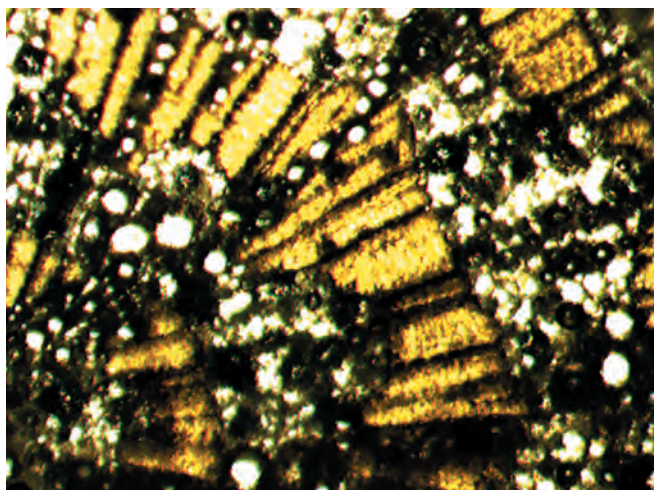


**РИС. 8.** Фрагмент корневища Кровохлебки с элементами ксилемы и флоэмы, располагающихся кольцом, ксилема представлена группами сосудов по 3–10 клеток и многочисленными клетками древесной паренхимы

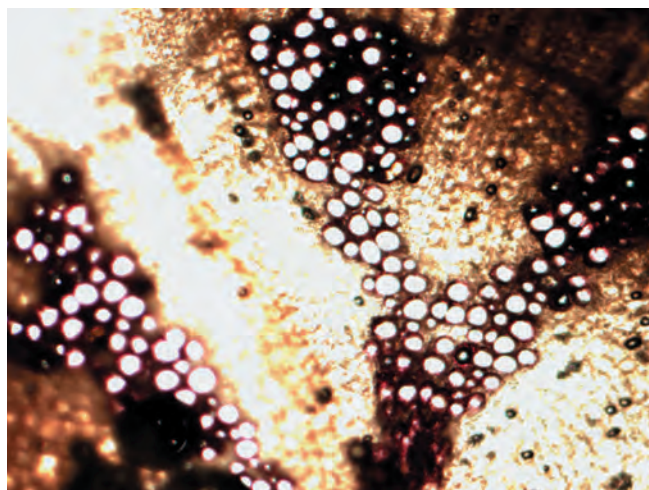


**РИС. 9.** Корень Кровохлебки вторичного строения: пробка, первичная кора, центральный цилиндр, сердцевидные лучи, камбий, элементы первичной, вторичной флоэмы и ксилемы





**РИС. 10.** Фрагмент корня Кровохлебки: элементы вторичной флоэмы и ксилемы, заложенные по годам вегетации, радиальные лучи



**РИС. 11.** Фрагмент корня Кровохлебки: сосуды ксилемы, вторичная флоэма, камбиальное кольцо, крахмальные зерна

друз; возрастные изменения в корне сводятся к увеличению толщины перидермы, вторичных флоэмы и ксилемы (рис. 9–13).

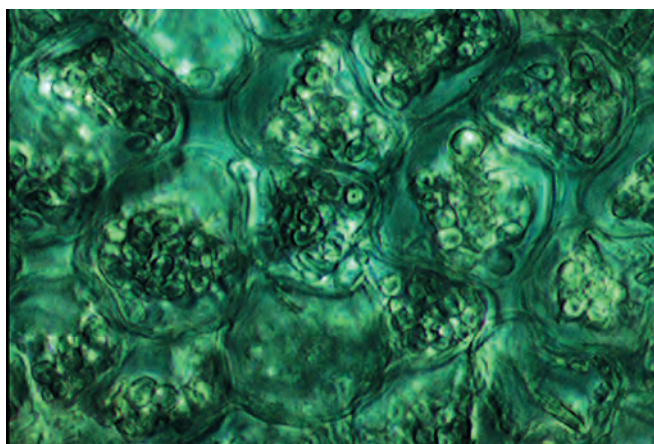
### ВЫВОДЫ

1. В результате проведения макроскопического анализа сырья Кровохлебки лекарственной выявлены характерные внешние признаки, позволяющие идентифицировать сырье: для травы – это морфологические особенности стеблей, листьев, цветков и соцветий, их окраска, запах; а для корневищ и

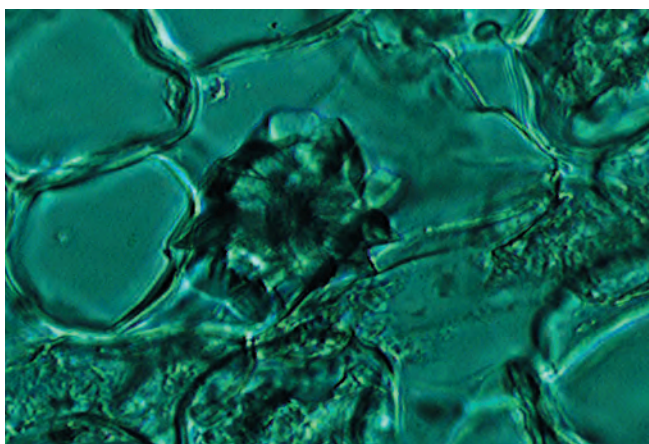
корней – особенности и окраска наружной пробки, характер и окраска излома.

2. Изучены и выявлены характерные диагностически значимые микроскопические признаки травы, корневищ и корней Кровохлебки лекарственной, необходимые для определения подлинности сырья.

3. Установлено, что у корневища Кровохлебки хорошо выражена сердцевина, представленная крупными паренхимными клетками; снаружи корневище покрыто 4–5 рядами клеток, образующих пробку; выражена первичная кора; сплошное камбиальное кольцо из 2–5 рядов клеток; мощные радиальные



**РИС. 12.** Фрагмент корня Кровохлебки: крахмальные зерна



**РИС. 13.** Фрагмент корня Кровохлебки: друзы оксалата кальция



лучи; механические клетки в ксилеме напминают годовичные кольца. Корни Кровохлебки имеют вторичное строение: выражены пробка, первичная кора, центральный цилиндр; в центральном цилиндре формируется камбий; под перидермой располагается вторичная флоэма с группами ситовидных трубок в мощной лубяной паренхиме; имеются межклетники; камбиальное кольцо неровное, но хорошо выраженное; ксилема сильно паренхиматизирована; мощные вторичные радиальные лучи; много крахмальных зерен; в центре корня располагаются сосуды первичной ксилемы.

4. Для травы Кровохлебки характерно наличие извилистостенных, утолщенных клеток нижнего эпидермиса листа, а клетки верхнего эпидермиса слабоизвилистые, многочисленные; устьица аномоцитного типа; друзы оксалата кальция располагаются преимущественно по жилкам листа; волоски простые

многоклеточные, головчатые; в цветках наличие многочисленных простых волосков, железок, присутствуют друзы оксалата кальция.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Государственная фармакопея СССР XI издание: Вып. 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Кучеров Е.В. Лекарственные растения Башкирии: их использование и охрана / Е.В. Кучеров, Д.Н. Лазарева, В.К. Десяткин. – Уфа: Башкирское книжное издательство, 1989. – 272 с.
3. Самылина И.А., Аносова О.Г. / Фармакогнозия. Атлас. Том 1. Общая часть. Термины и техника микроскопического анализа в фармакогнозии: Учебное пособие. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 192 с.

---



---

## THE STUDY MORFOLOGO-ANATOMICAL SIGNS RHIZOMATE ET RADICES AND HERBA SANGUISORBA OFFICINALIS

**A.R. Kazeeva, K.A. Pupykina**

*Bashkir State Medical University, Ufa*

*In article results are presented of the study morfologo-anatomical sign rhizomate at radices and herba Sanguisorba officinalis L. with use the methods macroscopic and microscopic analysis. There were revealed diagnostic significant signs, allowing identify the raw material.*

**Keywords:** Sanguisorba officinalis L., rhizomate at radices, herba, morfologo-anatomical signs.

УДК 615.322:616-001.18

## КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СБОРЕ ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

**А.А. Шацких**, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [aimesedo@mail.ru](mailto:aimesedo@mail.ru)

*Подробно описаны методы анализа сбора, применяемого для профилактики и комплексного лечения холодовой травмы, получаемого на основе трав зверобоя, горца птичьего, душицы, корней солодки, листьев березы, плодов шиповника и цветков календулы, использованные для идентификации и оценки количественного содержания суммы флавоноидов. Для качественной оценки содержания фенольных соединений применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), для определения содержания в сырье флавоноидов – метод спектрофотометрии. Согласно полученным результатам содержание суммы флавоноидов должно быть не менее 2,6%.*

**Ключевые слова:** сбор, фригопротекторы, высокоэффективная хроматография, спектрофотометрия, количественное определение флавоноидов, рутин

Современные лекарственные препараты, в том числе гормональные, используемые в стандартных схемах лечения холодовой травмы, обладают выраженными побочными эффектами и имеют целый ряд противопоказаний к применению [1,2,3]. Стоимость их гораздо выше препаратов растительного происхождения. В ассортименте отечественных лекарственных средств (ЛС)

растительных препаратов составляет 25–30%, из них около 40 сборов, разрешенных к медицинскому применению в РФ. В России в арсенале фригопротекторов отсутствуют ЛС растительного происхождения, поэтому разработка и исследование эффективных и безопасных многокомпонентных сборов, обеспечивающих комплексное фармакологическое воздействие на все звенья патологического процесса при холодовой травме, является актуальной задачей фармацевтических исследований. Сбор фригопротекторного действия является многокомпонентной растительной композицией, содержащей 7 видов сырья: травы зверобоя, горца птичьего, душицы, корни солодки, листья березы, плоды шиповника и цветки календулы. Состав сбора защищен патентом [4]. Исходный состав лекарственного растительного сырья данного сбора выбран на основе анализа опыта традиционной медицины России и результатов собственных исследований (фармакологического скрининга и фитохимического изучения) с учетом данных по действию каждого компонента композиции на организм. Предложенная в составе сбора композиция из вышеперечисленных 7 растений содержит различные группы биологически активных веществ. Рациональность взятых соотношений ингредиентов в предложенной композиции была подтверждена доклиническими исследованиями [5–8], которые позволили установить наличие целого ряда видов

действия, обеспечивающих фригопротекторный эффект.

**Цель работы:** идентификация фенольных соединений, содержащихся в сборе фригопротекторного действия, а также разработка методики их количественного определения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование флавоноидов, входящих в состав сбора, проводилось с применением в качестве неподвижной фазы хроматографических пластин Kieselgel 40 F254 (Merck, Darmstadt, Germany) размерами 20 × 20 см, в качестве подвижной фазы – смеси растворителей «этилацетат – уксусная кислота – вода» в соотношении 25 : 5 : 5.

В качестве исследуемого раствора использовали водно-спиртовое извлечение из сбора, полученное по следующей методике: 2,0 г исследуемого образца помещали в колбу объемом 50 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 50%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. при периодическом перемешивании с момента закипания смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл через бумажный фильтр, и объем доводили растворителем до метки.

В качестве растворов сравнения использовали 1% спиртовые растворы стандартных образцов рутина, кемпферола, гиперозида, лютеолин-7-гликозида, кверцетина, ликуразида. Около 0,05 г (точная навеска) СО рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-гликозида, гиперозида помещали в мерные колбы объемом 100 мл, прибавляли по 50 мл спирта этилового 70%, перемешивали до растворения и доводили до метки тем же растворителем.

На линию старта хроматографической пластины наносили по 5 мкл исследуемого

раствора в виде полосы и стандартных образцов в виде точек, высушивали на воздухе до полного улетучивания растворителей. Пластины с нанесенными пробами помещали в камеру для хроматографирования и хроматографировали восходящим способом, длина пробега растворителей 15 см. Хроматограмму высушивали при комнатной температуре в вытяжном шкафу до полного улетучивания растворителей, опрыскивали 5% раствором алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100–105°C в течение 3 мин. На хроматограмме в исследуемом растворе обнаружено 11 зон адсорбции, окрашенных в желто-коричневый цвет, из них 6 отнесено к флавоноидам: желтоватая с  $R_f \approx 0,25$  (ликуразид); желто-коричневая с  $R_f \approx 0,30$  (рутин); желтая с  $R_f \approx 0,35$  (гиперозид); коричневая с  $R_f \approx 0,48$  (лютеолин-7-гликозид); желтоватая с  $R_f \approx 0,96$  (кемпферол); желто-коричневая с  $R_f \approx 0,98$  (кверцетин); не идентифицировано 5 зон – с  $R_f \approx 0,10; 0,22; 0,38; 0,44; 0,65$ .

Таким образом, проведенные исследования спирто-водных извлечений из сбора методом ТСХ показали, что состав исследуемого образца характеризуется наличием флавоноидных веществ, идентичных ликуразиду, рутину, гиперозиду, лютеолин-7-гликозиду, кемпферолу и кверцетину.

Изучение качественного состава фенольных соединений проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Gilston, модель 305 (Франция), с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Мультихром» для Windows. В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка Kromasil C18 размерами 4,6 × 250 мм, размер частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали метанол, вода и кислота фосфорная концентрированная в соотношении 400 : 600 : 5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента



0,8 мл/мин. Продолжительность анализа 60 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора Gilston UV/VIS 151 при длине волны 254 нм.

Для исследования сырье сбора измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (по ГОСТ 214-83). Извлечения готовили с использованием двух растворителей – воды и спирта этилового 70%, что позволяет максимально извлекать БАВ фенольной природы.

*Для водных извлечений:* около 6,0 г сбора помещали в колбу вместимостью 150 мл, прибавляли по 70 мл воды очищенной, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч с момента закипания смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 100 мл и доводили водой очищенной до метки (исследуемый раствор 1).

*Для водно-спиртовых извлечений:* около 10,0 г сбора помещали в колбу вместимостью 150 мл, прибавляли по 70 мл спирта этилового 70%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч с момента закипания смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 100 мл и доводили спиртом этиловым 70% до метки (исследуемый раствор 2).

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в 70% спирте этиловом: рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-гликозида, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, гиперозида, геспередина, апигенина, кемпферола, феруловой кислоты, цикориевой кислоты, умбеллиферона, дигидрокумарина, скополетина, эскулетина, кумарина, дикумарина, дигидрокверцетина, катехина, эпикатехина, ликуразида и глицирризиновой кислоты, помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляли по 50 мл спирта этилового 70%, перемешивали

до растворения и доводили до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 70%, перемешивали и доводили тем же растворителем до метки. По 50 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали по вышеприведенной методике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных исследований с использованием растворов СО по временам удерживания идентифицированы в водном извлечении из сбора: таннин, эпикатехингаллат, глицирризиновая кислота; флавоноиды свободные и гликозидированные – ликуразид, лютеолин-7-гликозид, рутин, гиперозид; фенолкарбоновые кислоты – хлорогеновая, неохлорогеновая, кофейная. Преобладают по содержанию лютеолин-7-гликозид (17,6%) и рутин (27,6%). Суммарное содержание флавоноидов, определенное методом нормализации площадей пиков, составляет более 69%, танина – 16,08% от суммы полифенольных соединений (табл. 1).

Идентифицированы в водно-спиртовом извлечении из сбора: танин, катехин, цикориевая кислота и рутин. Содержание флавоноидов, определенное методом нормализации площадей пиков, составляет: рутина более 30%, катехина более 23% от суммы полифенольных соединений.

Количественное определение флавоноидов проводили адаптированной методикой, основанной на взаимодействии суммы флавоноидов в пересчете на рутин со спиртовым раствором алюминия хлорида и последующем дифференциальном спектрофотометрировании полученного окрашенного комплекса [9–13]. Применение дифференциальной спектрофотометрии позволяет проводить

Таблица 1

**ВЕЩЕСТВА ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ, ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ В СБОРЕ ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОДОМ ВЭЖХ (ВОДНОЕ ИЗВЛЕЧЕНИЕ)**

№	Соединение	Время удерживания, мин.	Площадь пика, мВ*сек	Содержание, % (метод нормализации)
1	Таннин	3,034	14129,39	16,08
2	Не идентифицировано	4,068	7646,98	8,66
3	Эпикатехингаллат	4,747	1563,02	1,77
4	Не идентифицировано	4,940	3529,17	4,00
3	Хлорогеновая кислота	5,530	1794,07	2,03
4	Кофейная кислота	7,288	1631,91	1,85
5	Неохлорогеновая к-та	7,684	6835,26	5,17
6	Ликуразид	9,480	6468,62	7,33
7	Не идентифицировано	13,73	1792,62	2,03
8	Лютеолин-7-глик.	16,360	15529,89	17,59
9	Рутин	20,430	24327,32	27,55
10	Гиперозид	21,610	3083,34	3,49
11	Глицирризиновая к-та	24,430	1125,41	1,27
12	Не идентифицировано	25,74	3475,08	3,94
13	Не идентифицировано	42,79	222,90	0,25

количественное определение суммы флавоноидов непосредственно в водно-спиртовом извлечении из сбора, поскольку при этом исключается влияние сопутствующих окрашенных веществ (хлорофиллы, каротиноиды, производные антрацена и др.) [9].

Около 2,5 г (точная навеска) сбора, измельченного до размера частиц 1 мм, помещали в колбу вместимостью 200 мл, прибавляли мерной пипеткой 25 мл 40% этилового спирта, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. Горячее извлечение перемешивали и фильтровали через фильтр «Красная лента», избегая попадания сырья

на фильтр, в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию повторяли еще раз в тех же условиях. Горячее извлечение перемешивали и фильтровали в ту же мерную колбу, охлаждали до комнатной температуры и объем доводили растворителем до метки (раствор А). В качестве раствора сравнения использовали следующий раствор: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл раствора А, 0,1 мл кислоты уксусной разведенной и доводили 95% спиртом этиловым до метки (раствор должен быть свежеприготовленным). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл раствора А, прибавляли 2 мл 3% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и доводили объем тем же спиртом до метки,

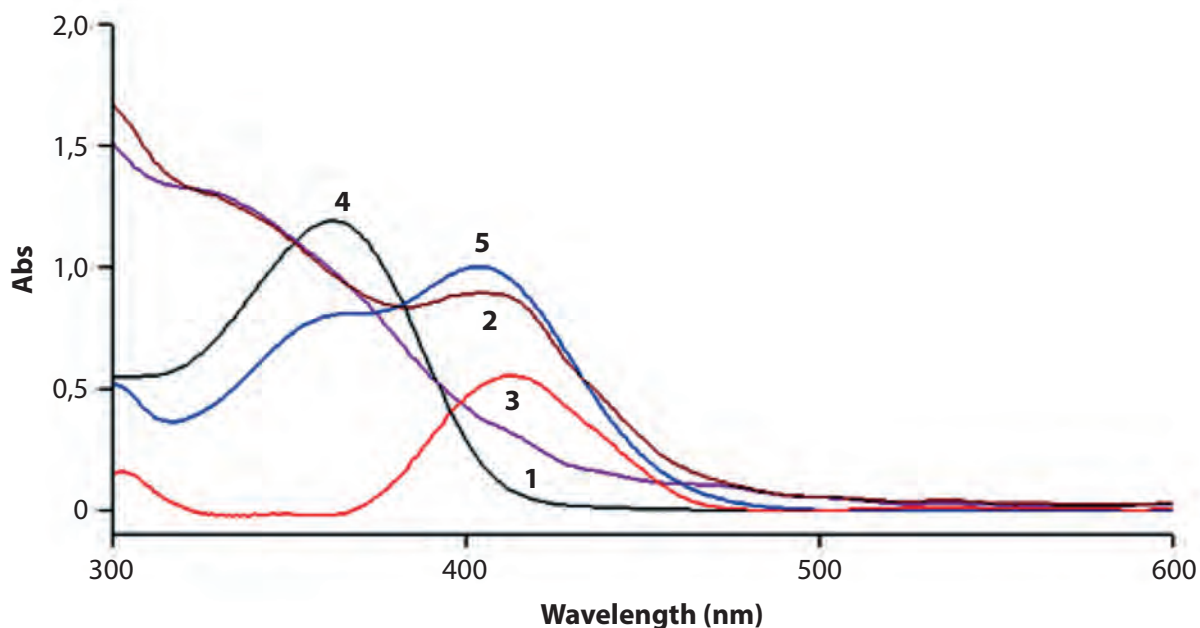


РИС. 1. Спектры спиртовых извлечений:

**1** – спектр спиртового извлечения из сбора; **2** – спектр спиртового извлечения из сбора с добавлением 2% спиртового раствора алюминия хлорида; **3** – спектр комплексов рутина и алюминия хлорида в спиртовых извлечениях сбора; **4** – спектр спиртового раствора СО рутина; **5** – спектр спиртового раствора СО рутина с добавлением алюминия хлорида.

По оси абсцисс – длина волны, нм; по оси ординат – оптическая плотность, ед.

перемешивали, через 40 мин. измеряли оптическую плотность раствора на саморегистрирующем спектрофотометре Gelios в области максимума при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя жидкости 10 мм. Параллельно в указанных выше условиях измеряли оптическую плотность 0,05% РСО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Проводили подбор оптимальных условий извлечения суммы флавоноидов из сбора: степень измельчения сырья 1 мм, экстрагент – этиловый спирт 40%, двукратная экстракция по 30 мин. каждая при нагревании на кипящей водяной бане, соотношение «сырье: экстрагент» 1 : 20. Подобраны концентрация и объем (2 мл) алюминия хлорида.

Для уточнения аналитической длины волны были сняты спектры поглощения комплекса спиртового извлечения из сбора и раствора СО рутина. Установлено, что при длине волны  $410 \pm 5$  нм максимумы поглощений извлечения

из сбора РСО рутина со спиртовым раствором алюминия хлорида совпадают (рис. 1). Таким образом, длина волны  $410 \pm 5$  нм является аналитической для количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на рутин.

Содержание суммы флавоноидов (X) в процентах в пересчете на рутин вычисляли по формуле:

$$X (\%) = \frac{D \times m_0 \times 1 \times 50 \times 25 \times 100,}{D_0 \times 100 \times 25 \times m \times 1 \times (100 - W)} \times 100\%,$$

где  $D$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $D_0$  – оптическая плотность раствора СО рутина;  $m$  – масса навески сбора, г;  $m_0$  – масса навески СО рутина, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании сбора, %.

Результаты проведенных испытаний приведены в табл. 2 и 3.



Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В СБОРЕ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА РУТИН**

Масса сбора, г	Найдено флавоноидов, %
2,5245	2,82
2,5163	2,95
2,5089	2,94
2,5054	2,92
2,5017	3,21
2,5054	2,99

Для проверки воспроизводимости методики были рассчитаны ее метрологические характеристики. Определение суммы флавоноидов проводили в одном лабораторном образце сбора в 7 независимых повторностях. Метрологические характеристики методики представлены в табл. 3.

Согласно проведенным исследованиям в сборе количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин колеблется от 2,82% до 3,21%. Кроме того, относительная ошибка при проведении анализа в трех повторностях не превышает  $\pm 1,15\%$ , поэтому в методике рекомендуется проводить анализ в трех повторностях. В проекте фармакопейной статьи (ФС) предложено установить норму содержания суммы флавоноидов в сборе – не менее 2,6%.

Достоверность предложенной методики определения суммарного содержания флавоноидов подтверждена опытами с добавками рутина. Результаты опытов представлены в табл. 4.

Относительная ошибка опытов с добавками при проведении анализа в трех повторностях находится в пределах ошибки единичного определения предложенной методики, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки методики. Содержание суммы

Таблица 3

**МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В СБОРЕ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА РУТИН**

	n	f	P (%)	$\bar{x}$	S	t (p, f)	$\Delta X$	X (%)	$\bar{E}$ (%)
Сбор №1	7	6	95	2,95	0,0316	2,45	0,077	$\pm 2,6$	1,15

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ С ДОБАВКАМИ РСО РУТИНА**

Взято суммы флавоноидов, мг	Добавлено рутина, мг	Сумма флавоноидов, мг		Ошибка	
		должно быть	определено	абсолютная, мг	относительная, %
1,4600	0,3750	1,8350	1,8240	-0,011	-0,60
	0,7500	2,2100	2,2330	+0,023	+1,04
	0,1250	2,5850	2,5380	-0,047	-1,81
	1,5000	2,9600	2,9930	+0,033	+1,115

флавоноидов в сборе в пересчете на рутин-стандарт должно составлять не менее 2,6%.

## ВЫВОДЫ

1. Проведена качественная оценка и идентификация фенольных соединений в фриго-протекторном сборе, обнаружены флавоноиды, оксикоричные кислоты, витамины.

2. С использованием метода спектрофотометрии была апробирована методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в сборе, предложенном к применению для профилактики и лечения холодовой травмы, основанная на реакции комплексообразования суммы флавоноидов со спиртовым раствором алюминия хлорида. Относительная ошибка единичного определения с 95% доверительной вероятностью составляет  $\pm 2,6\%$ , что свидетельствует о воспроизводимости методики. Отсутствие систематической ошибки методики подтверждено опытами с добавками РСО рутин.

3. Предложена норма содержания суммы флавоноидов в сборе – не менее 2,6%. Методика количественного определения суммы флавоноидов и норма их содержания включены в проект ФС на сбор.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алхазова Р.Т., Ураков А.Л., Перцева Н.А. Влияние вазоактивных и анестезирующих лекарственных средств на процессы развития холодового спазма и холодовой гипертермии кровеносных сосудов // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов.* – Вып. 59. – Пятигорск, 2004. – С. 242–243.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.:

*Новая волна.* Издатель Умеренков, 2012. – 1216 с.

3. Сатыбалдыев В.М., Глянцев С.П. Лечебная тактика у больных с отморожениями конечностей на Европейском Севере России // *Анналы хирургии.* – № 6. – 2002. – С. 71–73.
4. *Средство из растительного сырья для профилактики и лечения отморожений:* А.с. 2326684 РФ: заявители – Н.А. Назаренко Н.А., Киселева Т.Л., Алиева А.А., Назаренко М.Ю.; патентообладатель – СГМУ (г. Архангельск), заявл. 26.10.06.; опубл. 20.06.08.
5. Алиева А.А., Назаренко М.Ю., Киселева Т.Л., Назаренко Н.А. Влияние лекарственных растительных сборов на биохимические показатели крови крыс при острой холодовой травме // *Экология человека.* – 2006. – № 8. – С. 39–43.
6. Алиева А.А., Назаренко М.Ю., Киселева Т.Л., Назаренко Н.А. Сравнительное изучение влияния дексаметазона и фитосборов на гематологические показатели крови крыс при острой холодовой травме // *I Российский фитотерапевтический съезд. Сборник научных трудов (г. Москва, 14–16 марта 2008 г.).* – М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, 2008. – С. 164–169.
7. Алиева А.А., Назаренко Н.А., Киселева Т.Л., Назаренко М.Ю. Сравнительное изучение влияния дексаметазона и лекарственного сбора на уровень мочевины крови крыс при холодовой травме // *Экология человека.* – 2007. – № 5. – С. 43–46.
8. Алиева А.А., Пащенко В.П., Киселева Т.Л., Назаренко Н.А. Изучение влияния фитосборов на рост клеточной культуры почек мыши // *I Российский фитотерапевтический съезд. Сборник научных трудов (г. Москва, 14–16 марта 2008 г.).* – М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных

- методов диагностики и лечения Росздрава, 2008. – С. 162–164.
9. Беликов В.В., Точкова Т.В., Шатунова Л.В., Колесник Н.Т., Баяндина И.И. Количественное определение основных действующих веществ у видов *Nyctaginia L.* // Растительные ресурсы. – 1990. – Т. 26. – Вып. 4. – С. 571–578.
  10. Беликов В.В. Применение ВЭЖХ в анализе флавоноидных препаратов // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. – М., 1991. – Т. 2, 4.2. – С. 14–15.
  11. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
  12. Куркин В.А., Артамонова Е.С. Определение флавоноидов в траве чистотела большого // Фармация. – 2007. – № 5. – С. 10-12.
  13. Попов Д.М., Пащинская Е.В., Коваленко Л.И. Контроль качества сырья и препаратов пустырника спектрофотометрическим методом // Фармация. – 1992. – № 4. – С. 27–31.
  14. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Вопросы стандартизации сырья и препаратов зверобоя // Фармация. – 2007. – № 4. – С. 12–14.

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE EVALUATION OF PHENOLIC COMPOUNDS CONTAINED IN THE COLLECTION WITH FRIGO PROTECTIVE EFFECT

**A.A. Shatskikh**

*Russia Research and Development Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, aimesedo@mail.ru.*

*The article describes in detail the methods of analysis used for the collection of comprehensive prevention and treatment of cold injury received on the basis of grass St. John's wort, Knotweed, oregano, licorice root, birch leaves, rose hips and calendula flowers, used to identify and assess the quantitative content of total flavonoids. For the qualitative assessment of the content of phenolic compounds used method of high-performance liquid chromatography to determine the content of flavonoids in the raw materials - spectrophotometry. According to the results, total flavonoid content should be no less than 2,6%.*

**Keywords:** species, frigo protective effect, high-performance liquid chromatography, spectrophotometry, assay of flavonoids, rutin

УДК 615:322:547.56:577.114

## ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПОЛИСАХАРИДЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ VIOLA MIRABILIS L.

**А.А. Маркарян**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармациологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва

**Р.А. Бубенчиков**, доктор фарм. наук, ассистент кафедры фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

**А.О. Квасова**, студентка фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

Приведены результаты исследования фенольных соединений и полисахаридов надземной части *Viola mirabilis* L. методами бумажной хроматографии, тонкослойной хроматографии и ВЭЖХ. Указанными методами идентифицировано 14 веществ фенольной природы, которые в основном представлены флавоноидами, кумаринами, фенолкарбоновыми кислотами; 12 из них в данном растении идентифицированы впервые. Среди углеводного комплекса надземной части *Viola mirabilis* L. изучены водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества; установлен их моносахаридный состав. Полисахаридный состав травы Фиалки удивительной выделен и исследован впервые.

**Ключевые слова:** надземная часть Фиалки удивительной, фенольные соединения, полисахариды

Растения рода Фиалка во флоре Центрального Черноземья представлены 20 видами [1,2]. Из них наибольшее распространение имеют Фиалка полевая, Фиалка собачья, Фиалка опушенная, Фиалка удивительная [2].

Химический состав их изучен недостаточно, в той или иной степени из перечисленных видов он был изучен только у Фиалки полевой [3].

В связи с этим изучение состава биологически активных веществ видов, широко распространенных на территории Центрального Черноземья, является актуальным, тем более что фенольные соединения у растений рода Фиалка обладают противовоспалительной активностью, а полисахариды – еще и отхаркивающей.

**Целью работы** было изучение фенольного и полисахаридного состава Фиалки удивительной.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объектом исследования** служила воздушно-сухая измельченная надземная часть Фиалки удивительной, заготовленная в 2014–2015 гг. в Курской области (окр. г. Курска, ур. Знаменская роща; заповедник «Стрелецкая степь») в период массового цветения растений.

Для выделения полифенольных соединений воздушно-сухое сырье Фиалки удивительной измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. 100 г сырья экстрагировали 70% спиртом этиловым при соотношении «сырье-экстрагент» (1 : 5) путем нагревания на кипящей водяной бане в колбе с обратным холодильником до



полного истощения сырья. Объединенные извлечения упаривали под вакуумом до водного остатка, охлаждали, фильтровали (для отделения хлорофилла и смол). Фильтрат использовали для последовательной жидкостной экстракции органическими растворителями: хлороформом, этилацетатом, бутанолом. Водный остаток спирто-водного извлечения обрабатывали 7–8 раз в делительной воронке равным объемом хлороформа. Объединенные хлороформные извлечения упаривали (хлороформная фракция). Водные остатки после экстракции хлороформом нагревали на водяной бане для удаления хлороформа, охлаждали и обрабатывали этилацетатом. Аналогично получали этилацетатную и бутанольную фракции.

Фенольные соединения исследовали в хлороформной, этилацетатной, бутанольной фракциях, а также в водном остатке с помощью качественных реакций и хроматографических методов [4].

Обнаружение кумаринов проводили в хлороформной фракции спирто-водного извлечения методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil с использованием в качестве подвижной фазы системы растворителей «бензол-хлороформ» (1 : 1). Хроматограммы просматривали в УФ-свете до и после обработки их специфическими реактивами (пары аммиака, 10% раствор калия гидроксида в спирте этиловом) [4,5].

Для обнаружения фенолкарбоновых кислот использовали этилацетатную фракцию. Определение проводили путем хроматографирования на бумаге восходящим способом в 2% растворе кислоты уксусной. Хроматограммы обрабатывали специфическими реактивами: парами аммиака, 1% спиртовым раствором хлорида окисного железа, диазотированным *n*-нитроанилином [6].

Наличие флавоноидов определяли в этилацетатной фракции и водном остатке спирто-водного извлечения из травы Фиалки удивительной с помощью характерных качественных

реакций (цианидиновой пробы и цианидиновой пробы по Брианту, с 2% раствором алюминия хлорида, с 10% раствором натрия гидроксида) [7].

Также нами была использована хроматография на бумаге в системах растворителей: 15% раствор кислоты уксусной, бензол-этилацетат-уксусная кислота (50 : 50 : 1) с использованием для проявления специфических реактивов (пары аммиака, 10% раствор натрия гидроксида в спирте этиловом, 2% раствор циркония хлорокси в спирте метиловом) [8]. Хроматограммы просматривали в УФ-свете до и после обработки хромогенными реактивами.

Для детального изучения компонентного состава фенольных соединений надземной части Фиалки удивительной применяли метод ВЭЖХ. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы GILSTON (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «МультиХром» для Windows. В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размерами 4,6 × 250 мм PLATINUM EPS C 18 100 А. В качестве подвижной фазы использовали смесь «ацетонитрил – вода – концентрированная фосфорная кислота» в соотношении 400 : 600 : 5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа 109,22 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора при длине волны 254 нм.

Для исследования надземную часть Фиалки удивительной измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по ГОСТ 214-83. 10,0 г сырья помещали в колбу объемом 250 мл, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спирто-водной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный

фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый раствор). Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения флавоноидных соединений, кумаринов и фенолкарбоновых кислот в спирте метиловом. Объем вводимой пробы элюата и растворов сравнения – 1 мкл. Идентификацию проводили путем сопоставления времен удерживания компонентов смеси и растворов сравнения [8].

Из шрота, оставшегося после получения полифенольных соединений, выделяли полисахариды по фракциям: водорастворимые полисахаридные комплексы, затем пектиновые вещества.

Для получения водорастворимых полисахаридных комплексов (ВРПС) использовали воздушно-сухой шрот сырья после экстракции полифенольных соединений 70% спиртом этиловым [4]. 100 г воздушно-сухого шрота экстрагировали в 4 л горячей воды при нагревании до 95°C в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды при соотношении «сырье-экстрагент» 1 : 10. Растительный материал отделяли центрифугированием, а объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема. Полисахариды осаждали трехкратным (по отношению к извлечению) объемом 96% спирта этилового при комнатной температуре. Выпавшие плотные осадки отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, ацетоном, затем высушивали и взвешивали.

Из шрота, оставшегося после получения ВРПС, выделяли пектиновые вещества (ПВ). Экстракцию сырья проводили трехкратно смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (1 : 1) в соотношении 1 : 20 при 80–85°C в течение 2 часов. Объединенные экстракты концентрировали и осаждали пятикратным объемом 96% спирта этилового. Полученные осадки отфильтровывали, промывали спиртом этиловым, высушивали и взвешивали.

Для установления моносахаридного состава ВРПС, ПВ проводили их гидролиз кислотой серной (1 моль/л) [4].

Моносахариды определяли в гидролизатах методом хроматографии на бумаге в системах растворителей «н.бутанол – пиридин – вода» (6 : 4 : 3) и «этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода» (18 : 3 : 1 : 4) параллельно с достоверными образцами моносахаридов. Хроматограммы после высушивания на воздухе обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при 100–105°C; моносахариды проявлялись в виде красновато-коричневых пятен.

Определение количественного содержания сахаров в гидролизатах выделенных ВРПС и ПВ проводили денситометрически после хроматографии в тонком слое сорбента [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Положительные качественные реакции свидетельствуют о наличии флавоноидов в траве фиалки удивительной.

В результате хроматографического анализа в надземной части фиалки удивительной обнаружено 3 вещества с  $R_f$  0,42, 0,88, 0,92 (система растворителей: бензол-хлороформ (1 : 1)) в виде пятен с голубой флуоресценцией, отнесенные к соединениям кумариновой природы, 6 веществ с  $R_f$  около 0,32, 0,42, 0,48, 0,54, 0,60, 0,66 (система растворителей: 2% раствор кислоты уксусной) в виде пятен с голубой и голубовато-фиолетовой флуоресценцией в УФ-свете, были отнесены к фенолкарбоновым кислотам, 7 веществ с  $R_f$  около 0,10, 0,20, 0,50, 0,55, 0,60, 0,75, 0,79 (система растворителей: 15% раствор кислоты уксусной) в виде пятен с желтой и темной флуоресценцией, к флавоноидным соединениям.

С достоверными образцами среди кумаринов идентифицирован скополетин, среди фенолкарбоновых кислот: кофейная, феруловая,

хлорогеновая и эллаговая; среди флавоноидов – рутин. В траве фиалки удивительной методом ВЭЖХ было идентифицировано 14

веществ фенольной природы, которые в основном представлены флавоноидами, кумаринами и фенолкарбоновыми кислотами (таблица 1).

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ ФИАЛКИ УДИВИТЕЛЬНОЙ МЕТОДОМ ВЫСОКО ЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Наименование РСО	Время удерживания, мин	Количественное соотношение, %
Лютеолин	2,68	0,01
Не идентифицированное вещество	3,91	22,63
Феруловая кислота	4,61	17,66
Хлорогеновая кислота	5,06	5,64
Кофейная кислота	6,16	3,73
Не идентифицированное вещество	6,78	0,13
Не идентифицированное вещество	7,26	0,17
Не идентифицированное вещество	7,74	0,13
Витексин	8,30	0,80
Герниарин	9,44	1,50
Гиперозид	10,58	0,80
Гесперидин	11,56	2,62
Не идентифицированное вещество	12,42	0,31
Салициловая кислота	12,91	0,39
Не идентифицированное вещество	14,26	0,85
4-оксикумарин	15,49	11,24
Не идентифицированное вещество	17,20	1,99
Рутин	17,83	11,33
Коричная кислота	19,57	0,02

Наименование РСО	Время удерживания, мин	Количественное соотношение, %
Робинин	21,35	2,71
Не идентифицированное вещество	22,45	0,02
Не идентифицированное вещество	23,25	0,03
Не идентифицированное вещество	23,88	0,02
Не идентифицированное вещество	24,23	0,04
Не идентифицированное вещество	24,62	0,03
Скополетин	25,57	5,13
Эллаговая кислота	27,65	5,90
Не идентифицированное вещество	29,65	0,02
Не идентифицированное вещество	29,83	0,02
Не идентифицированное вещество	31,25	3,90
Не идентифицированное вещество	32,82	0,04
Не идентифицированное вещество	33,70	0,03
Не идентифицированное вещество	34,55	0,02
Кверцетин	35,03	0,12

Фенольные соединения по времени удерживания стандартных растворов были идентифицированы как лютеолин, феруловая кислота, витексин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, коричная кислота, салициловая кислота, герниарин, скополетин, рутин, гиперозид, эллаговая кислота, гесперидин, кверцетин. Методом внутренней нормализации определено, что среди кислот преобладают феруловая, хлорогеновая кислоты, среди флавоноидов – рутин, из кумаринов – скополетин.

В траве фиалки удивительной феруловая кислота, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, лютеолин, витексин, герниарин, гиперозид, гесперидин, рутин, коричная кислота, скополетин, эллаговая кислота идентифицированы впервые.

В результате проведенных исследований были выделены ВРПС, ПВ. Выход ВРПС составил 4,0%, ПВ – 13,0% от воздушно-сухого сырья (таблица 2).

ВРПС, выделенный из изучаемого растения, представляет собой аморфный порошок коричневого цвета; при растворении в воде образует опалесцирующий раствор (рН 1% водного раствора находится в пределах 5–6); растворяется также в водных растворах кислот и щелочей и не растворяется в органических растворителях. Полисахаридный комплекс дает положительные реакции осаждения со спиртом, ацетоном, реакцию с реактивом Фелинга после кислотного расщепления полисахаридов.

ПВ из исследуемого растения представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета, хорошо растворим в воде с образованием вязких растворов (рН 1% водного раствора находится в пределах 3–4). Водный раствор пектиновых веществ осаждается 1% раствором алюминия сульфата с образованием пектатов.

Методом хроматографии на бумаге параллельно с достоверными образцами сахаров в исследуемом ВРПС идентифицировали глюкозу, галактозу, арабинозу, рамнозу, глюкуроновую и галактуроновую кислоту. В выделенных ПВ преобладающей является галактуроновая кислота (86,23%), кроме того, в них обнаружены и нейтральные моносахариды – галактоза, арабиноза, рамноза (таблица 1).

## ВЫВОДЫ

1. Изучен компонентный состав фенольных соединений в траве Фиалки удивительной *Viola mirabilis* L. методами бумажной хроматографии, ТСХ и ВЭЖХ.

2. Методом ВЭЖХ идентифицировано 14 веществ фенольной природы, которые в основном представлены флавоноидами, кумаринами и фенолкарбоновыми кислотами. Фенольные соединения идентифицированы как: лютеолин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, феруловая кислота, герниарин, витексин, гиперозид, гесперидин, салициловая

Таблица 2

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ТРАВЫ *VIOLA MIRABILIS*

Полисахариды	Выход, % от воздушно-сухого сырья	Моносахаридный состав, % к полисахаридному комплексу						
		Глюкоза	Галактоза	Ксилоза	Арабиноза	Рамноза	Галактуроновая кислота	Глюкуроновая кислота
ВРПС	4,0	6,84	18,36	–	21,18	2,03	3,25	1,96
ПВ	13,0	2,31	1,73		1,05	0,69	86,23	–



кислота, коричная кислота, рутин, скополетин, эллаговая кислота, кверцетин.

3. В траве Фиалки удивительной лютеолин, хлорогеновая кислота, феруловая кислота, кофейная кислота, герниарин, гиперозид, гесперидин, скополетин, эллаговая кислота, коричная кислота, рутин, робинин, витексин идентифицированы впервые.

4. Установлено, что в траве Фиалки удивительной среди кислот преобладают феруловая и хлорогеновая кислоты, среди флавоноидов – рутин, из кумаринов – скополетин.

5. Выделены полисахаридные фракции из травы Фиалки удивительной: водорастворимый полисахаридный комплекс и пектиновые вещества; установлен их моносахаридный состав. Полисахариды из травы Фиалки удивительной выделены и исследованы впервые.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 600 с.

2. Камышев Н.С. Флора Центрального Черноземья и ее анализ. – Воронеж, 1978. – 116 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Раеoniaceae – Thymelaeaceae. – Л.: Наука, 1985. – 336 с.
4. Бубенчиков Р.А. Фармакогностическое изучение растений рода Фиалка и спектр их фармакологической активности: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2011. – 49 с.
5. Королев В.А. Фармакогностическое изучение представителей рода Донник: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 1996. – 26 с.
6. Бандюкова В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды // Химия природных Соединений, № 3, 1983. С. 263–273.
7. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and application / ed. M. Andersen, K.R. Markham. – Boca Raton; London; New York, 2006. – 1198 p.
8. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Фенольные соединения растений рода Тимьян флоры Центрального Черноземья // Материалы VIII Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». – М., 2012. С. 31–35.

## PHENOLIC COMPOUNDS AND POLYSACCHARIDES OF VIOLA MIRABILIS L. ABOVE-GROUND PART

**A.A. Markaryan<sup>1</sup>, R.A. Bubenchikov<sup>2</sup>, A.O. Kvasova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Kursk State Medical University, Kursk

*The article describes results of investigation of Viola mirabilis L. above-ground part. Phenolic compounds and polysaccharides by means of paper chromatography, TLC, HPLH. By means of these methods 14 phenolic substances have been revealed, mainly consisting of flavonoids, coumarins, phenolcarbolic acids. 12 substances were identified for the first time. Among the carbohydrate complex of Viola mirabilis L. above-ground part is studied water-soluble polysaccharides, pectins; besides their monosaccharide composition has been determined. Polysaccharides composition have been extracted and investigated from Viola mirabilis L. above-ground part for the first time.*

**Keywords:** Viola mirabilis L. above-ground part, phenolic compounds, polysaccharides

УДК 615.074: 535.243

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРИДОВ, БРОМИДОВ, НИТРАТОВ МЕТОДОМ ИОНОМЕТРИИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

**А.В. Никулин**, канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, зав. лабораторией физико-химических методов исследования Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**Г.С. Терещенко**, химик-эксперт лаборатории физико-химических методов исследования Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**О.Г. Потанина**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, директор Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, [microly@mail.ru](mailto:microly@mail.ru)

Предлагается методика определения хлоридов, бромидов и нитратов в лекарственном растительном сырье. В качестве метода определения был выбран современный, чувствительный, селективный и эффективный метод ионометрии. Оценены основные метрологические характеристики. Эффективность разработанной методики подтверждена анализом реальных образцов.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, хлориды, бромиды, нитраты, метод ионометрии, рН-метр-иономер «Эко-тест-120»

Лекарственные растения являются ценным природным источником биологически активных веществ, широко используются для получения различных фитопрепаратов (настоев, отваров, настоек, экстрактов и др.). Однако значительное ухудшение экологической обстановки диктует необходимость более тщательного изучения неорганических

компонентов, таких как анионы (хлоридов, бромидов, нитратов) в лекарственном растительном сырье. Подобные неорганические анионы могут накапливаться как остаточные удобрения, что особенно актуально для культивируемых видов лекарственных растений и дикорастущих, произрастающих вблизи сельскохозяйственных посевов; в значительных дозах могут проявлять неблагоприятное воздействие при использовании фитопрепаратов. В некоторых случаях данные неорганические компоненты могут проявлять фармакологическую активность (бромиды), что также необходимо учитывать при использовании лекарственного растительного сырья. В отечественной и зарубежных государственных фармакопеях не предусмотрено определение данной группы неорганических компонентов в лекарственном растительном сырье.

Для определения анионов используются различные инструментальные методы. Благодаря возможности одновременного определения нескольких анионов из небольшого объема анализируемых растворов наибольшее

распространение в настоящее время получила ионообменная хроматография, которую применяли, в частности, для анализа вод, соков [1–5]. Тем не менее этому методу присущ ряд недостатков: прямой анализ возможен только в объектах, не содержащих сложной матрицы (например, вода), имеются ограничения при анализе мутных сред без их предварительной тонкой фильтрации. Более того, использование в качестве элюентов буферных систем на основе смеси солей приводит к необходимости установки дополнительных предколонок, а образцы со сложной матрицей могут способствовать выходу из строя ионообменных колонок и кондуктометрических детекторов в результате загрязнения их органическими компонентами. Подобные недостатки ионообменной хроматографии часто диктуют необходимость разработки довольно сложных и трудоемких способов подготовки образцов к определению.

Другим современным фармакопейным инструментальным методом определения анионов в растворах является ионометрия [6]. Основными достоинствами этого метода являются: экспрессность, возможность прямого определения аналитов в мутных и окрашенных средах, содержащих большое количество составляющих, в том числе и органических, высокая чувствительность, сравнимая с методом ионообменной хроматографии. Все вышесказанное делает метод ионометрии чрезвычайно перспективным для определения хлоридов, бромидов и нитратов в водных извлечениях из лекарственного растительного сырья.

К настоящему времени число опубликованных работ, посвященных определению анионов в растительном сырье, ограничено. Имеются сведения по определению фторидов методом ионометрии [7,8].

**Целью** данной работы являлась разработка простой, чувствительной, эффективной методики определения хлоридов, бромидов

и нитратов в лекарственном растительном сырье следующих морфологических групп: плоды, листья, травы, цветки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализируемыми объектами в настоящей работе являлись промышленные образцы плодов Шиповника, листьев Шалфея, травы Пустырника, цветков Ромашки, травы Чистотела, травы Зверобоя, цветков Пижмы, травы Эрвы шерстистой, отвечающие требованиям нормативной документации.

Определение хлоридов, бромидов, нитратов в водных извлечениях проводили с помощью рН-метра-иономера «Экотест-120». В качестве ионоселективных использовали следующие электроды: «Эком-Cl», «Эком-Br», «Эком-NO<sub>3</sub>». В качестве электрода сравнения применяли хлорсеребряный электрод «ЭСр 10101». Фоновыми электролитами служили: 1М KNO<sub>3</sub> (для хлоридов и бромидов), 0,5М Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (для нитратов). К 45 мл водных извлечений лекарственного растительного сырья прибавляли 5 мл соответствующего фонового электролита. Концентрации определяемых компонентов определяли по калибровочным графикам. Водные извлечения получали следующим образом: к точно взвешенной навеске сырья прибавляли 200 мл воды дистиллированной с температурой 90°C и выдерживали 1 ч при комнатных условиях, фильтровали через фильтровальную бумагу типа «Белая лента». Навески образцов сырья представлены в табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения правильности разработанной методики проведено определение хлоридов, бромидов, нитратов в плодах Шиповника. Методом добавок установлено, что

Таблица 1

**НАВЕСКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ**

Образец	Навеска, г
Плоды Шиповника	4
Листья Шалфея	10
Трава Пустырника	9
Цветки Ромашки	1,5
Трава Чистотела	1,3
Трава Зверобоя	10
Цветки Пижмы	15
Трава Эрвы	5

для всех исследуемых анионов в присутствии матричных компонентов извлечения наблюдается удовлетворительное согласование найденных значений концентраций с введенными (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о высокой специфичности ионометрического

Таблица 2

**ПРАВИЛЬНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРИДОВ, БРОМИДОВ, НИТРАТОВ В ПЛОДАХ ШИПОВНИКА МЕТОДОМ ИОНОМЕТРИИ**

Анион	Содержание в образце, ppm	Введено, ppm	Найдено, ppm
Cl <sup>-</sup>	675	550	1240,1
		2500	3155,2
		350	1040,1
Br <sup>-</sup>	3,5	25	27,0
		50	52,5
		250	252,2
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	137	250	395,0
		535	680,2
		1015	1165,0

Таблица 3

**pH ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

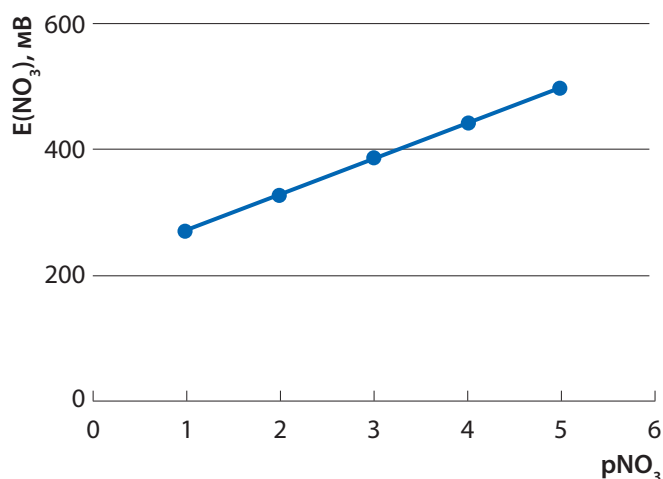
Образец	pH
Плоды Шиповника	4,78
Листья Шалфея	6,23
Трава Пустырника	6,07
Цветки Ромашки	5,82
Трава Чистотела	6,06
Трава Зверобоя	4,83
Цветки Пижмы	5,20
Трава Эрвы	5,89

метода по отношению к анализам даже в таких сложных по составу, мутных, интенсивно окрашенных, многокомпонентных растворах, которые образуются в результате извлечения определяемых компонентов из лекарственного растительного сырья. Результаты, представленные в табл. 2, отчетливо демонстрируют эффективность разработанной методики определения хлоридов, бромидов и нитратов в анализируемых образцах. Данная методика также дает возможность существенно упростить стадию пробоподготовки. Для удовлетворительной работы ионоселективных электродов большинство производителей оборудования рекомендует область pH от 2 до 10. В табл. 3 представлены pH водных извлечений из лекарственного растительного сырья. При определении хлорид-ионов допускается присутствие бромидов в концентрациях, не превышающих концентрацию хлорид-иона.

На рисунке в качестве примера приведена градуировочная зависимость для нитрат-ионов.

Для хлорид- и бромид-ионов калибровочные зависимости выглядят аналогично. Коэффициенты корреляции (R<sup>2</sup>), полученные





**РИС.** Градуировочная зависимость для нитрат-иона. По оси абсцисс – р-функция нитрат-иона; по оси ординат – потенциал рабочего электрода, мВ

из анализа градуировочных прямых для всех анионов, составили более 99,5%. Относительные стандартные отклонения (RSD), вычисленные при концентрации аналитов 20 мкг/мл, составили менее 6% (n = 3, P = 0,95).

Содержание хлоридов, бромидов и нитратов в лекарственном растительном сырье вычисляют по формуле:

$$X(\text{ppm}) = \frac{200 \times C \times 100}{m \times (100 - W)},$$

где C – концентрация аналита в водном извлечении, мкг/мл; m – масса лекарственного растительного сырья, г; W – влажность лекарственного растительного сырья, %

Эффективность разработанной комбинированной методики была подтверждена определением хлоридов, бромидов, нитратов в различных видах лекарственного растительного сырья, принадлежащего к разным морфологическим группам (цветки, плоды, трава, листья). Данные представлены в табл. 4.

Представленные данные показывают, что разработанная методика позволяет определять хлориды, бромиды, нитраты в различных морфологических группах лекарственного растительного сырья.

Для обеспечения лучшей безопасности лекарственного сырья в дальнейшем можно рассматривать вопрос о нормировании исследуемых в работе неорганических анионов, поскольку они нередко присутствуют в почвах и могут накапливаться растениями, а в значительных количествах – проявлять токсические свойства. В то же время фармакологическая активность ряда растений может обуславливаться естественным содержанием некоторых анионов (например, бромидов), но

Таблица 4

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРИДОВ, БРОМИДОВ И НИТРАТОВ  
В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ (n = 3, P = 0,95)**

Образец	Cl <sup>-</sup> , ppm*	Br <sup>-</sup> , ppm	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ppm
Плоды Шиповника	710 ± 6	2,8 ± 0,1	146 ± 3
Листья Шалфея	7757 ± 187	91,4 ± 0,8	17951 ± 275
Трава Пустырника	5478 ± 13	65,7 ± 0,8	13895 ± 211
Цветки Ромашки	10288 ± 195	121 ± 1	1640 ± 3
Трава Чистотела	5879 ± 146	80,3 ± 4	5944 ± 79
Трава Зверобоя	4087 ± 66	33,9 ± 2,5	863 ± 31
Цветки Пижмы	8515 ± 187	87,5 ± 1,7	13525 ± 168
Трава Эрвы	18851 ± 317	205 ± 4	3721 ± 18

\* – масса аналита в мкг, извлеченная из 1 г сырья

в определенных количествах. Поставленные задачи будут являться предметом дальнейших исследований.

### ВЫВОДЫ

Разработана простая, эффективная, экспрессная методика прямого определения

хлорид-, бромид- и нитрат-ионов в лекарственном растительном сырье (плоды, листья, травы, цветки) методом ионометрии.

Правильность разработанной методики подтверждена методом добавок. Методика имеет удовлетворительные метрологические характеристики и позволяет определять хлориды, бромиды, нитраты в различных видах лекарственного растительного сырья.

---

---

## DETERMINATION OF CHLORIDE, BROMIDE AND NITRATE BY IONOMETRY IN THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

**A.V. Nikulin, G.S. Tereshenko, O.G. Potanina**

*Shared Research and Education Center of the Peoples' Friendship University of Russia*

*The procedure of chloride-, bromide- and nitrate-ions determination by ion-selective electrode in the medicinal plant raw materials was offered in the article. Ionometry was chosen as modern, sensitive, selective and effective method. The basic metrological features has been estimated. Efficiency of the developed procedure was confirmed by analysis of the real samples.*

**Keywords:** medicinal herbs, chlorides, bromides, nitrates, ionometry method, pH-meter ionomer «Ecotest-120»

УДК 615.322.015.11.073:543.544:633.78./88:581.192

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЦВЕТКОВ *HELIANTHUS TUBEROSUS L.*, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ТАДЖИКИСТАНЕ И РОССИИ

**Ш.С. Рамазони**, соискатель Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, *srsh90@rambler.ru*

**Д.М. Попов**, доктор фарм. наук, профессор, глав. науч. сотрудник лаборатории фармакогнозии Научно-исследовательского института фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва, *porovdm-niif@mail.ru*

**Н.С. Терёшина**, доктор фарм. наук, зав. лабораторией стандартизации и фармацевтической технологии НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва, *teryoshinan@mail.ru*

Исследован компонентный состав эфирного масла цветков Топинамбура (*Helianthus tuberosus L.*), произрастающего в Таджикистане (образец I) и России (образец II). Содержание эфирного масла для образцов I и II составляет 0,41% и 0,35%, соответственно. Методом ГХ-МС в общей сложности было выявлено 56 компонентов, в образцах I и II установлено 51 и 44 компонента, соответственно. Основными компонентами были выявлены 1R-апинен (29,711–23,873%),  $\beta$ -бисаболен (13,062–4,028%), 6-(3-метил-3-циклогексенил)-2-метил-2,6-гептадиенол (1,677–19,93%).

**Ключевые слова:** Топинамбур, *Helianthus tuberosus*, цветки, эфирное масло, компонентный состав, ГХ-МС

До недавнего времени Топинамбур (*Helianthus tuberosus L.*), семейства Астровые (*Asteraceae*) использовали в основном в пищевой промышленности [1] и на корм скоту [2]. В настоящее время Топинамбур широко используют в медицинской практике в виде биологически активных пищевых добавок [3,4]. В литературе описаны результаты фармакологического исследования травы и клубней То-

пинамбура с целью создания лекарственных препаратов [5,6].

Как известно, эфирные масла представляют интерес в качестве источника биологически активных веществ, на основе которых возможна разработка эффективных лекарственных препаратов. В литературе имеются сведения о компонентном составе эфирного масла цветков, листьев и клубней Топинамбура [7,8]. Однако исследования по изучению эфирного масла цветков Топинамбура, произрастающего в Таджикистане и России (Московская область), в доступной нам литературе не обнаружены.

В связи с вышеизложенным **целью** данного исследования являлось сравнительное изучение компонентного состава эфирного масла цветков Топинамбура, произрастающего в Таджикистане и России.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили цветки Топинамбура, собранные во время цветения в Таджикистане (образец I) и России (Московская область) (образец II) и высушенные на открытом воздухе в защищенном от света месте.

Эфирное масло было получено методом дистилляции. Выход эфирного масла в пересчете на воздушно-сухое сырье составил: для цветков Топинамбура, выращенного в Таджикистане, – 0,41%, для цветков Топинамбура Московской области – 0,35%.

Компонентный состав эфирного масла анализировали методом хромато-масс-спектропии.

Исследование проводили на приборе фирмы Agilent Technologies (США), состоящем из газового хроматографа Agilent 7890 (колонка HP-5, 50 м × 320 мкм × 1,05 мкм) и масс-селективного детектора 5975 С с квадрупольным масс-анализатором. Температурная программа хроматографирования: при 40°C – изотерма 2 мин.; далее программировали при 320°C – изотерма 5 мин. Инжектор с делением потока 1 : 50. Температура инжектора – 250°C. Температура интерфейса – 280°C. Газ-носитель – гелий; скорость потока – 1 мл/мин. Хроматограмма образцов – по полному ион-

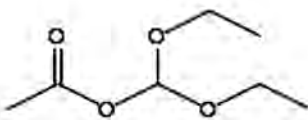
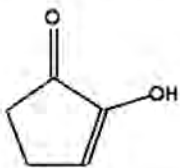
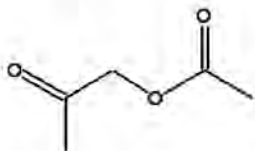
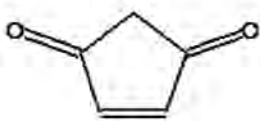
ному току. Условия масс-спектрометрического анализа: энергия ионизирующих электронов 70 эВ; регистрация масс-спектров в положительных ионах в диапазоне (m/z) от 20 до 450 со скоростью 2,5 скан/сек. Программное обеспечение – ChemStation E 02.00 фирмы Agilent Technologies (США). Идентификацию соединений эфирного масла проводили по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических линейных индексов удерживания (I). Относительное содержание (%) компонентов смеси (количественный анализ) вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков (S) – метод простой нормировки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

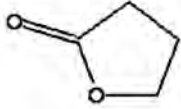
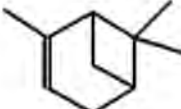
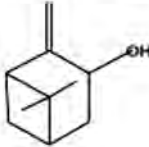

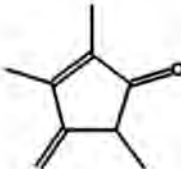

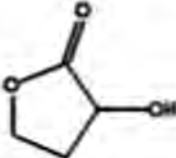
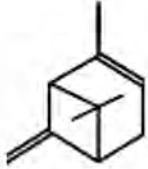
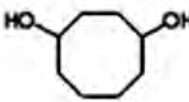

Сравнительные результаты компонентного состава эфирного масла цветков Топинамбура представлены в таблице.

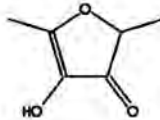
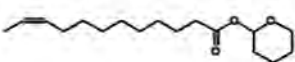
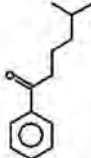
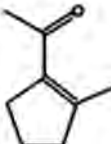
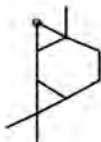
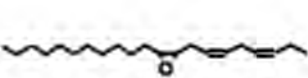
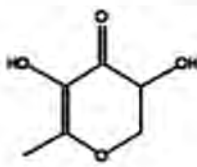
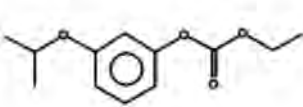
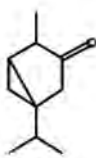
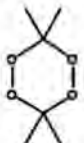
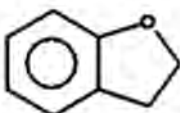
Таблица

### СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ЦВЕТКОВ ТОПИНАМБУРА

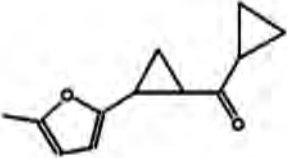
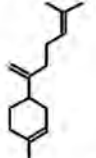
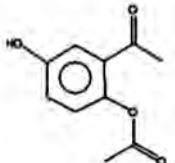
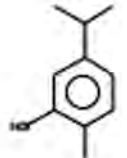
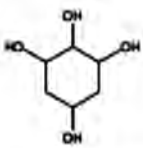
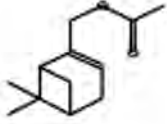
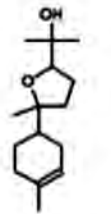
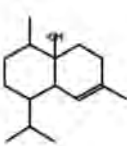
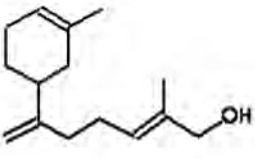
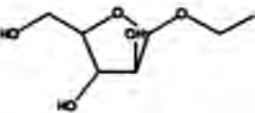
№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
1.	Диэтоксиметил ацетат $C_7H_{14}O_4$		73789	2,864	136720	6,0545
2.	2-гидрокси-2-циклопентен-1-он $C_5H_6O_2$		–	–	3961	0,1754
3.	1-(ацетокси)-2-пропанон $C_5H_8O_3$		22548	0,875	23615	1,0457
4.	2-циклопентен-1,4-дион $C_5H_4O_2$		11542	0,448	14664	0,6493



№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
5.	бутиролактон $C_4H_6O_2$		12842	0,498	32739	1,4498
6.	1R- $\alpha$ -пинен $C_{10}H_{16}$		765489	29,711	539091	23,873
7.	транс-пинокарвеол $C_{10}H_{16}O$		14689	0,570	-	-
8.	(1R,4R)-(+)-Камфора $C_{10}H_{16}O$		14154	0,549	-	-
9.	2,3,5-триметил-4-метилен-2-циклопентен-1-он $C_9H_{12}O$		19079	0,741	15071	0,6674
10.	L-борнеол $C_{10}H_{18}O$		16089	0,624	-	-
11.	2-гидрокси- $\gamma$ -бутиролактон $C_4H_6O_3$		61342	2,381	57853	2,5619
12.	Хризантенон $C_{10}H_{14}O$		11549	0,448	-	-
13.	Цис-циклооктан-1,4-диол $C_8H_{16}O_2$		10454	0,406	20850	0,9233
14.	лимонен $C_{10}H_{16}$		116735	4,531	96213	4,2607

№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
15.	2,5-диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон $C_6H_8O_3$		12135	0,471	13957	0,6180
16.	тетрагидропиран Z-10-додеценоат $C_{17}H_{30}O_3$		1969	0,076	1562	0,0691
17.	5-метил-1-фенил-1-гексанон $C_{13}H_{18}O$		6789	0,263	7562	0,2337
18.	1-(2-метил-1-циклопентен-1-ил)-этанон $C_8H_{12}O$		4514	0,175	9513	0,5380
19.	(E)-2,3-эпоксикаран $C_{10}H_{16}O$		6785	0,263	–	–
20.	(9S,10R)-9,10-эпокси-3Z,6Z-хенейкозадиен $C_{21}H_{38}O$		1265	0,049	5685	0,3348
21.	2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4H-пиран-4-он $C_6H_8O_4$		45421	1,763	38428	0,4212
22.	Этил 3-(1-метилэтокси)фениловый эфир углекислоты $C_{12}H_{16}O_4$		–	–	32463 14068	0,2517
23.	$\beta$ -туйон $C_{10}H_{16}O$		65321	2,535	–	–
24.	3,3,6,6-тетраметил-1,2,4,5-тетроксан $C_6H_{12}O_4$		14539	0,564	23495	1,7017
25.	2,3-дигидро-бензофуран $C_8H_8O$		19579	0,760	22494	1,4375

№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
26.	1-этил-2,4,5-триметил-бензол $C_{11}H_{16}$		12563	0,488	–	–
27.	$\alpha$ -терпинеол $C_{10}H_{18}O$		46892	1,820	–	–
28.	2,3-дифенил-2,3-бутандиол $C_{16}H_{18}O_2$		–	–	3096	0,6229
29.	2,4-диметил-3-гептанон $C_9H_{18}O$		–	–	607 1482	1,0404
30.	6,6,7-триметил-3-октин-2,5-дион $C_{11}H_{16}O_2$		1134	0,044	2212	0,0991
31.	1-(2-гидрокси-5-метилфенил) этанон $C_9H_{10}O_2$		32542	1,263	43348	0,1371
32.	3-ацетил-2,5-диметилфуран $C_8H_{10}O_2$		7553	0,293	6624	0,0268
33.	метил 3,6-ангидро- $\alpha$ -D-глюкопиранозид $C_7H_{12}O_5$		100649	3,906	90974	0,0656
34.	3-гидрокси-2-метилбензальдегид $C_8H_8O_2$		55763	2,164	45813	0,0979
35.	3-этокси-3-метил-2-бутанон $C_7H_{14}O_2$		–	–	1784	1,9196

№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
36.	Циклопропил 2-(5'-метил-2'-фурил)циклопропил кетон $C_{12}H_{14}O_2$		8796	0,341	7558	0,2933
37.	$\beta$ -бисаболен $C_{15}H_{24}$		336548	13,062	450058	4,0287
38.	2-ацетокси-5-гидроксиацетофенон $C_{10}H_{10}O_4$		12981	0,504	11717	2,0287
39.	Карвакрол $C_{10}H_{14}O$		78694	3,054	–	–
40.	1,2,3,5-циклогексантетрол, (1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) – $C_6H_{12}O_4$		78548	3,049	98739	0,0790
41.	(-)-миртенил-ацетат $C_{12}H_{18}O_2$		35713	1,386	–	–
42.	2-фуранметанол, тетрагидро- $\alpha,\alpha,5$ -триметил-5-(4-метил-3-циклогексен-1-ил)-, [2S-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ (R*)]]- $C_{15}H_{26}O_2$		40678	1,579	30650	0,3347
43.	Кубенол $C_{15}H_{26}O$		78211	3,036	–	–
44.	6-(3-метил-3-циклогексенил)-2-метил-2,6-гептадиенол $C_{15}H_{24}O$		43201	1,677	27303	19,930
45.	Этил $\alpha$ -D-рибозид $C_7H_{14}O_5$		17651	0,685	19062	0,5188



№	Название	Формула	Образец I		Образец II	
			S	%	S	%
46.	3,4-секодаммар-4(28)-ен-3-овая кислота, 20,24-эпокси-25-гидрокси-(24S) $C_{30}H_{50}O_4$		5399	0,210	9551	4,3725
47.	6-(3-метил-3-циклогексенил)-2-метил-2,6-гептадиенол $C_{15}H_{24}O$		18981	0,737	16635	1,3573
48.	3-метил-1-нонин-3-ол $C_{10}H_{18}O$		4511	0,175	3199	1,2090
49.	трет-бутил циклопентанпероксикарбоксилат $C_{10}H_{18}O_3$		5768	0,224	6066	0,8441
50.	тетрагидро-2,2,6-триметил-6-(4-метил-3-циклогексен-1-ил)-, [3S-[3à,6à (R*)]]-2H-пиран-3-ол $C_{15}H_{26}O_2$		167543	6,503	209912	0,4229
51.	Кариофиллен $C_{15}H_{24}$		4671	0,181	-	-
52.	3,7-диметил-6-октенил бутират $C_{14}H_{26}O_2$		13241	0,514	18741	0,7366
53.	9-гидрокси-2-нонанон $C_9H_{18}O_2$		18521	0,719	11534	0,1416
54.	пентановой кислоты, 2-метил-, бутиловый эфир $C_{10}H_{20}O_2$		2198	0,085	3755	0,2686
55.	2,3-эпоксигексанол $C_6H_{12}O_2$		9121	0,354	10291	9,2957
56.	метил-2,3,4-три-О-метилпентопиранозид $C_9H_{18}O_5$		9783	0,380	8308 6367	0,5107

Таким образом, установлено, что в эфирном масле цветков, заготовленных в Таджикистане, содержится 51 соединение, заготовленных в России – 44 компонента.

Анализ полученных данных показал, что состав эфирного масла двух образцов представлен различными группами соединений: терпенами (пинен, камфора и др.), циклическими спиртами (транс-пинокарвеол, цис-циклооктан-1,4-диол и др.), лактонами (2-гидрокси-γ-бутиролактон), алифатическими спиртами (кубенол, 3-метил-1-нонин-3-ол, 2,3-дифенил-2,3-бутандиол и др.) и альдегидами (3-этокси-3-метил-2-бутанон, 3-гидрокси-2-метилбензальдегид и др.).

Следует также отметить, что некоторые компоненты эфирного масла (α-пинена, β-бисаболена) цветков, заготовленных в Таджикистане, содержатся в больших количествах по сравнению с сырьем, заготовленным на территории РФ.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты могут быть использованы при разработке нормативной документации и обосновании фармакологического эффекта нового вида лекарственного растительного сырья – цветков Топинамбура.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волкова И.В. Использование Топинамбура в мучных изделиях / И.В. Волкова, Н.К. Кочнев // Растительные ресурсы для здоровья человека: Материалы 1-й Междунар. научно-практич. конф. 23–27 сент. 2002 г. – М.: Сергиев Посад, 2002. С. 314–316.
2. Варламова К.А. Топинамбур в кормопроизводстве юга Украины / К.А. Варламова, Е.А. Приходько, В.И. Кошелев // Растительные ресурсы для здоровья человека: Материалы 1-й Междунар. научно-практич. конф. 23–27 сент. 2002 г. – М.: Сергиев Посад, 2002. С. 431–434.
3. Зеленков В.Н. Медико-биологические свойства концентрата Топинамбура (сушеного) и опыт применения БАД на его основе в медицинской практике / В.Н. Зеленков // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения: Материалы 4-го Междунар. съезда 29 июня – 1 июля 2000 г. – Вел. Новгород, 2000. С. 158–163.
4. Биологически активная пищевая добавка – концентрат Топинамбура в профилактике и реабилитации: иммунокоррекция у часто и длительно болеющих детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом и больных с постгриппозными состояниями / О.А. Белецкая, Е.А. Жук, В.А. Голинок и др. // Экология человека: пищевые технологии и продукты на пороге XXI века: Тез. докл. V Междунар. симпоз. 18–21 сент. 1997 г. – М.: Пятигорск. С. 43–45.
5. Белоусова А.Л. Исследование травы Топинамбура и создание лекарственных препаратов на его основе: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2004.
6. Зяблицева Н.С. Изучение полисахаридов клубней Топинамбура и создание на их основе лечебно-профилактических средств: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук / Н.С. Зяблицева / – Пятигорск, 1998. С. 22–35.
7. Zead Helmi. Analysis of Essential Oil in Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) Leaves and Tubers Gas Chromatography-Mass Spectrometry / Khaldun Mohammad Al Azzamet al Adv Pharm Bull, 2014, 4 (Suppl. 2), p. 521–526.
8. Radulović N.S., Dordević M.R. Chemical composition of the tuber essential oil from *Helianthus tuberosus* (Asteraceae) // Chem. Biodivers. 2014, Mar.; 11(3): 427–437.

## STUDY OF COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL OF FLOWERS OF HELIANTHUS TUBEROSUS L. GROWING IN TAJIKISTAN AND RUSSIA

**Sh.S. Ramazoni, D.R. Khalifaev, D.M. Popov, N.S. Teryoshina**

*I.M. Sechenov first Moscow state medical university, Moscow*

*Investigated the component composition of essential oil of flowers of Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.), which grows in Tajikistan (sample I) and Russia (sample II). The essential oil content is for samples I and II represent 0.41% and 0.35%, respectively. By GC-MS of the total activity were detected 56 components in samples I and II set component 51 and 44 respectively. The main components were identified 1R- $\alpha$ -pinene (29,711–23,873%),  $\beta$ -bisabolen (13,062–4,028%), 6- (3-methyl-3-cyclohexenyl) – 2-methyl-2,6-heptadienal (1,677–19.93 per cent).*

**Keywords:** the Jerusalem artichoke, *Helianthus tuberosus*, flowers, essential oil composition, GC-MS

УДК 378.14.015.62

## ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ПРОВИЗОРОВ-ИНТЕРНОВ В ОТНОШЕНИИ БАЗОВЫХ ПОНЯТИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЗОРА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, zimsve@yandex.ru

**М.Р. Мцаришвили**, аспирант ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань

**С.Ю. Гармонов**, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань

В работе изучается уровень знаний провизоров-интернов в отношении базовых понятий, необходимых для проведения обзора качества лекарственных средств. Авторами составлена анкета, позволяющая оценить уровень полученных знаний по данной проблеме во время обучения на фармацевтическом факультете, а также выявить темы, оставленные без внимания, играющие важную роль в оценке качества лекарственных средств. Проведено анкетирование провизоров-интернов Казанского государственного медицинского университета. Исследование выявило недостаточность знаний выпускников фармацевтического факультета по базовым понятиям управления качеством лекарственных средств.

**Ключевые слова:** качество лекарственных средств, обзор качества, GMP, дженерик, валидация

Обзор качества (ОК) лекарственных средств (ЛС) – это регулярно проводимая и оформленная документально оценка качества всех произведенных фармацевтическим предприятием ЛС «с целью подтверждения

постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные сырье, так и на готовую продукцию, для выявления тенденции и установления возможности улучшения продукции и процесса» [1,2]. В.А. Александров [3] отмечает, что, несмотря на регламентацию необходимости проведения ОК ЛС в нормативных документах надлежащей производственной практики (GMP), «у специалистов отечественных компаний нет четкого понимания методологии проведения ОК, структуры отчетности и характера принимаемых управленческих решений» [3].

**Целью исследования** являлась оценка уровня знания базовых понятий, необходимых для проведения ОК ЛС, у провизоров-интернов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено социологическое исследование методом анкетирования. Респондентами выступили провизоры-интерны (51 чел.) кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»



Минздрава России. Для проведения исследования составлена авторская анкета, содержащая смысловые блоки вопросов: информация о респондентах (1–3), оригинальные и генерические лекарственные препараты (ЛП) (4–5, 12–13), качество ЛС (6–7, 10–11, 16–18), представление о надлежащих практиках (8–9, 14–15).

### АНКЕТА ПРОВИЗОРА-ИНТЕРНА

1. Укажите, в аптечной организации какой формы собственности вы проходили практику в интернатуре  
 Государственной                       Негосударственной
2. Ваш пол  
 Мужской                                       Женский
3. Ваша специальность в интернатуре  
 УЭФ     Фармацевтическая технология  
 Фармацевтическая химия, фармакогнозия
4. Как вы считаете, имеются ли различия в качестве оригинальных лекарственных препаратов и дженериков?  
 Имеются                                       Не имеются
5. Как вы считаете, имеются ли различия в терапевтической эффективности оригинальных лекарственных препаратов и дженериков?  
 Имеются                                       Не имеются
6. Качеству каких лекарственных препаратов вы больше доверяете?  
 Отечественных                               Зарубежных  
 Зависит от конкретного производителя и наименования
7. Качеству каких лекарственных препаратов больше доверяет население?  
 Отечественных                               Зарубежных  
 Зависит от конкретного производителя и наименования
8. Как вы считаете, полученные знания по системе GMP  
 Достаточны для работы в аптечных организациях  
 Недостаточны для работы в аптечных организациях
9. Суть идеологии стандартов GMP заключается в том, что:  
 качество ЛС возможно обеспечить только за счет контроля готовой продукции  
 качество ЛС возможно обеспечить только за счет контроля процесса производства  
 необходимо наличие системы обеспечения качества у производителя лекарственных препаратов (правила надлежащей производственной практики, контроль качества лекарств и управление рисками качества в процессе производства).

**10.** Знакомо ли вам понятие «Обзор качества лекарственных препаратов»?

- Знакомо  Не знакомо

**11.** Какие статистические методы управления качеством ЛС вы знаете? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**12.** Дженерики – это:

- ЛС, поступившие в обращение с нарушением патентного законодательства Российской Федерации
- ЛС, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями
- ЛС, право на производство и продажу которых не охраняется патентным законодательством Российской Федерации

**13.** Отметьте положения, которые подразумевают высокое качество ЛС-дженериков:

- высокая химическая чистота действующего вещества
- точное соответствие наименований и содержания вспомогательных веществ оригинальным препаратам
- точное соответствие содержания действующего вещества заявленному
- качество упаковки, соответствие реальной и заявленной даты производства, правильность транспортировки и хранения.

**14.** Проведите упорядочение этапов жизненного пути лекарственного средства и соответствующих им GxP-стандартов качества (укажите стрелками соответствие):

Доклинические исследования	GPP
Клинические испытания	GLP
Производство	GDP
Хранение	GMP
Оптовая торговля	GCP
Розничная торговля	GSP

**15.** Потребительские свойства ЛС (качество, эффективность, безопасность), закладываемые в ходе их разработки, испытаний и завершающиеся актом их регистрации, обеспечиваются соблюдением правил:

- GPP  GLP  GDP
- GMP  GCP  GSP

**16.** Как вы считаете, фальсифицированное лекарственное средство-дженерик – это:

- ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства страны-производителя
- ЛС, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе
- ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства РФ

**17.** Какой регион происхождения лекарственных средств, на ваш взгляд, лидирует по уже выявленным случаям их фальсификации:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Европа                         | <input type="checkbox"/> Западно-Тихоокеанский<br>(развивающиеся страны) |
| <input type="checkbox"/> Восточно-Средиземноморский     | <input type="checkbox"/> Западно-Тихоокеанский<br>(развитые страны)      |
| <input type="checkbox"/> Америка (развивающиеся страны) | <input type="checkbox"/> Юго-Восточная Азия                              |
| <input type="checkbox"/> Америка (развитые страны)      |  |
| <input type="checkbox"/> Африка                         |  |
| <input type="checkbox"/> Россия                         |  |

**18.** Отметьте, то, что относится к понятию валидации:

- процесс компетентного подтверждения специально аккредитованными органами безопасности и соответствия качества ЛС требованиям нормативного документа
- оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса, методик фармацевтического анализа и качества продукции утвержденным требованиям
- деятельность по установлению правил и характеристик ЛС в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышение конкурентоспособности продукции, работ или услуг

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство опрошенных провизоров-интернов (65%) проходили производственную практику в аптеках негосударственной формы собственности. Женщины составляли 96%, мужчины – 4%. 82% провизоров-интернов обучались по специальности «Управление и экономика фармации», 16% – «Фармацевтическая технология», 2% – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

По наблюдениям большинства опрошенных (52%), выбор ЛП населением зависит от конкретного производителя и наименования. 15% респондентов считают, что население доверяет отечественным производителям, а 33% – что население отдает предпочтение зарубежным производителям.

В отношении доверия к качеству ЛП большинство респондентов (82%) не выделяют отечественных или зарубежных производителей, а отмечают, что это зависит от конкретного производителя и наименования;

18% отдают предпочтение зарубежным производителям.

Учитывая актуальность проблемы доверия к дженерикам, представляло интерес выяснить мнение молодых специалистов по данному вопросу.

Провизоры-интерны (76%) дали правильное определение понятию «дженерик». Интересно, что большинство респондентов считают, что имеются различия в качестве оригинальных лекарственных препаратов и дженериков (96%) и их терапевтической эффективности (84%).

В отношении факторов, обуславливающих качество дженериков, мнения провизоров-интернов разделились. 21% отметили главным в качестве дженерика высокую химическую чистоту действующего вещества. Значительное число респондентов (68%) посчитали, что качество дженериков обусловлено точным соответствием содержания действующего вещества заявленному, качеством упаковки, соответствием реальной и заявленной даты

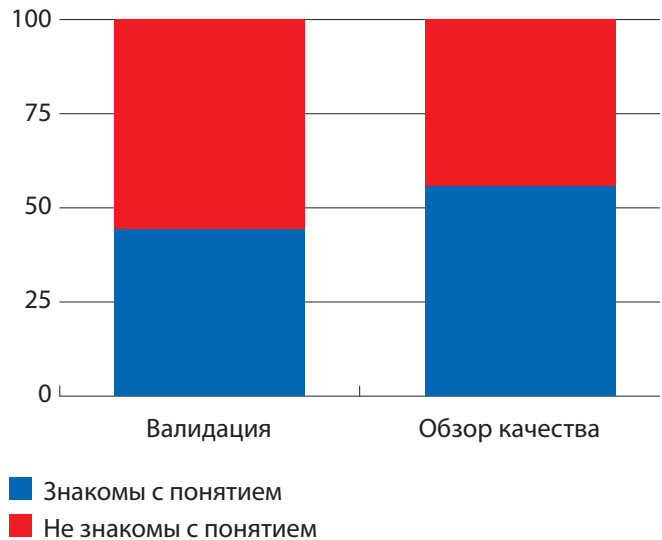
производства, правильностью транспортировки и хранения. 12% провизоров-интернов посчитали, что для высокого качества дженериков необходимо точное соответствие наименований и содержания вспомогательных веществ оригинальным препаратам, и это свидетельствует о непонимании данной группой респондентов сущности понятия «дженерик».

82% провизоров-интернов имеют правильное представление о фальсификации генерических ЛС; 35% респондентов отдают лидирующие позиции в отношении фальсификации ЛС Юго-Восточной Азии, 28% – Африке и 18% Европе, и это соответствует литературным данным: около 10% ЛС, находящихся в обращении во всем мире, являются фальсификатами, а ежегодный ущерб от продажи такой продукции в мире составляет 12 млрд евро (наиболее крупные рынки обращения фальсифицированной продукции – страны Африки, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, Китай и Россия) [4].

Следует отметить, что значительная часть провизоров-интернов (43%) не удовлетворена полученными знаниями по вопросам GMP и считает их недостаточными для работы в аптечных организациях.

78% интернов смогли правильно определить идеологию стандартов GMP, однако только 25% респондентов смогли сопоставить этапы жизненного цикла ЛС и соответствующие им GxP-стандарты качества.

50% респондентов считают, что потребительские свойства ЛС, закладываемые в ходе их разработки, испытаний и завершающиеся их регистрацией, обеспечиваются соблюдением правил GMP (надлежащей производственной практики). У другой половины респондентов мнения по данному вопросу разошлись: 22% считают, что потребительские свойства ЛС, закладываемые в ходе их разработки, испытаний и завершающиеся их регистрацией, обеспечиваются соблюдением GCP (надлежащей клинической практики), 18% – GPP



**РИС.** Знание провизорам-интернами базовых понятий GMP

(надлежащей фармацевтической практики), 4% – GLP (надлежащей лабораторной практики), 6% – GDP (надлежащей дистрибьюторской практики), что говорит о недостаточности знаний в отношении назначения стандартов GxP.

Провизоры-интерны не знакомы с базовыми понятиями системы менеджмента качества. Всего 44% интернов имеют правильное представление о понятии «валидация», и лишь 56% респондентов знакомы с понятием «обзор качества» (см. рис.).

На открытый вопрос анкеты: «Какие статистические методы управления качеством ЛС вы знаете?» ни один респондент не дал ответ; таким образом, провизоры-интерны не знают статистических методов управления качеством ЛС – основы обзора качества ЛС.

## ВЫВОДЫ

Результаты анкетирования провизоров-интернов показали недостаточность знаний в отношении базовых понятий, необходимых для составления обзора качества ЛС, отсутствие знаний по статистическим методам управления качеством ЛС. Полученные



результаты свидетельствуют о целесообразности разработки учебно-методических материалов для студентов фармацевтических факультетов и провизоров-интернов по проведению обзора качества лекарственных средств.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Введ. 2009-06-08. – М.: Изд-во стандартов, 2009 / ПСС «Техэксперт».
2. Приказ Министерства промышленности и торговли от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
3. Александров В.А. Проведение периодического обзора качества лекарственных препаратов // Промышленное обозрение, № 5, 2008. – URL: <http://gmpnews.ru/2009/08/obzor-kachestva-lekarstvennykh-preparatov/> (Дата обращения 05.11.2015).
4. Еврокомиссия сообщила о внедрении новой технологии борьбы с фальсификацией препаратов // Аптека, № 35, 2012. – URL: <http://www.apteka.ua/article/159419> (Дата обращения 5.11.15).

---



---

## RESEARCH INTO THE LEVEL OF BASIC KNOWLEDGE OF PHARMACIST-INTERNS, CONCERNING QUALITY REVIEW OF MEDICINAL PRODUCTS

**S.N. Egorova, M.R. Mtsariashvili, S.Yu. Garmonov**

*The level of basic knowledge of pharmacist-interns, necessary for carrying out Quality Review of medicinal products, is explored in this research. The authors developed a questionnaire for the assessment of the level of knowledge obtained on this topic, during the period of education at the Faculty of Pharmacy, and also to identify important areas to which less attention is paid to. A survey was carried out with pharmacist-interns of the Kazan State Medical University. This research has revealed the lack of knowledge of the graduates of the Faculty of Pharmacy in basic Quality Control of medicinal products.*

**Keywords:** quality of medicines, Quality Review, GMP, generic, validation

УДК 378.046.4:378.126

## ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ (УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ) В ВОЗРАСТЕ 6–10 ЛЕТ

**О.Е. Баксанский**, доктор филос. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института философии РАН, г. Москва

**О.Г. Сафоницева**, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института философии РАН, г. Москва

---

---

*«Сбережение народа начинается со здоровья детей и школьников».*

*Александр Солженицын*

*«Задача нашего общества, если оно, конечно, заинтересовано в своем дальнейшем существовании, – это совместно с государством в максимально короткие сроки найти новые формы внедрения здорового образа жизни и культуры здоровья в повседневную практику, выработать новую систему ценностей, в которой здоровье будет одним из основных личностных приоритетов».*

*Лео Бокерия*

*Обсуждаются актуальные проблемы образования в современных условиях, которые требуют применения новых специальных средств обработки информации, ее хранения и использования, а следовательно, и новой парадигмы образования.*

**Ключевые слова:** образование, информация, информационное общество, социально-политические риски, когнитивная наука, инклюзивное образование

Любое реальное взаимодействие живых существ, в том числе и человека, с окружающим миром предполагает использование информации об этом мире как средства регуляции и управления поведением, что обеспечивает адекватные взаимоотношения и адаптацию

к условиям действительности. Соответствующая активность органически связана с использованием информации, которая выступает обязательным условием и предпосылкой этой активности.

Информация, однако, не является ни веществом, ни энергией, ни вообще какой-либо особой субстанцией. Она воплощается в каких-то материальных вещественных или энергетических явлениях, которые выступают как ее носители, без которых она не может существовать, хотя и отличается от их материального субстрата. Таким образом, информация имеет свои основания в определенных свойствах реальности, обеспечивающих представление информации в вещественном и энергетическом субстрате. В качестве таких свойств могут рассматриваться материальные взаимодействия. Все

явления, процессы действительности постоянно взаимодействуют между собой и в ходе этого взаимодействия претерпевают определенные изменения. Каждый из взаимодействующих объектов, процессов, воздействуя на другие и вызывая в них соответствующие изменения, оставляет определенный «след» в том объекте, явлении, процессе, на который он воздействует, и тем самым запечатлевает себя в результате этого взаимодействия. Таким образом, в процессах взаимодействия материальные объекты, явления, процессы фиксируют в своих изменениях определенные свойства воздействующих на них процессов, явлений, объектов.

В материалистической философской традиции способность одних материальных систем запечатлеть свойства воздействующих на них других систем получила название отражение. При этом различаются отражение как всеобщее фундаментальное свойство материи, связанное с эффектами материальных взаимодействий, то есть с наличием потенциальной информации, и отражение в более узком и специфическом смысле, предполагающее использование этой информации с точки зрения соответствия содержания восприятий, представлений и понятий объективной реальности в качестве образов, отражающих эту реальность.

Следовательно, важнейшим шагом в эволюции материи от неорганической к органической форме, в том числе наделенной психикой и сознанием, является возникновение *информационного взаимодействия*<sup>1</sup>, основанного на использовании следов, отпечатков воздействий одних материальных систем на другие для активной ориентации в окружающем мире. При этом под информационным взаимодействием будем понимать любое взаимодействие объектов, приводящее

к изменению количества информации хотя бы одного из них.

Для того чтобы процесс обмена информацией между объектами был адаптивным и адекватным действительности с точки зрения поведенческой активности, необходимо соблюдение ряда условий. Если рассмотреть его на примере передачи информации посредством устной речи, то можно увидеть, что этот процесс многокомпонентный, то есть векторный. Первая компонента – *физическая*, предполагающая наличие физического источника звука, физической среды его распространения и физического приемника. Вторая компонента – *сигнальная*, то есть амплитудно и частотно модулированные колебания. Третья компонента – *лингвистическая*: необходимо, чтобы источник информации и реципиент знали хотя бы один общий язык. Четвертая компонента – *семантическая*, то есть в передаваемом сообщении должно присутствовать содержательное описание объекта или явления, чтобы при получении сообщения было ясно его предназначение, адекватный смысл для принимающей стороны. Наконец, пятая компонента – *прагматическая*: необходимо наличие желания (мотивации) передавать и принимать сообщение.

Конечно, представленное разбиение информационного взаимодействия на пять компонент носит условный характер и возможно частичное пересечение в этом делении. Так, отдельные составляющие передаваемого сообщения можно отнести к физической и сигнальной, сигнальной и лингвистической компонентам.

На сложный, многокомпонентный характер информации указывал еще А.Н. Колмогоров: «Подчеркну и качественно новое и неожиданное, что содержится... в теории информации. По первоначальному замыслу «информация»

<sup>1</sup> Кузнецов Н.А. Информационное взаимодействие в технических и живых системах // Информационные процессы: Электронный научный журнал. Т. 1. 2001. № 1. С. 1–9.

не есть скалярная величина. Различные виды информации могут быть чрезвычайно разнообразны... Было совершенно не ясно, можно ли качественно различить различные информации... считать эквивалентными»<sup>2</sup>.

Спектр информационных взаимодействий необычайно широк. Можно условно разделить их по объектам на три класса:

- 1) взаимодействие искусственных (технических) систем;
- 2) взаимодействие смешанных систем;
- 3) взаимодействие естественных (живых) систем.

К первому классу относятся информационные взаимодействия в технических системах – от простейших регуляторов до глобальных компьютерных сетей. Ко второму классу – информационные взаимодействия типа «живой организм – искусственный орган», «человек – машина», «живой исследователь – неживой объект исследований» и т.д. К третьему классу относятся информационные взаимодействия, действующие в пределах от молекулярно-генетического уровня до уровня социальных сообществ.

При описании каждого из этих уровней приходится опираться на специфическую для соответствующего уровня концепцию преобразования информации, свои языки описания, закономерности, разрабатываемые в рамках соответствующих наук, которые тем самым изучают информационное взаимодействие на данном уровне.

Специально хотелось бы обратить внимание на тот факт, что информационное взаимодействие принципиально связано с использованием информации, потенциально заключенной в воздействии одного объекта на другой. Например, зеркало абсолютно «равнодушно» к тому, что в нем отражается, информация, содержащаяся в этом отражении,

существует только для интерпретирующего субъекта, но не для зеркала. Информационное взаимодействие связано с активным использованием результатов внешних (и внутренних) воздействий. При этом информацию в данном контексте следует понимать достаточно широко – как свойство явлений быть побудителем определенных действий для интерпретирующего субъекта, способность активной ориентации в окружающем мире. О взаимодействии можно говорить постольку, поскольку воспринимающий субъект расценивает материальное воздействие на него со стороны внешней среды как информацию об этой среде, и во-вторых, реализует эффект этого восприятия в реальном действии по отношению к среде.

В последнее десятилетие психологи, педагоги, врачи констатируют катастрофическое нарастание в детской популяции целого ряда патологических феноменов: обилие сосудистых и костно-мышечных проблем, снижение иммунитета и десинхронизация различных систем организма (почек, поджелудочной железы, желчевыводящих систем, ритмики мозга и т.д.) ребенка. Наблюдается рост проявлений агрессивности и иных форм делинквентного поведения; резкое снижение их возрастного порога.

Масса детей демонстрируют задержки и искажения психоречевого развития, несформированность произвольной саморегуляции, дисграфию и т.д.; различные психопатологические феномены (повышенную возбудимость, истощаемость, склонность к неврозо- и психопатоподобным проявлениям); соматическую и психосоматическую уязвимость. В совокупности это приводит к эмоционально-личностной и когнитивной неготовности к обучению и невозможности адекватной адаптации к социуму.

<sup>2</sup> Колмогоров А.Н. Теория передачи информации // Сессия Академии наук СССР по научным проблемам автоматизации производства, 15–20 окт. 1956 г.: Пленар. заседания. – М.: Изд-во АН СССР, 1957. С. 66–99.



Для специалистов становится очевидным, что в нынешней детской популяции актуализируются дизонтогенетические (т.е. нарушающие или искажающие процессы развития) механизмы, формирующие качественно новые варианты индивидуальных различий и нормы реакции. Здесь особое место занимают дети с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), число которых растет с каждым годом. В современной популяции таких детей преобладают системные нарушения психических функций с обилием мозаичных, внешне разнонаправленных дефектов.

Приоритеты развития столичного образования, обозначенные в Государственной программе города Москвы «Развитие образования города Москвы («Столичное образование») на 2012–2018 годы», выдвигают перед образовательными организациями комплекс задач по обеспечению высокого качества образования на всех уровнях. Многообразие типов, форм деятельности государственных образовательных организаций, неоднородность социокультурной среды районов города Москвы предусматривают создание в системе образования условий для сохранения и укрепления здоровья, формирования здорового образа жизни обучающихся, оказания помощи детям, нуждающимся в психолого-педагогической, социальной и медицинской поддержке.

В программе также ставится задача комплексного развития сети образовательных организаций и образовательной инфраструктуры для обеспечения доступности общего и дополнительного образования независимо от территории проживания и состояния здоровья обучающихся. Положение об инклюзивном образовании отмечает необходимость обеспечения преемственности образования в образовательной организации. Возможность выбора, обеспечение большого спектра образовательных услуг может предоставить образовательный комплекс с максимальным

образовательным пространством для развития личности ребенка.

В соответствии с постановлением Правительства Москвы от 21 декабря 2010 г. № 1075-ПП «Об утверждении Порядка создания, реорганизации, изменения типа и ликвидации государственных учреждений города Москвы», на основании согласования заместителя мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития Л.М. Печатникова от 30 апреля 2014 г. и 19 мая 2014 г. № 24-46-1075/0 в целях совершенствования сети государственных образовательных организаций, на основании приказа Департамента образования города Москвы от 18 июня 2014 г. № 456 «О реорганизации государственных образовательных организаций, подведомственных Департаменту образования города Москвы» Государственное бюджетное образовательное учреждение города Москвы «Специальная (коррекционная) общеобразовательная школа-интернат VIII вида № 81» было реорганизовано путем присоединения к Государственному бюджетному образовательному учреждению среднего профессионального образования города Москвы «Колледж сферы услуг № 10», в результате чего возникла новая образовательная организация Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение города Москвы «Колледж сферы услуг № 10». Таким образом, расширились границы образовательной среды, появились возможности для создания единого инклюзивного образовательного пространства.

Мы все понимаем актуальность социальной программы по развитию инклюзивного образования, которая расширяет возможности обучающихся с ограниченными возможностями здоровья, способствует их успешной интеграции в образовательную среду колледжа, расширяет возможности социальной адаптации.

Все производимые реформы требуют ответственных усилий по осуществлению мероприятий перехода в режим развития.

Эти мероприятия означают создание оптимальных психолого-педагогических условий для развития и реализации индивидуальных способностей каждого ребенка путем дифференцированного, лично-ориентированного подхода с акцентом на персонализацию процесса обучения в рамках инклюзии и интеграции образовательной среды.

Перед педагогическим коллективом на 2014–2015 учебный год была поставлена задача по обеспечению коррекции нарушений развития и социальной адаптации обучающихся средствами образования. Была утверждена общешкольная методическая тема «Разработка и внедрение системы коррекционных технологий по развитию психических функций на этапе формирования ощущений, восприятия, представлений и фразовой речи у воспитанников с интеллектуальным недоразвитием», и разработана система мероприятий по ее реализации. Организация учебного процесса происходила в соответствии с утвержденными учебными планами:

- Учебный план специальных (коррекционных) образовательных учреждений VIII вида (легкая и средняя степень умственной отсталости обучающихся). Первая ступень обучения – младшие классы (1–4), вторая ступень обучения – старшие классы (5–9).
- Учебный план специальных (коррекционных) образовательных учреждений VIII вида (тяжелая степень умственной отсталости обучающихся). Первая ступень обучения – младшие классы (1–4), вторая ступень обучения – старшие классы (5–9).
- Учебный план специальных (коррекционных) образовательных учреждений VIII вида, надомное обучение (тяжелая степень, легкая и средняя степень умственной отсталости обучающихся). Первая ступень обучения – младшие классы (1–4), вторая ступень обучения – старшие классы (5–9).
- Учебный план специальных (коррекционных) образовательных учреждений VIII вида,

индивидуальный образовательный маршрут (тяжелая степень умственной отсталости обучающихся, тяжелые множественные нарушения развития). Первая ступень обучения – младшие классы (1–4), вторая ступень обучения – старшие классы (5–9).

В 2014–2015 учебном году учреждение функционировало в режиме школы-интерната с круглосуточным пребыванием воспитанников в течение 5 учебных дней. Контингент обучающихся на 29.05.2015 г. составил 165 человек. В режиме круглосуточного пребывания проживали 48 воспитанников, и 42 воспитанника находились в группе продленного дня.

Сформировано 15 классов, из них 7 классов в начальной школе (3 класса для обучения детей с ТМНР), 8 классов в старшей школе (3 класса для обучения детей с ТМНР). Первый год обучалась группа детей-инвалидов из ДДИ № 28 в количестве 19 человек.

С начала основания интерната в нем работает высококвалифицированный и сплоченный коллектив единомышленников. Основные цели и задачи педколлектива отражены в документах образовательной организации, важнейшим из которых является учебный план.

Учебный план ориентирует учителя-дефектолога на возможные маршруты обучения и воспитания, где особенно важны: формирование и развитие коммуникативных умений, устная речь и ее понимание, ориентация в окружающей среде, безопасное поведение в природе, развитие предметно-практических навыков, бытовой и трудовой деятельности. Весь процесс обучения реализуется на основе индивидуально-типологических особенностей детей с использованием индивидуальных и групповых форм работы. Программы обучения составляются учителем-дефектологом после направленного изучения (обследования) возможностей детей психологом, учителем, логопедом, социальным педагогом. Особого внимания требуют

дети с тяжелыми нарушениями речи, или так называемые безречевые дети. Отсутствие или несформированность базовых компонентов речи не может быть причиной для отказа в коррекционном обучении, так как многие дети, не владея устной речью, понимают словесные инструкции, могут ориентироваться на речь с помощью знаков, жестов, пиктограмм. Известную трудность в работе представляют дети с нарушениями движений, с дефицитом произвольного внимания. Во всех названных случаях решение об обучении принимается ПМПК и школьным консилиумом в пользу ребенка и его семьи – имеется в виду посещение школы 2–3 раза в неделю, домашнее обучение, обучение в классе по индивидуальной программе.

Для качественной реализации учебного плана разрабатывается система методической работы для педагогов начальной и старшей школы.

В Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. особое внимание уделяется формированию приоритета здоровья в системе социальных и духовных ценностей общества путем создания у населения экономической и социокультурной мотивации быть здоровым и обеспечения государством правовых, экономических, организационных и инфраструктурных условий для ведения здорового образа жизни.

Поэтому разработка дополнительных медицинских, психологических и педагогических методов для оказания помощи учащимся ГБОУКСО № 10 (подразделение №4) в восстановлении психического и физического здоровья, для повышения результативности обучения и адаптации к современному обществу является актуальной медико-социальной задачей.

Обучение, воспитание и социализация воспитанников с ограниченными возможностями здоровья представляет малоизученную

и труднейшую проблему, которая находится в стадии разработки. Стратегическими направлениями современного специального образования являются поиск причин, совершенствование методов дифференциальной диагностики умственной отсталости и других клинических нарушений познавательной деятельности, а также создание комплексной системы медико-психолого-педагогической помощи таким детям.

Из-за различий в подходах к изучению психического и физического здоровья детей со сложными нарушениями развития проблема реабилитации и их дальнейшей социализации приобретает особую актуальность в междисциплинарных подходах нейрофизиологов, психологов, неврологов.

В последнее десятилетие научная дефектология познакомилась с новой формой детской дефективности, сущность которой сводится к двигательной недостаточности. В то время как олигофрения характеризуется теми или иными дефектами интеллекта, новая форма неправильного развития, сделавшаяся предметом пристального изучения и практического педагогического лечебного воздействия, сводится к недоразвитию моторного аппарата ребенка. Эту форму детской дефективности называют по-разному. Е. Дюпре назвал ее *debilitetmotrice*, т.е. моторной дебильностью, по аналогии с интеллектуальной дебильностью; Т. Геллер – моторной отсталостью, а в крайних формах – моторной идиотией; К. Якоб и Ф. Гомбургер – моторным инфантилизмом. Сущность явлений, скрывающихся за различными обозначениями, сводится к более или менее ярко выраженной недостаточности моторной сферы, во многом аналогичной интеллектуальной недостаточности при олигофрении.

Академик П.К. Анохин указывал, что «интеллектуальная» лобная кора не имеет отношения к отдельным функциям мозга – памяти, восприятию, мотивации, эмоциям, – но осуществляет

их интеграцию в целенаправленные, пластические поведенческие реакции.

Проведенные А.Р. Лурия нейропсихологические исследования показали, что лобные доли головного мозга входят в состав корковых отделов двигательного анализатора.

Двигательная кора отвечает за организацию, «программирование» и осуществление произвольной двигательной активности организма, представляющей собой сложный процесс, который опирается на две группы зон, входящих в состав корковых отделов двигательного анализатора.

Мозг человека состоит из множества нейронов, которые отличаются друг от друга генетической программой развития: речь, мышление, постановка целей и их реализация – все это нейропсихологические функции. Известно, что из 15 миллиардов нервных клеток, имеющих в коре больших полушарий, человек использует не более 15%. Это обуславливает наличие больших резервных возможностей нервной системы, которые необходимо учитывать при разработке программ развития и реабилитации детей с врожденными и приобретенными нарушениями нейропсихологической сферы и ограниченными возможностями развития.

В условиях патологии недифференцированность клеток головного мозга является основой компенсации нарушенных функций. Развивая с помощью новых восстановительных технологий сохраненные звенья корковых структур и приспособляя их к выполнению качественно новых задач (В.М. Астапов, 1994), можно добиться убедительных успехов в формировании ослабленных или утраченных возможностей здоровья и психики.

В настоящее время имеется большое количество данных о неравнозначности деятельности левого и правого полушарий головного мозга человека как в плане анатомо-физиологических особенностей каждого из них, так и в плане психологических проявлений.

Организм человека в процессе приспособления к сложным условиям окружающей среды выработал разные механизмы адаптации. Одним из таких механизмов адаптации является формирование собственных морфологических и функциональных асимметрий – к последним относятся моторная, сенсорная и психическая.

Функции полушарий дополняют друг друга, а при патологии функциональный дефицит компенсируется с помощью симметричных структур другого полушария.

Накопленные знания о специфике работы полушарий головного мозга и закономерностях их взаимодействия подтверждают основные положения теорий выдающихся ученых-нейропсихологов.

Согласно концепции А.Р. Лурия (1969) в осуществлении любой психической функции принимает участие весь мозг в целом, но роль разных мозговых структур и полушарий неоднозначна. Роль и функции мозговых структур могут меняться и дополняться в зависимости от задачи, на решение которой направлена психическая деятельность и структуры ее организации.

В последние годы получила развитие теория нейропластичности, которая изменила представление о мозге: она говорит о том, что мозг не представляет собой набор специализированных частей, каждая из которых имеет определенное место и функцию, а является динамичным органом, способным перепрограммировать и перестраивать себя в случае необходимости. По данным профессора Нормана Джонса и президента Международной психоаналитической ассоциации Чарльза Хэнли, мозг способен реорганизовывать себя за счет формирования новых нейронных связей как в детском возрасте, так и на протяжении всей жизни, что может помочь детям преодолеть сложности в обучении, улучшить концентрацию внимания и память. Мышление, обучение и активные действия способны



«включить или выключить» те или иные гены, способствующие развитию и преобразованию мозга.

Поврежденные или неправильно функционирующие клетки и цепи на самом деле могут быть регенерированными и перепрограммированными; местоположение определенной функции, как это ни удивительно, может быть перенесено из одного участка коры в другой. Признание того факта, что мозг пластичен и может менять себя с помощью тренировок и познания, представляет собой грандиозный прорыв в истории развития науки XXI века.

Основные структуры мозга, задействованные в механизмах нейропластичности: гиппокамп (*hippocampus*), миндалина (*n. amigdalae*), прилежащее ядро (*n. accumbens*). Важнейшими факторами нейрогенеза – формирования новых клеток, внутрислоушарных и межполушарных связей – являются собственная активность мозга, целенаправленные движения и адекватная поставка к глубинным и корковым отделам мозга глюкозы, необходимых питательных веществ и кислорода с кровью, а также удаление метаболитов. Родовые травмы, мышечные спазмы в шейно-черепном отделе, психотравмирующие ситуации в раннем детском возрасте приводят к явлениям гипоксии мозга и перераспределению пластических веществ в пользу стволовых структур, где находятся центры сердечно-сосудистой, дыхательной, пищевой и половой функций. Лобные и височные отделы мозга (где располагаются центры когнитивного развития, мотивации, речи, памяти, а также центр движения) в данном случае испытывают гипоксию, «обкрадывание», что приводит к нарушению познавательных функций ребенка, нарушению обучения и дальнейшей его социализации.

По данным многих авторов, действенным компонентом коррекционно-развивающей помощи детям со сложной структурой дефекта

является адаптивная физическая культура. Адаптивное физическое воспитание служит действенным средством коррекции, компенсации нарушенных функций у этих детей, а также основой подготовки их к максимальной независимости, улучшению качества жизни, социализации и интеграции в социуме, развитию новых компетенций ребенка с ОВЗ.

Человеческое поведение строится на определенных программах, которые его организуют и упорядочивают. Эти стратегии поведения структурируются на базе разнообразных когнитивных репрезентаций реальности, то есть определенных моделей нашего опыта. Психическая активность представляет собой постоянный процесс репрезентирования окружающего мира, а *результатом* этого процесса выступают конкретные когнитивные репрезентации. Таким образом, итогом человеческого опыта являются некоторые когнитивные (ментальные) карты действительности, которые не просто отражают наши представления о чем-либо, но действительно способны создавать новые конструкты реальности, а также изменять прежние. Однако в этой связи сразу возникает следующий принципиальный вопрос: насколько точно когнитивные репрезентации данного конкретного человека отражают сопутствующие ему явления, обстоятельства, условия и события?

Когнитивная наука анализирует, как мы создаем когнитивные карты реальности, что придает им стабильность, а что дестабилизирует. При этом предполагается, что в различных ментальных картах отражены разные признаки реальности.

Ценность понимания индивидуальных когнитивных репрезентаций заключается в том, что они придают «реальность» в том числе и будущим представлениям и переживаниям за счет возможности приводить свои фантазии и творческие замыслы в соответствие с реальностью, превращая их в действительность. Это дает возможность развить и обосновать

собственную точку зрения, собственную когнитивную карту реальности и приобрести уверенность в ней, а также четче осознавать собственные мысли и субъективные ментальные переживания благодаря выявлению тех часто не осознаваемых репрезентаций и предположений, на которых они основаны. Это позволяет осознавать, что наши когнитивные репрезентации (обобщения, суждения, убеждения) являются именно «картами реальности», но не «территорией» (самой реальностью). Благодаря этому у человека появляется большая свобода выбора среди обилия присущих альтернативных вариантов.

Во второй половине 1960-х гг. возник термин «информационное общество». Именно тогда человечество осознало и обратило внимание на наличие «информационного взрыва», когда количество информации, циркулирующее в обществе, стало стремительно возрастать. Был установлен закон увеличения информации в обществе – оказалось, что он представляет собой экспоненциальную функцию. Это и позволило говорить об «информационном взрыве». Многие ученые разных специальностей заговорили о том, что справиться с такой лавиной информации человек не сможет. Для этого нужны специальные средства обработки информации, ее хранения и использования, а следовательно, и новая парадигма образования.

К 1980 г. в наиболее развитых странах мира сфера информационного бизнеса и информационных услуг резко выросла. Например, к этому времени в сельском хозяйстве США было занято 3% работающих, в промышленности – 20%, в сфере обслуживания – 30%, и 48% людей было занято в создании средств для работы с информацией и непосредственно самой работой с нею.

Переход к информационному обществу ставит проблему различной меры доступа к плодам информатизации, способности воспользоваться ими. Сфера информационных

услуг, конечно, будет дифференцирована, и ряд наиболее важных услуг по своей стоимости может стать выше возможностей среднего члена общества. Проблема равного доступа к информации возникает не только внутри одной страны, но будет проявляться на межгосударственном уровне. Создание и владение большими банками данных о различных отраслях промышленности и сельского хозяйства, о потенциальных продавцах и покупателях уже сейчас составляет главное богатство многих бирж, брокерских контор и других организаций, занятых перераспределением товаров. Возникает даже перспектива информационных войн.

Изучение речи и языка предполагает интегрирующую комплексную систему взаимодополняющих разнодисциплинарных данных. Уже у низших приматов, по-видимому, возникла специализация некоторых зон левого полушария головного мозга на обработке коротких акустических сигналов. Дальнейшее развитие билатерализации вылилось в развитие у приматов функции аккумуляции звуковой/зрительной информации одним полушарием и ее обработки другим. Данные сравнительного исторического языкознания только в совокупности с материалами физической антропологии, приматологии, археологии, палеоневрологии и молекулярной генетики могут дать достоверную оценку сценариев формирования функциональной асимметрии полушарий головного мозга, представить аргументированные данные о времени и особенностях развития языковых способностей человека современного вида.

Именно язык стал мощной, действенной и универсальной знаковой системой. Применение математических методов в лингвистике для анализа языкового многообразия дало существенный импульс к формированию и развитию семиотики – науки о знаках, претендовавшей в XX веке на статус своего рода метанауки. Анализ знаковых

систем, невербальных способов коммуникаций, искусства как семиотической системы существенно обогатил понимание культуры как знаковой системы, отражающей и систематизирующей информацию о внешнем мире с особых заданных позиций. Современная психология также немыслима как вне математических методов обработки результатов экспериментальных исследований, так и без фундаментальной биологической составляющей, позволяющей оценивать и моделировать физиологические корреляты психики. Методы статистической обработки с помощью пакетов компьютерных программ позволяют упорядочивать и хранить данные, использовать переменные разных типов, наглядно представлять результаты исследований в виде диаграмм, таблиц и графиков, строить математические модели, комплексно анализировать данные.

Центральная идея проводимых сегодня исследований состоит в разработке персонализированной технологии по коррекции и социальной адаптации детей с ОВЗ (умственной отсталостью), а также в выявлении индивидуальных компенсаторных возможностей организма детей 6–10 лет с ОВЗ в процессе специальной коррекционной работы.

Для полноценного решения данной задачи необходимо решение следующего комплекса задач:

1. Создание диагностической базы.
2. Оснащение специальным оборудованием реабилитационного комплекса (кабинета лечебно-физкультурной коррекции и кабинета двигательной-игровой коррекции).
3. Разработка курсов по следующим направлениям:
  - Сенсомоторное развитие;
  - Рече-двигательное развитие;
  - Нелекарственная реабилитация.
4. Разработка документации по междисциплинарному взаимодействию.
5. Формирование у участников образовательного процесса (ученики, учителя,

родители) социокультурной мотивации быть здоровым.

6. Создание методических материалов и технологий.

Для достижения поставленной цели и решения задач планируется привлечение к этой работе сотрудников кафедр нелекарственных методов лечения, клинической физиологии и мануальной терапии ИПО, спортивной медицины и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Диагностические исследования и реабилитационные мероприятия планируется проводить в условиях образовательного учреждения без отрыва от учебного процесса и нарушения распорядка дня детей младших классов. Цель, задачи и этапы диагностического исследования планируется согласовать с психолого-педагогическим коллективом школы и доложить на школьном родительском собрании.

Ожидаемые прикладные и практические результаты планируемого исследования заключаются в следующем:

1. Будут разработаны адекватные коррекционные персонализированные программы для детей 6–10 лет на основе изучения этиологических и патогенетических особенностей развития интеллектуальных нарушений у воспитанников с ОВЗ (умственная отсталость).
2. Будет разработана программа переобучения искаженных двигательных навыков – крупной и мелкой моторики, координированности, плавности и последовательности движений, положений тела в пространстве.
3. Будут определены критерии для показания и противопоказания применения методов комплексной психофизической коррекции для детей с ОВЗ.
4. Будут разработаны комплексные персонализированные методики восстановления нейропластичности и нейрогенеза с включением мягкотканевой мануальной терапии

в сочетании с дыхательной и «эмоционально-когнитивной» гимнастикой.

5. Будут разработаны методики устранения мышечных спазмов в шейно-грудном отделе позвоночника, способствующие развитию пластичности мозга, восстановлению межполушарных связей и когнитивных способностей.

Улучшение мозгового кровотока будет способствовать восстановлению логопедического статуса, улучшению развития речи, что является определяющим в развитии интеллектуальных способностей, обучающих навыков, адаптации в социуме.

6. Будут разработаны методические рекомендации по обучению родителей методам постстрессовой реабилитации детей с применением психофизического комплекса и различных видов гимнастики.

7. Будет создано реабилитационное пространство для индивидуальных и групповых занятий по коррекции моторно-двигательного развития детей с ОВЗ: кабинет лечебно-физкультурной коррекции и кабинет двигательной игровой коррекции.

Резюмируя изложенное, можно сказать, что факты не являются действительно независимыми от наблюдателя, его предпочтений. Тем не менее в любую конкретную эпоху в любой конкретной культуре большая часть наблюдателей достигает согласия в их трактовке. Иными словами, знание о фактах – это то, с чем согласно большинство наблюдателей. Человек воспринимает мир лишь постольку, поскольку у него уже сформировалась система понятий и представлений, относящихся к различным объемам, явлениям и процессам окружающей действительности. А эти репрезентации возникают благодаря «гипотетическому реализму» с точки зрения выявления некоторой закономерности в окружающих нас явлениях, построения предположений о том, что должно произойти, и последующей проверки выводов реальными событиями.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баксанский О.Е. *Когнитивные репрезентации: обыденные, социальные, научные.* – М., 2009. – 224 с.
2. Баксанский О.Е. *Физика и математика: Анализ оснований взаимоотношения: Методология современного естествознания.* – М.: Либроком, 2009. – 188 с.
3. Баксанский О.Е., Гнатик Е.Н., Кучер Е.Н. *Естествознание: современные когнитивные концепции.* – М., 2008. – 224 с.
4. Баксанский О.Е., Гнатик Е.Н., Кучер Е.Н. *Нанотехнологии. Биомедицина. Философия образования. В зеркале междисциплинарного контекста.* – М., 2010. – 220 с.
5. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. *Когнитивно-синергетическая парадигма НЛП: от познания к действию.* – М., 2005. – 210 с.
6. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. *Когнитивные науки: междисциплинарный подход.* – М.: Эдиториал УРСС, 2003. – 199 с.
7. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. *Когнитивный образ мира: пролегомены к философии образования.* – М., 2010. – 224 с.
8. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. *Репрезентирование реальности: когнитивный подход.* – М.: Альтекс, 2001. – 188 с.
9. Бергер П., Лукман Т. *Социальное конструирование реальности. Трактат по социологии знания.* – М.: Медиум, 1995. – 323 с.
10. Глинский Б.А., Баксанский О.Е. *Моделирование и когнитивные репрезентации.* – М.: Альтекс, 2000. – 148 с.
11. Кастельс М. *Информационная эпоха. Экономика, общество и культура.* – М.: ГУ-ВШЭ, 2000. – 608 с.
12. Коллинз Р. *Социология философий.* – Новосибирск.: Сибирский хронограф. – 2002. – 1280 с.
13. Мак-Люэн М. *Галактика Гуттенберга: сотворение человека печатной культуры.* – Киев: Ника-Центр, 2004. – 432 с.
14. Микешина Л.А. *Философия познания.* – М.: Прогресс-Традиция, 2002. – 624 с.



15. Пенроуз Р. Новый ум короля. О компьютерах, мышлении и законах физики. – М.: Эдиториал УРСС, 2003. – 383 с.
16. Пенроуз Р. Тени разума. В поисках науки о сознании. – М.: Институт компьютерных исследований, 2005. – 688 с.

---

---

## PERSONALIZATION OF EDUCATION AND CHILD DEVELOPMENT WITH DISABILITIES (MENTAL RETARDATION) AGED 6–10

**O.E. Baksanskiy, O.G. Safonicheva**

*Actual problems of education in modern conditions which demand application of new special means of information processing, its storage and use, and, therefore, new education paradigm are discussed in the article.*

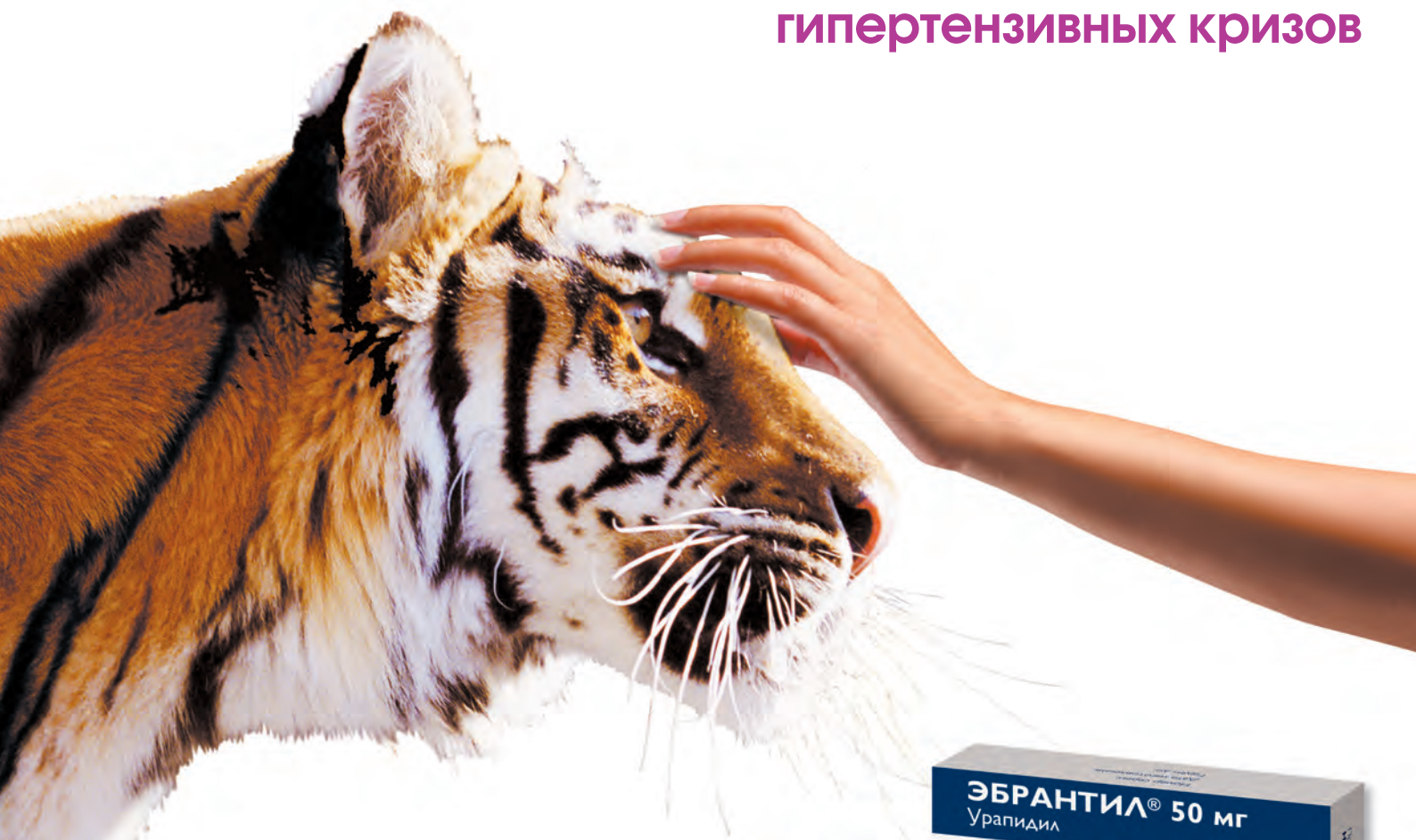
**Keywords:** education, information, information society, socio-political risks, cognitive science, inclusive education



# ЭБРАНТИЛ®

урапидил  
для внутривенного применения

**Надёжный контроль  
гипертензивных кризов**



**Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®. Торговое название препарата:** Эбрантил®. **Активное вещество:** урапидила гидрохлорид 5,47 мг (что соответствует 5,0 мг урапидила). **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии – лёжа. Гипертензивный криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления (АД). Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочное действие:** часто встречающиеся от 1 до 10 %: тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Полная информация по препарату – в инструкции по применению.



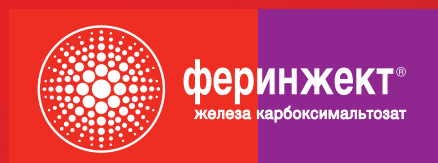
≡ Vifor Pharma

Инновационная  
депо-форма  
внутривенного железа

Возможность вводить  
до 1000 мг железа  
за одну короткую  
инфузию (15 мин.)  
без введения  
тест-дозы

Не содержит декстран

Оригинальный препарат  
из Швейцарии



Искусство ферротерапии

**Сокращенная информация по назначению:**

**Показания к применению:** лечение железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, анемии, не связанные с дефицитом железа, симптомы перегрузки железом, дети до 14 лет. **Способ применения и дозы:** внутривенно струйно или капельно. Феринжект® может вводиться внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 20 мл препарата (1000 мг железа), что не должно превышать 0,3 мл препарата Феринжект® (20 мг железа) на 1 кг массы тела или подсчитанной кумулятивной дозы. Нельзя назначать капельное введение 20 мл препарата Феринжект® более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Побочное действие:** во время введения препарата Феринжект® чаще других побочных действий регистрируется головная боль, возможны аллергические реакции. **С осторожностью:** беременность 1-й триместр, почечная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания, бронхиальная астма, экзема, атопическая аллергия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: март 2016 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,  
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru).

Информация для специалистов здравоохранения.  
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.  
Полная информация в инструкции по применению.

На правах рекламы



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

**Редакционная этика.** Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

**1. Схема построения статьи.** ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

**После титульной страницы на английском языке должны быть представлены:** название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

**Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы:** РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналий – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение \*.bmp, \*.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение \*.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);



- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
  7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
  8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
  9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
  10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: [journal@humanhealth.ru](mailto:journal@humanhealth.ru)

**Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.**

# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии  
тяжелых госпитальных инфекций

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

**Регистрационный номер:** ЛСР-004580/08. **Торговое название:** Дорипрекс®. **Международное непатентованное название:** дорипенем. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** Один флакон объемом 20 мл содержит: **активное вещество:** дорипенема моногидрат - 521,4 мг (эквивалентно дорипенему - 500 мг). **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Осложненные интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. **Детский возраст** до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно.

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (часы)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7-14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5-14 дней**
Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней** <sup>§</sup>

\* Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (CrCl)  $\geq 150$  мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 12 ч.

\*\* Длительность терапии включает переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотик любой фармакотерапевтической группы).

§ У пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

**Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с клиренсом креатинина  $>50$  мл/мин не требуется коррекции дозы. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от  $\geq 30$  до  $\leq 50$  мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от  $>10$  до  $<30$  мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч. Для пациентов с рекомендуемой дозой 1000 мг каждые 8 ч, в виде 4-часовой инфузии, доза должна быть скорректирована: при средней степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 8 ч, при тяжелой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч. **Пациенты, находящиеся на диализе.** Рекомендации по дозированию препарата у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в полной версии инструкции по применению. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Не требуется коррекции дозы. **Побочное действие.** *Очень частое и частое:* головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем его необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, внутривенное введение жидкостей, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей. Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорог (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями функции почек и при использовании доз, превышавших 500 мг. Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе. При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол, в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов. Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. Необходимо отобрать соответствующие образцы для проведения бактериологического исследования с целью выделения возбудителей, их идентификации и определения их чувствительности к дорипенему. При отсутствии таких данных эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и местной структуры чувствительности микроорганизмов. **Длительная заместительная почечная терапия.** Экспозиция метаболита дорипенем-M-1 у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, может быть понижена до уровня, для которого нет данных о безопасности применения препарата *in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, и другие возможные фармакологические эффекты неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов. **ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4-х часовых инфузий каждые 8 часов), по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая вентиляторно-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: март 2016 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1  
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.  
www.takeda.com.ru



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >