



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издаётся с 2013 года периодичностью 4 номера в год. На протяжении 4 лет издание демонстрировало качественный подход к отбору и опубликованию работ, представляющих все направления современной фармацевтической науки. Благодаря профессиональной работе редакционной команды нам удаётся поддерживать высокий уровень научных статей, что позволило в 2015 году войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций по медико-биологическим и фармацевтическим специальностям. В целях повышения рейтинга журнала мы разрабатываем концепцию вхождения в международные базы цитирования, а также привлекаем к сотрудничеству зарубежных специалистов. В перспективе выпуск англоязычной версии. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркрян

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 №17-3115

ISSN 2309-6039 №3 (17) 2017

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, академик РАН



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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВА – НОВОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ Е.А. Коняева, О.Г. Алентьева	4
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ (<i>RHODIOLA ROSEA</i> L.) С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ БИОТЕСТ-СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ IN VITRO И.А. Лупанова, Л.Б. Стрелкова, Т.А. Савина, Е.В. Ферубко	9
ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ХРАНЕНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ В СЫРЬЕ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (<i>CALENDULA OFFICINALIS</i> L.) Е. Л. Маланкина, Е.Л. Комарова, Л.В. Биктимирова, В.Н. Дул, Л.Н. Козловская	16
АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ТРАВЫ АКМЕЛЛЫ ОГОРОДНОЙ А.А. Матюшин, О.В. Евдокимова	24
ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ НАСТОЕК БАПТИЗИИ КРАСИЛЬНОЙ (<i>BAPTISIA TINCTORIA</i>) Д.А. Никишин, Н.С. Терёшина, Л.А. Баратова, А.Л. Ксенофонов	33
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В КАПСУЛАХ, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО В.А. Сагарадзе, М.А. Джавахян, Е.Ю. Федяева	40
ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ПЛОДОВ ПИМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (<i>PIMENTA OFFICINALIS</i> L.) И ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЕГО КОМПОНЕНТОВ А.А. Грознов, Д.А. Доброхотов, О.В. Нестерова	45
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ СОСУДИСТОЙ ГЕРМЕТИЗАЦИИ И ОПОСРЕДОВАННОГО СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАХОВОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, С.А. Максимкин	52

CONTENTS

THOROUGHWAX GOLD GRASS – NEW RAW MATERIALS FOR PRODUCING DRUGS E.A. Konyaeva, O.G. Alentyeva	4
STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE RHODIOLA ROSEA L. BIOMASS EXTRACT USING SPECIFIC ENZYMATIC TEST SYSTEMS IN VITRO I.A. Lupanova, L.B. Strelkova, T.A. Savina, E.V. Ferubko	9
THE INFLUENCE OF CONDITIONS AND STORAGE DURATION ON TOTAL CAROTENOIDS CONTENT IN CALENDULA (<i>CALENDULA OFFICINALIS</i> L.) RAW MATERIALS E.L. Malankina, E.L. Komarova, L.V. Biktimirova, V.N. Dul, L.N. Kozlovskaya	16
ANATOMO-DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF ACMEILLA OLERACE HERB – A PROMISING SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES A.A. Matyushin, O.V. Evdokimova	24
STUDY OF AMINO ACIDS OF HOMEOPATHIC TINCTURES OF WILD INDIGO (<i>BAPTISIA TINCTORIA</i>) D.A. Nikishin, N.S. Teryoshina, L.A. Baratova, A.L. Ksenofontov	33
VALIDATED METHOD FOR QUANTIFICATION OF FLAVONOIDES IN CAPSULES DRY EXTRACT VITIS VINIFERAE L. RED LEAVES V.A. Sagaradze, M.A. Dzhavakhyan, E.Yu. Fedyaeva	40
THE STUDY OF THE QUALITATIVE ANALYSIS OF PIMENTA OFFICINSLIS L. ESSENTIAL OIL AND DETERMINATION OF ITS INGREDIENTS' CONTENT A.A. Groznov, D.A. Dobrokhotov, O.V. Nesterova	45
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS TO COMPARE EXPLICITLY VARIOUS HEALTH STRATEGIES TO PREVENT THE POSTOPERATIVE LYMPHATIC COMPLICATIONS AFTER GROIN LYMPHADENECTOMY IN ONCOGYNECOLOGIC PATIENTS. V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, S.A. Maximkin	52

УДК 633.88:615.07

ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВА – НОВОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Е.А. Коняева, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

О.Г. Алентьева, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Приведены результаты изучения нового вида лекарственного растительного сырья – володушки золотистой травы, предложенной в качестве сырья для производства лекарственных средств. Установлены критерии подлинности (морфологические и анатомо-диагностические признаки, качественные реакции и тонкослойная хроматография) и качества (номенклатура числовых показателей) данного вида сырья. Разработана методика количественного определения содержания действующих веществ. Предложенные критерии качества включены в проект ФС.

Ключевые слова: володушка золотистая, трава, лекарственное растительное сырье, стандартизация

Володушка (*Bupleurum*) семейства сельдерейных (*Apiaceae*) – род растений, насчитывающий в мировой флоре около 150 видов. С давних времен в народной медицине володушка применяется как противовоспалительное, ранозаживляющее, слабительное и стимулирующее средство, виды володушки известны как гепатопротекторные и желчегонные средства при заболеваниях печени и желчного пузыря [1].

В России лекарственное значение имеют три вида володушки: володушка золотистая

(*Bupleurum aureum* Fisch.), володушка козелецелистная (*Bupleurum scorzoneraefolium* L.) и володушка многожилчатая (*Bupleurum multinerve* L.) [1]. В официальной медицине применяют препарат «Буплерин» в качестве Р-витаминного, сокогонного, желчегонного средства. Сырьем для его получения служит трава володушки многожилчатой [2]. Володушка многожилчатая также входит в состав биологически активных добавок к пище: гепатохолан, гербамарин (печеночный), овесол и др. [1].

В настоящее время специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР) изучается возможность использования травы володушки золотистой в качестве сырья для разработки препарата гепатопротекторного действия [3].

Володушка золотистая (длиннолистная) – *Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L., сем. сельдерейных – *Apiaceae* – многолетнее травянистое растение высотой до 150 см с прямым, простым или в верхней части слабо ветвистым стеблем. Самые нижние (прикорневые) и частично нижние стеблевые листья – продолговато-обратнояйцевидные или широко эллиптические, к основанию суженные в узкий

и длинный черешок, до 20 см (с черешком) длины. Средние стеблевые листья – сидячие, от почти обратно ланцетных до продолговато-яйцевидных или яйцевидных, почти стеблеобъемлющие или вполне пронзенные, до 15 см длины. Верхние стеблевые листья широко-яйцевидные или почти округлые, также часто пронзенные. Зонтики крупные, немногочисленные. Цветки по 15–20 в зонтичке на цветоножках длиной до 5 мм, лепестки желтые. Цветет в июне-июле.

Володушка золотистая широко распространена в европейской части России и Сибири; имеются достаточные запасы сырья в дикой природе; растение произрастает на опушках, лесных лугах, по оврагам, в негустых хвойных, смешанных и лиственных лесах и по берегам рек [4–7].

Имеются работы по изучению фармакологической активности володушки золотистой и химического состава корней, плодов и травы. В корнях обнаружены кумарины (0,08%), кверцетин, изорамнетин, нарциссин. В плодах найдено эфирное масло (0,14%), кверцетин, изорамнетин, изокверцитрин, рутин, нарциссин. Плоды обладают противоамебными свойствами. Трава содержит углеводы и родственное соединение рибит, высшие алифатические спирты (нонакозанол, гексакозанол, альфаспинастерин), алкалоиды, витамин С, каротин. В стеблях, листьях, цветках содержатся кверцетин, изорамнетин, изокверцитрин, рутин, нарциссин. Трава усиливает секреторную и эвакуаторную функции желудка, имеет выраженный гепатопротективный и желчегонный эффект, а также оказывает нормализующее влияние на патогенное усиление проницаемости капилляров [1].

Таким образом, трава володушки золотистой представляется перспективным лекарственным растительным сырьем для создания на его основе фитопрепаратов.

Трава володушки золотистой до настоящего времени не использовалась в официальной

медицине как лекарственное растительное сырье. Поэтому возникла необходимость стандартизации травы володушки золотистой как сырья для производства препарата гепатопротекторного действия.

В соответствии с требованиями ГФ XIII, контроль качества лекарственного растительного сырья осуществляется по следующим показателям: подлинность (внешние признаки, микроскопические признаки), определение основных групп биологически активных веществ (качественные реакции, тонкослойная хроматография, УФ-спектр), номенклатура показателей качества, количественное определение.

Трава володушки золотистой по внешним признакам представляет собой смесь кусков олиственных стеблей с бутонами и цветками, отдельных стеблей, цельных и измельченных листьев и соцветий.

При изучении анатомического строения травы володушки золотистой установлены анатомо-диагностические признаки данного вида сырья, позволяющие подтверждать его подлинность. Было установлено (рис. 1), что при рассмотрении листа с поверхности клетки эпидермиса верхней стороны имеют слабоизвилистые и извилистые стенки, местами боковые стенки клеток эпидермиса с четковидными утолщениями, с нижней – более извилистые стенки. Клетки эпидермиса над жилками имеют продольно-вытянутую форму. Устьица овальные, располагаются с обеих сторон листа, на нижней – их значительно больше, окружены, как правило, тремя околоустьичными клетками, одна из которых заметно мельче двух других (анизокитный тип); встречаются устьица, окруженные 3–5 клетками эпидермиса. В мезофилле листа видны крупные межклетники (аэренхима). При рассмотрении стебля с поверхности видно, что клетки эпидермиса продольно-вытянутые с прямыми стенками и устьичным комплексом такого же строения, как и на листе.

В клетках паренхимы стебля проходят секреторные ходы с коричневым содержимым. При рассмотрении препаратов листочка обертки и лепестка установлено, что клетки эпидермиса имеют извилистые стенки и устьица; в большом количестве видны пыльцевые зерна. Жилки листа, листочка обертки и лепестка сопровождаются секреторными ходами.

Для подтверждения подлинности травы володушки золотистой предложены

качественные реакции на флавоноиды (цианидиновая реакция) и дубильные вещества катехиновой природы с раствором железомасляных квасцов, тонкослойная хроматография (ТСХ) со стандартным образцом (СО) рутина: хроматографирование проводится в системе растворителей «этилацетат – уксусная кислота – вода» в соотношении 5:1:1.

На хроматограмме (рис. 2) после обработки спиртовым раствором алюминия хлорида при просмотре в УФ-свете с длиной волны 365

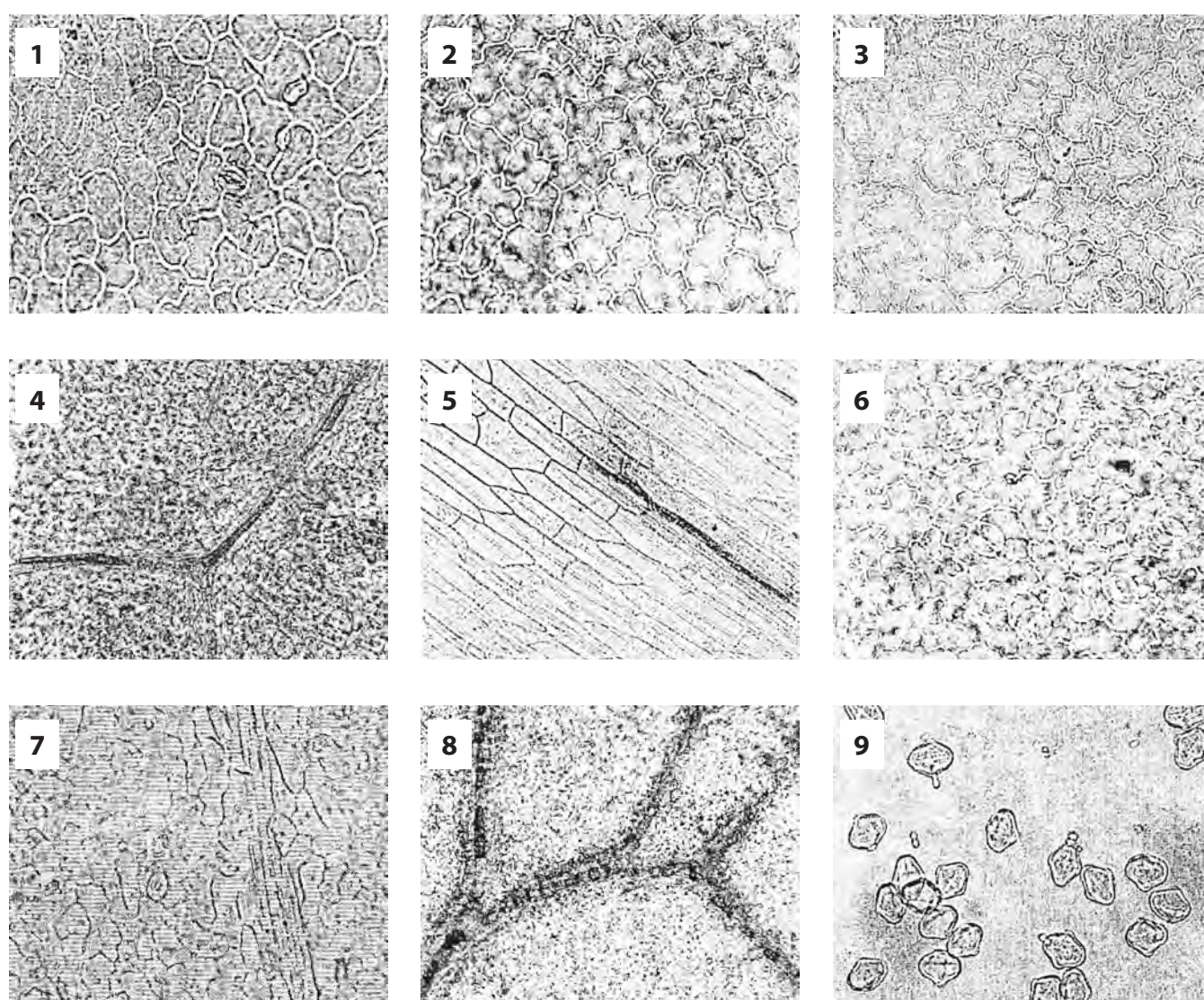
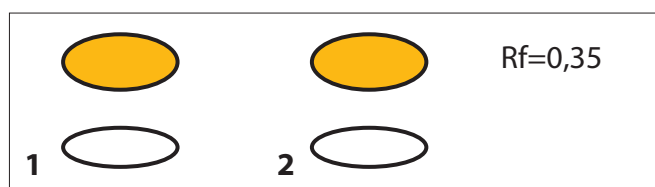


РИС. 1. Диагностические признаки анатомического строения травы володушки золотистой: 1–2 – фрагменты верхнего эпидермиса листа (x400), 3 – фрагмент нижнего эпидермиса листа (x400), 4 – фрагмент жилки листа с секреторными ходами (x200), 5 – фрагмент эпидермиса стебля, секреторный ход (x200), 6 – фрагмент эпидермиса листочка обертки (x400), 7 – фрагмент эпидермиса лепестка (x400), 8 – фрагмент лепестка вдоль жилок, секреторные ходы (x200), 9 – пыльца (x400)



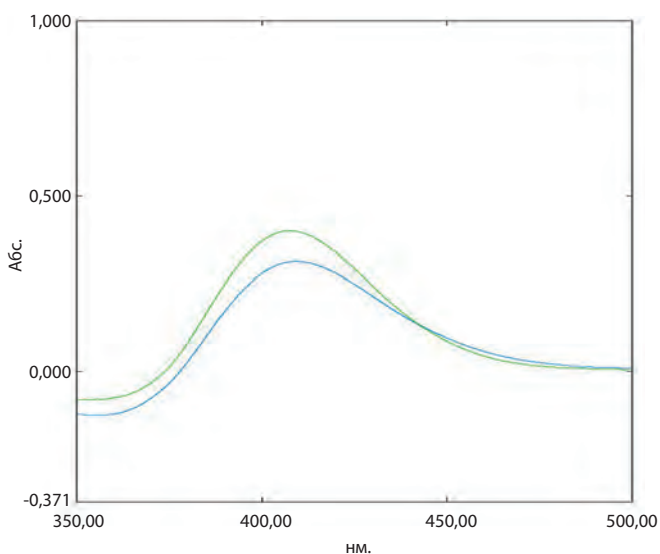
1 – исследуемое извлечение
2 – рутин

РИС. 2. Схема ТСХ хроматограммы спиртового извлечения из травы володушки золотистой

нм должна обнаруживаться зона адсорбции с $R_f 0,35 \pm 0,05$ желто-зеленой флюоресценции, соответствующая аналогичной зоне СО рутина. Допускается наличие других зон с $R_f 0,41 \pm 0,05$ желто-зеленой флюоресценции.

При фармакогностическом изучении травы для сырья володушки золотистой определена номенклатура числовых показателей и установлены их нормы: содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин; влажность; содержание золы общей; золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной; почерневших, побуревших и пожелтевших частей растения; стеблей, в т.ч. отделенных при анализе; органической и минеральной примесей.

Для выявления содержания биологически активных веществ в траве володушки золотистой предлагается методика количественного определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии. В ходе разработки методики установлено (рис. 3), что УФ-спектр водно-спиртового извлечения имеет максимум поглощения при длине волны 410 ± 2 нм, что совпадает с максимумом поглощения рутина в условиях комплексообразования с алюминия хлоридом. В этой связи предложено проводить определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин. В соответствии с современными требованиями методика валидирована по показателям: специфичность, линейность, правильность, сходимость и воспроизводимость [8].



— Извлечение из травы володушки золотистой
— СО рутина

РИС. 3. УФ-спектры спиртового извлечения из травы володушки и раствора рутина

В ходе проведенного изучения нового вида лекарственного растительного сырья были установлены критерии подлинности (морфологические и анатомо-диагностические признаки, качественные реакции и тонкослойная хроматография) и качества (номенклатура числовых показателей) травы володушки золотистой, что является неотъемлемым этапом разработки лекарственного средства. Это позволило разработать и оформить нормативный документ – проект фармакопейной статьи «Володушки золотистой (длиннолистной) трава» с целью обеспечения контроля качества сырья, используемого для производства лекарственных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Джавахян М.А., Канунникова Ю.С., Сокольская Т.А., Николаева О.Б. Анатомо-диагностическое изучение травы володушки золотистой (*Herba Bupleuri aurei*)

- микроскопическим методом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2012, №3, с. 22–28.
2. ВФС 42-580-76 «Трава володушки много-жильчатой».
 3. Курманова Е.Н., Джавахян М.А., Громакова А.И., Ферубко Е.В. Изучение специфической активности володушки золотистой травы экстракта суммарного. Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине», посвященной 85-летию ВИЛАР. – М., ФГБНУ ВИЛАР, 2016, с. 602–603.
 4. Флора СССР, т. XVI, – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1950, с. 295–296.
 5. Ареалы лекарственных и родственных растений СССР. Под. ред. В.М. Шмидта. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1990, с. 68–70.
 6. Горбунов Ю.Н., Положий А.В. Род *Vipreum* L. – Володушка. Ареалы лекарственных и родственных им растений СССР (Атлас). Под. ред. В.М. Шмидта. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1983, с. 65–68.
 7. Минаева В.Г. Володушка – *Vipreum* L. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск: Наука, 1991, с. 269–271.
 8. Сагарадзе В.А., Сайбель О.Л., Джавахян М.А. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки золотистой // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, 2016, №2 (12), с. 35–36.

THOROUGHWAX GOLD GRASS – NEW RAW MATERIALS FOR PRODUCING DRUGS

E.A. Konyaeva, O.G. Alentyeva

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow

In this study, a new species of the medicinal plant materials – grass thoroughwax gold proposed as raw materials for the production of medicines. Established criteria of authenticity (morphological and anatomical diagnostic features, qualitative reactions and thin layer chromatography) and quality (item numbers) of this raw material. The developed method of quantitative determination of the content of active substances. The proposed quality criteria included in the draft of Pharmacopoeial section.

Keywords: thoroughwax golden, grass, herbal drugs, standardization

УДК 578.083:577.15.04:615.01

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ (*RHODIOLA ROSEA L.*) С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ БИОТЕСТ-СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

И.А. Лупанова, канд. биол. наук, заместитель руководителя Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Л.Б. Стрелкова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем НИЦ БМТ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Т.А. Савина, канд. биол. наук, заведующая отделом биотехнологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Е.В. Ферубко, канд. мед. наук, руководитель Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Представлено сравнительное изучение биологической активности экстракта из клеточной культуры и экстракта из корней и корневищ родиолы розовой (*Rhodiola rosea L.*) с применением специфических ферментных биотест-систем на основе глутатионредуктазы, каталазы, NO-синтезы в условиях опытов *in vitro*. Было показано, что экстракт из биомассы родиолы розовой проявляет достоверно выраженную адаптогенную активность, превосходящую образец сравнения с известными адаптогенными свойствами в 1,3 раза. Установлено, что БАВ экстракта из культуры родиолы розовой активируют скорость iNOS-реакции (на 14%), что свидетельствует о наличии иммуностимулирующей активности.

Ключевые слова: экстракт из клеточной культуры родиолы розовой (*Rhodiola rosea L.*), биологическая активность, специфические ферментные биотест-системы *in vitro*

Родиола розовая – травянистое многолетнее растение. В качестве лекарственного сырья используют корневища и корни родиолы розовой (*Rhizoma et radix Rhodiolae roseae*). В корне растения обнаружены гликозиды и флавоноиды, обладающие высокой биологической активностью. Лечебные свойства родиолы розовой в сочетании с высокой эффективностью и минимумом противопоказаний расширяют область применения данного средства. Спиртовой экстракт родиолы в научной медицине России применяют в качестве средства, стимулирующего центральную нервную систему, при астенических и неврастенических состояниях, повышенной утомляемости, пониженной работоспособности, вегетативно-сосудистой дистонии, в психиатрии, при функциональных заболеваниях нервной системы, в реабилитационном периоде после соматических и инфекционных заболеваний, а также у практически здоровых людей при пониженной

работоспособности [1]. В растении содержатся комплексы фенольных соединений: фенолоспирты (тирозол) и их гликозиды (салидросид), флавоноиды – розавин, розарин, флаволигнаны (родиолин), монотерпены, дубильные вещества, органические кислоты, большое количество сахаров [2].

Основой получения препаратов родиолы розовой служит заготавливаемое лекарственное сырье. Запасы данного вида сырья невелики. В связи с этим широко разрабатывается получение продуктов метаболизма родиолы розовой из клеточных культур растений. В ФГБНУ ВИЛАР получен клеточный штамм родиолы розовой с высокими ростовыми и биосинтетическими характеристиками [3]. Определение целесообразности проведения с данным штаммом дальнейших исследований достаточно актуально. Поэтому оценка биологической активности метаболитов данной клеточной культуры может являться ключевым показателем перспективности проводимых исследований.

Для первичного скрининга биологической активности растительных экстрактов целесообразно применение специфических ферментных биотест-систем *in vitro*. Информативность разработанных в ФГБНУ ВИЛАР специфических ферментных биотест-систем определяется в условиях опытов *in vitro* средством изучаемых биологически активных веществ (БАВ) к соответствующим ферментам, играющим ключевую роль в проявлении целевой биологической активности. Специфические ферментные биотест-системы *in vitro* multifunctional, позволяют оценить основной вектор биологической активности БАВ, механизм и характер их действия в зависимости от дозы, возможность негативного влияния БАВ на организм и др. Так, адаптогенные, антиоксидантные и противомикробные свойства экстрактов изучаются в условиях опытов *in vitro* с помощью каталазной (КАТ) ферментной биотест-системы в комбинации

с глутатионредуктазной (ГР) биотест-системой [4,5,6]. Глутатионредуктазная реакция является лимитирующим звеном восстановленного внутриклеточного глутатионового цикла, играющего исключительно важную роль в защите белков, нуклеиновых кислот, липидов, внутриклеточных мембран от окислительного стресса. Каталаза катализирует разложение образующегося в процессе биологического окисления пероксида водорода на воду и молекулярный кислород ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$), а также окисляет в присутствии пероксида водорода низкомолекулярные спирты и нитриты. Как было доказано проводимыми в ФГБНУ ВИЛАР исследованиями, БАВ адаптогенной направленности избирательно повышают скорость глутатионредуктазной реакции и снижают или не влияют на скорость каталазной реакции в опытах *in vitro* [4].

Для достоверного обнаружения в условиях *in vitro* биологической активности БАВ в экстрактах и фракциях, полученных из лекарственных растений, хорошо себя зарекомендовала ферментная биотест-система, разработанная на основе индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [7]. Индуцибельная NO-синтаза (iNOS II) играет важную роль в защите организма от инфицирующего агента, так как продуцирует активный радикал оксида азота (NO^*), который участвует в регуляции иммунитета, сосудистого тонуса, обеспечивает антимикробную и противоопухолевую защиту [8]. Известно, что лекарственные препараты, обладающие иммуностимулирующими свойствами, активируют макрофаги и увеличивают синтез iNOS [9]. Также на iNOS биотест-системе было показано, что известные нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС) с установленными противовоспалительными свойствами – мелоксикам (мовалис), кетопрофен (кетонал), диклофенак (вольтарен) – достоверно ингибируют в условиях *in vitro* скорость ферментативной реакции, катализируемую iNOS в условиях *in*

vitro [10]. Поэтому направленный поиск биологически активных веществ (БАВ), снижающих активность фермента iNOS *in vitro*, может быть использован для оценки противвоспалительной активности БАВ в экстрактах и фракциях, полученных из растительного сырья.

Методы выявления искомой биологической активности по влиянию БАВ на скорость каталазной, глутатионредуктазной реакций и реакций, катализируемых NO-синазой, *in vitro* отличаются высокой специфичностью и чувствительностью, хорошей воспроизводимостью, меньшей трудоемкостью, чем известные методики, не требуют наличия гомогената клеток и дорогостоящих реактивов.

Цель настоящей работы – изучение биологической активности экстракта из клеточной культуры родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) в сравнении с образцом 30% спиртового экстракта (1:1) из корней и корневищ родиолы розовой с применением каталазной, глутатионредуктазной и NO-синазой специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro*. Используемые в данной работе ферментные биотест-системы входят в состав Биологической коллекции специфических ферментных биотест-систем *in vitro* (БК-СФБТС) ФГБНУ ВИЛАР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования: суспензионная культура родиолы розовой (СК) штамма Rr (S) 2013ВИЛАР, входящая в состав Биологической коллекции клеточных культур лекарственных растений ФГБНУ ВИЛАР (коллекционный номер 04868244-012-2014), и препарат сравнения (ПС) – 30% спиртовой экстракт (1:1) из корней и корневищ родиолы розовой.

Реактивы: глутатион окисленный, высокоочищенные ферменты глутатионредуктаза (ГР), каталаза (КАТ), НАДФН, магний

ацетат, 6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптерин (ДМТП), дитиотреитол (ДТТ), ДМСО – реактивы фирмы Sigma-Aldrich, США; N- (гидроксиэтил) пиперазин-2-этансульфоновая кислота (HEPES), L-аргинин, оксигемоглобин – GERBU, Германия, препарат индуцибельной NO-синтазы (iNOS) из мышинных макрофагов, экспрессированных *E. Coli*, в буферном растворе 50 мМ HEPES pH 7,4 с 1 мМ ацетатом магния и 10% глицерином фирмы Sigma-Aldrich, США, соляная кислота марки ОСЧ, фосфат натрия и калия, хлорид калия и магния, перекись водорода – отечественные реактивы.

Скорость глутатионредуктазной реакции определяли спектрофотометрически [7] по убыли поглощения при 340 нм за счет окисления НАДФН эквимольным количеством восстановленного глутатиона. Измерения проводились на анализаторе для клинической химии Clima MC-15. Объем пробы 0,5 мл. Исследования проводили при 24°C.

Для определения скорости каталазной реакции использовали метод [11], основанный на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс, то есть измерения вели по убыли перекиси водорода в процессе реакции. Измерения проводились на анализаторе для клинической химии Clima MC-15.

Активность тест-фермента iNOS в экспериментах *in vitro* оценивали по скорости реакции, катализируемой iNOS при 37°C. Реакционная проба содержала буферный раствор 50 мМ HEPES pH 7,4 с 1 мМ ацетатом магния, ДМТП, ДТТ в концентрациях, указанных в работе [10]. Реакционная проба содержала фермент iNOS в оптимальной концентрации – 1,2 мкг/мл, субстрат – 0,5 мМ раствор L-аргинина, раствор НАДФН в концентрации 0,1 мМ. Исходный раствор исследуемого образца готовили в концентрации 2 мг/мл, конечная концентрация в реакционной пробе составляла 13,3 мкг/мл. Скорость iNOS-реакции до (контроль) и после добавления

тестируемого вещества (опыт) определяли по изменению поглощения НАДФН при 340 нм в процессе iNOS-реакции на двухлучевом спектрофотометре марки «Шимадзу UV-1800» (Япония), используя программу «Кинетические исследования». Кинетическую скорость ферментативной реакции, катализируемой iNOS *in vitro*, рассчитывали по изменению поглощения при 340 нм в течение 60 секунд, используя молярный коэффициент экстинкции НАДФН, равный $6,22 \text{ mM}^{-1}$.

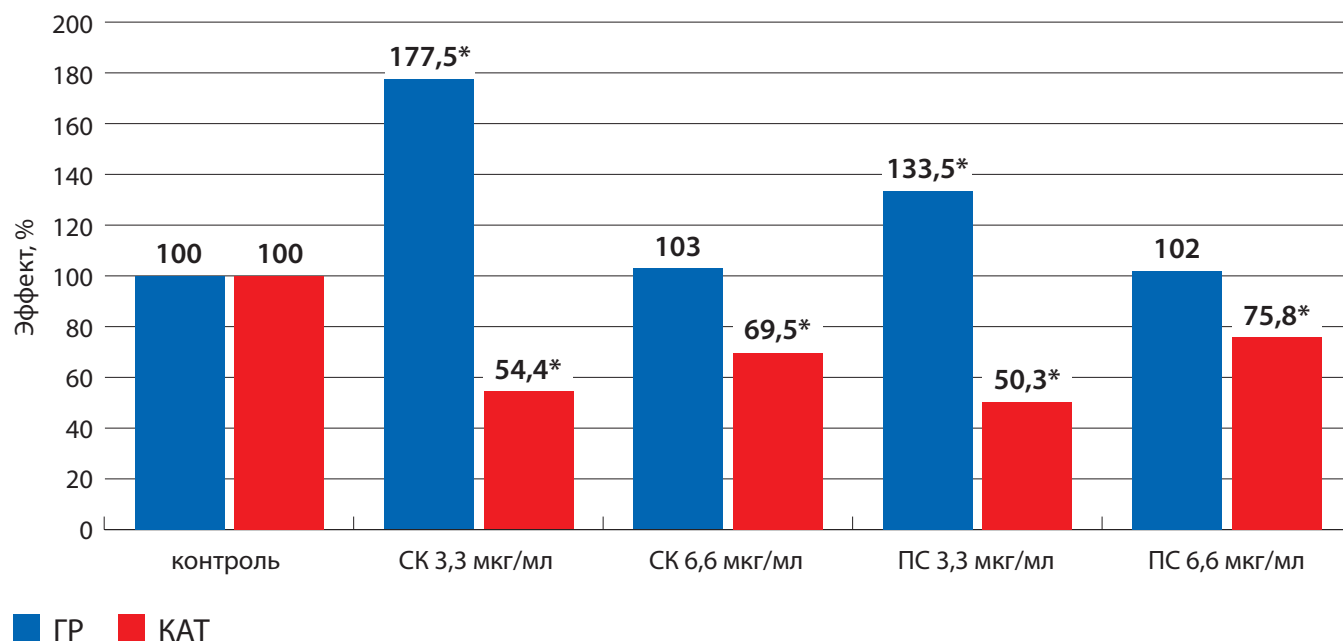
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 6,0 (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента [12]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные в тексте и на графиках представлены в виде $M \pm m$. Где M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения биологической активности экстракта из суспензионной культуры родиолы розовой с применением КАТ и ГР – специфических биотест-систем в условиях опытов *in vitro* представлены на рис. 1. Образец сухого экстракта из культуры клеток родиолы розовой (СК) и препарат сравнения (ПС) были изучены в концентрациях 3,3 мкг/мл и 6,6 мкг/мл.

Было установлено, что все образцы проявляли адаптогенные свойства, ускоряя ГР-реакцию и снижая скорость КАТ реакции. Стоит отметить, что экстракт из культуры клеток родиолы розовой проявляет достоверно выраженную адаптогенную активность, превосходящую активность образца сравнения с известными адаптогенными свойствами в 1,3 раза в концентрации 3,3 мкг/мл.

Результаты эксперимента с применением тест-фермента iNOS представлены на рис. 2. Оценку скорости ферментативной реакции, катализируемой iNOS, проводили до и после



* Статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,05$

РИС. 1. Влияние образцов экстракта из биомассы родиолы розовой (СК) и препарата сравнения (ПС) на скорость глутатионредуктазы (ГР) и каталазы (КАТ) *in vitro*

добавления в пробу 13,3 мкг/мл исследуемых препаратов. Для этого спектрофотометрически в кинетическом режиме регистрировали изменение оптического поглощения опытной пробы при 340 нм в процессе ферментативной реакции. Кинетическую скорость ферментативной реакции *in vitro* рассчитывали, используя молярный коэффициент экстинкции НАДФН, равный 6,22 мМ⁻¹.

Проведенные эксперименты показали, что 30% спиртовой экстракт из биомассы родиолы розовой в концентрации 13,3 мкг/мл активирует кинетическую скорость iNOS-реакции по сравнению с контролем на 14%, что может свидетельствовать о наличии иммуностимулирующей активности исследуемого объекта. Противовоспалительная активность экстракта из клеточной культуры родиолы розовой не установлена, хотя отмечается ее присутствие у образца сравнения.

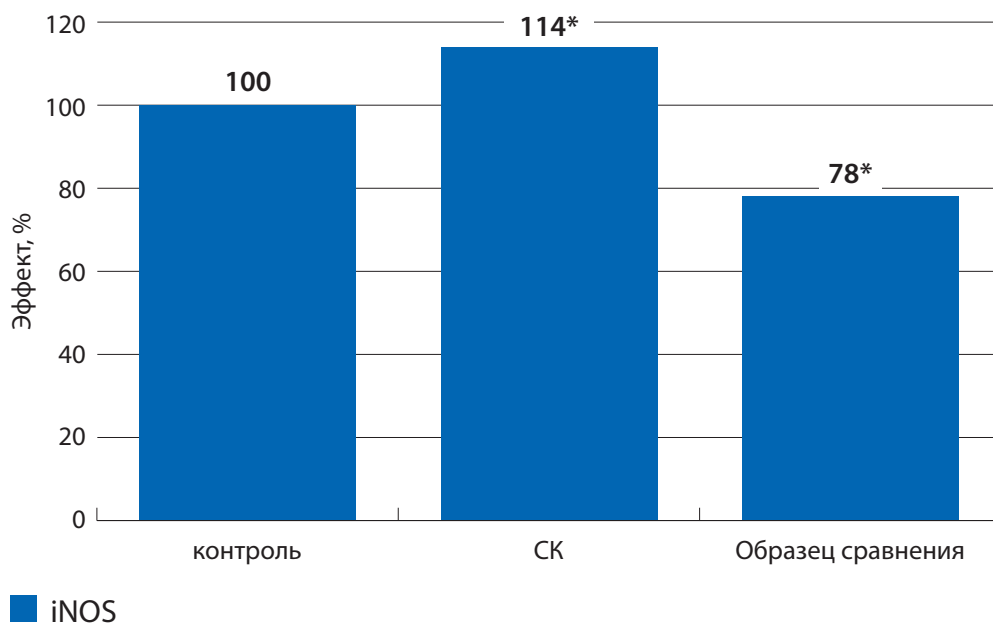
Таким образом, при изучении 30% спиртового экстракта из биомассы родиолы розовой и препарата сравнения с известными адаптогенными свойствами с применением КАТ

и ГР – специфических биотест-систем в условиях опытов *in vitro* были выявлены выраженные адаптогенные свойства изученных образцов. При этом экстракт из биомассы родиолы розовой проявляет достоверно выраженную адаптогенную активность, превосходящую образец сравнения с известными адаптогенными свойствами в 1,3 раза в концентрации 3,3 мкг/мл.

Результаты эксперимента с применением тест-фермента iNOS показали, что БАВ 30% спиртового экстракта из культуры родиолы розовой активируют скорость iNOS-реакции (на 14%), что подтверждает наличие иммуностимулирующей активности у исследуемого объекта.

ВЫВОДЫ

Разработанные в ФГБНУ ВИЛАР оригинальные специфические ферментные биотест-системы *in vitro* проявляют высокую избирательность к БАВ, обладающим соответствующими



* Статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,05$

РИС. 2. Влияние образцов экстракта из биомассы родиолы розовой (СК) и препарата сравнения (ПС) на кинетическую скорость ферментативной реакции, катализируемую iNOS *in vitro*

фармакологическими свойствами, успешно применяются в фармакологии и фармации: для поиска и разработки новых фитопрепаратов, экспресс-оценки качества растительного сырья и биотехнологических продуктов. В рамках данного исследования были изучены адаптогенные и противовоспалительные свойства суспензионной культуры родиолы розовой штамма Rr (S) 2013ВИЛАР в сравнении с 30% спиртового экстракта (1:1) из корней и корневищ родиолы розовой.

В результате проведенного изучения биологической активности экстракта из суспензионной культуры родиолы розовой были установлены его адаптогенные и иммуностимулирующие свойства.

Клеточная культура родиолы розовой штамма Rr (S) 2013ВИЛАР может быть рекомендована в качестве возобновляемого источника фитосырья для производства лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Машковский М.Д., *Лекарственные средства. Пособие для врачей. Том I. Изд. 14-е, переработ., исправл. и дополн.* – М.: Новая волна, 2000.
2. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды // *Фармация*. 2009. №1. С. 51–54.
3. Савина Т.А., Мясникова С.Б., Балакина М.В. Оптимизация условий выращивания суспензионной культуры родиолы розовой (*Rhodiola Rosea* L.) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. Т. 19. №9. С. 13–17.
4. Патент №2181890. Способ выявления веществ, обладающих адаптогенными свойствами, *in vitro*. Быков В.А., Минеева М.Ф., Дубинская В.А., Ребров Л.Б., Колхир В.К.
5. Патент №2181891. Способ выявления веществ, обладающих противомикробными и противовирусными свойствами, *in vitro*. Быков В.А., Дубинская В.А., Минеева М.Ф., Ребров Л.Б., Колхир В.К.
6. Патент РФ №2181892. Способ выявления веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, *in vitro*. Быков В.А., Дубинская В.А., Минеева М.Ф., Ребров Л.Б., Колхир В.К.
7. Лупанова И.А. Исследование молекулярных механизмов действия биологически активных веществ на примере тритерпеновых и флавоноидных гликозидов. Дисс. ... канд. биол. наук. – Москва. 2011. С. 131.
8. Aebi H. *Glutathione reductase* // *Methods in enzymatic analysis*. H.V. Bergmeyer (red.). 1974. 2. 673–678.
9. Граник В.Н., Григорьев Н.Б. Оксид азота [NO]. 2004. – М.: Вузовская книга, – 359 с.
10. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Зуев В.А. Молекулярные механизмы врожденного иммунитета в развитии старения и патогенез хронического инфекционного воспаления центральной нервной системы // *Вестник Росс. академии естеств. наук*. 2010. Вып. 1. С. 74–80.
11. Стрелкова Л.Б., Кондакова Н.В., Дубинская В.А., Быков В.А. Индуцибельная NO-синтаза как ферментная биотест-система для выявления веществ с противовоспалительными свойствами *in vitro* // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013. №13. С. 75–80.
12. Королюк М.А., Иванова М.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело*. – М.: Медицина. 1988. №1. С. 1–8.
13. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. 2005, – 832 с.

STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE RHODIOLA ROSEA L. BIOMASS EXTRACT USING SPECIFIC ENZYMATIC TEST SYSTEMS IN VITRO

I.A. Lupanova, L.B. Strelkova, T.A. Savina, E.V. Ferubko,

«All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

The objects of study are Rhodiola rosea L. biomass extract, strain Rr (S) 2013VILAR in comparison with the dry Rhodiola Rosea root extract. To study the extract of Rhodiola rosea biologically active properties, we were using the specific enzyme bio-test systems in vitro glutathione reductase-, catalase- and NO-synthase – base. These bio-test systems administrations can detect respectively compounds with antioxidant, antimicrobial, adaptogenic and anti-inflammatory activity can be detected using complex of these specific enzyme bio-test systems. It was found better adaptogenic activity (1,3 as much) of biologically active substances contained in a Rhodiola rosea biomass extract in comparison with dry Rhodiola rosea root extract. It was found that extract from the Rhodiola rosea culture has activated the rate of iNOS-reaction (by 14%). It was founded presence of immunomodulating activity.

Keywords: extract of Rhodiola rosea L.biomass, specific enzymatic biotest systems, biological activity

УДК 633.88:631.524.84

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ХРАНЕНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ В СЫРЬЕ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*CALENDULA OFFICINALIS* L.)

Е. Л. Маланкина, доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры овощеводства Российского государственного аграрного университета – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, gandurina@mail.ru

Е.Л. Комарова, канд. фарм. наук, главный технолог ООО «Натуринг», г. Москва

Л.В. Биктимирова, канд. сельскохозяйственных наук, инженер ООО «Натуринг», г. Москва

В.Н. Дул, канд. фарм. наук, заместитель руководителя Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, dvnslava@rambler.ru

Л.Н. Козловская, канд. биол. наук, доцент кафедры ботаники, селекции и семеноводства садовых растений Российского государственного аграрного университета – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, lkozlovsk@mail.ru

Известно, что каротиноиды в лекарственном сырье календулы лекарственной очень нестабильны, происходит частичная потеря антиоксидантного и некоторых других свойств сырья. Потери содержания каротиноидов в лекарственном сырье при его хранении в течение первых трех месяцев могут составлять 75%, а пяти месяцев – более 90%, поэтому изучение влияния условий и продолжительности хранения сырья календулы на содержание каротиноидов является актуальной задачей. В исследованиях были использованы высокоурожайные сорта календулы Золотые Шары, Оранжевые Шары, Оранжевый Король и Фiesta Гитана. Определение содержания каротиноидов проводили по методике «Lutein» USP-29 [1]. Установлено, что хранение в вакуумной упаковке на 15–25% повышало сохранность каротиноидов по сравнению с хранением сухого сырья в бумажном пакете при комнатной температуре. Максимальную сохранность каротиноидов обеспечивало замораживание свежего сырья. При использовании цветков календулы

в качестве лекарственного сырья или источника каротиноидов и лютеина для БАДов рекомендуется использование свежесобранного сырья или применение заморозки свежего сырья.

Ключевые слова: ноготки лекарственные, каротиноиды, флавоноиды, хранение лекарственного сырья, вакуумная упаковка, заморозка

В настоящее время возрос интерес к природным источникам ксантофиллов (лютеина и зеаксантина), и прежде всего лютеинсодержащим растениям. Лютеин является природным антиоксидантом, ответственным за нормальное функционирование макулы глаза (в последнее время такое сырье широко используется в профилактике возрастных заболеваний глаз, включая катаракту и ретинопатию). Основным источником сырья в данный момент – язычковые цветки некоторых сортов бархатцев прямостоячих. Однако выращивание бархатцев с этой целью экономически

целесообразно только в тропических и субтропических странах. Поэтому поиск растений – потенциальных источников лютеина, способных расти в центральной части России, является перспективным направлением. Одним из таких растений является календула лекарственная, или ноготки лекарственные (*Calendula officinalis* L.).

Календула лекарственная является в настоящее время одним из самых востребованных видов лекарственного растительного сырья. Ее производство в мире сосредоточено в странах ЕЭС, Египте, Китае. В России эта культура традиционно занимает одно из ведущих мест. Однако различные сорта существенно отличаются как по содержанию каротиноидов, прежде всего лютеина, так и других фармакологически значимых веществ. Учитывая, что в настоящее время селекция новых лекарственных сортов в нашей стране ведется медленно, новых сортов практически нет, перспективно оценить по содержанию действующих веществ и урожайности наиболее распространенные декоративные сорта.

Календула лекарственная относится к сырью, которое не подлежит длительному хранению. По условиям ГФ II издания, срок годности сырья календулы лекарственной составляет 1 год. Однако стандартизация сырья проводится по флавоноидам, которые относительно стабильны в сырье, и не учитывается содержание каротиноидов, которые являются очень нестабильными, но весьма важными в медицинском отношении соединениями и представлены в календуле лекарственной прежде всего ксантофиллами. Ксантофиллы – группа кислородсодержащих каротиноидов, которая обладает высокой антиоксидантной активностью.

Самые широко распространенные и известные из них – это пигменты листьев лютеин и зеаксантин, которые являются дигидроксипроизводными α -каротина и β -каротина

соответственно и называются по новой системе β , ϵ -каротин-3,3'-дио́лом и β , β -каротин-3,3'-дио́лом.

Система сопряженных двойных связей делает каротиноиды чрезвычайно подверженными окислительному обесцвечиванию кислородом воздуха. *In vivo* каротиноиды обычно являются составной частью структуры клетки, или органеллы, и находятся в ассоциации или с белками, или с другими клеточными липидами. В этих условиях каротиноиды стабилизированы и защищены от перечисленных выше вредных влияний. При сушке и разрушении многих клеточных структур исчезает и стабилизирующая способность клетки к сохранению каротиноидов, которые начинают легко разрушаться при сушке и дальнейшем хранении.

Соответственно, с уменьшением содержания каротиноидов происходит частичная потеря антиоксидантного и некоторых других свойств сырья. По данным башкирских исследователей, содержание каротиноидов в сырье календулы лекарственной при хранении в течение 3 месяцев снизилось с 320 мг% до 80 мг%, через 4 месяца – до 33 мг%, 5 месяцев – до 28 мг% [1]. Согласно другим данным, через месяц остается 75–85% от начального количества действующих веществ [2]. Кроме того, сорта существенно отличаются как по содержанию каротиноидов, так и по их стабильности в сырье [3,4]. Вместе с тем при анализе литературы данные по содержанию каротиноидов различных авторов сильно разнятся, что, вероятно, связано не только с сортовой принадлежностью сырья, но и с условиями выращивания, сушки и хранения.

Таким образом, проблема хранения этого вида лекарственного растительного сырья в зависимости от сорта и условий является на сегодняшний день актуальной задачей.

Основной **целью** исследований было выявить влияние условий и продолжительности

хранения сырья на содержание суммы ксантофиллов и разработать рекомендации по оптимизации хранения лютеинсодержащего сырья (язычковых цветков).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая, что в настоящее время для получения сырья в различных странах широко используют декоративные сорта, в частности Фиеста Гитана, Еллоу Гитана, Оранжевые Шары, Зеленое Сердце, Индийский Принц, Радио и многие другие [5,6], нами были выбраны наиболее распространенные в Российской Федерации и доступные с точки зрения получения посевного материала четыре сорта – Золотые Шары, Оранжевые Шары, Оранжевый Король и Фиеста Гитана, характеризующиеся обильным цветением, высокой урожайностью и большим числом язычковых цветков (махровостью).

Семена получены от АФ «Гавриш». Опыты закладывали на территории лаборатории плодородства РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева в 2012–2013 годах. Цветки собирали по мере распускания, сушили при комнатной температуре в темноте и закладывали на хранение в соответствующих условиях. Содержание суммы каротиноидов перед закладкой на хранение определяли в свежем сырье отдельно в язычковых цветках и корзинках, при пересчете на абсолютно сухое сырье, а затем определяли содержание каротиноидов сразу после сушки.

Изучение условий хранения сырья предусматривало три варианта, в том числе один вариант хранения свежего сырья:

1. В герметично запаянном полиэтиленовом пакете (без доступа воздуха) сырье хранилось в темном месте при комнатной температуре. Перед закладкой растений в вакуумную упаковку их высушивали до влажности 11–12%.

2. В бумажных пакетах сырье хранилось без защиты от действия света и воздуха при комнатной температуре.

3. В бумажном пакете свежее сырье хранилось в морозильной камере при температуре –18°C.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами [7] и с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2003.

В настоящее время существует достаточно большое число методов подготовки проб для количественного определения каротиноидов [8,9,10].

Нами были опробованы методики анализа, предлагаемые в литературе, на сырье календулы лекарственной и выбрана по комплексу показателей оптимальная, на наш взгляд.

Для массового определения содержания каротиноидов в сортах нами была выбрана методика Института питания РАН [10], характеризующаяся хорошей воспроизводимостью, применимая для определения ксантофиллов и широко применяемая для определения суммы этой группы каротиноидов в продуктах питания и БАДах.

Содержание суммы ксантофиллов определяли методом спектрофотометрии при длине волны 474 нм. Методика позволяет определить суммарное содержание лютеина и зеаксантина, что объясняется близкими значениями коэффициентов молярной экстинкции ($\epsilon \sim 130000$). Для извлечения использовали в соответствии с рекомендациями Института питания РАН [10] систему растворителей «гексан: этанол: ацетон: толуол» – 10:6:7:7.

Содержание каротиноидов определяли отдельно в язычковых цветках (далее – лепестки) и корзинках, на которые приходится 2/3 массы соцветия. Особую ценность представляют сорта с высоким содержанием ксантофиллов именно в целой корзинке, так как масса

корзинки существенно больше, чем масса язычковых цветков и, соответственно, с единицы площади можно получить больше сырья для переработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным [11,12], большую часть каротиноидов в календуле составляют лютеин и зеаксантин, и при хранении в комнатных условиях в течение длительного времени происходят существенные потери каротиноидов – в основном за счет ксантофиллов, в частности легко разрушающегося зеаксантина и чуть более устойчивого лютеина.

Наблюдения проводили в течение года на двух сортах, характеризовавшихся высоким содержанием каротиноидов. Перед закладкой растений в вакуумную упаковку

их высушивали до влажности 11–12%. Результаты представлены на рис. 1.

Следует отметить, что сорт Оранжевые Шары показал нетипичный для календулы результат. Практически у всех исследованных нами ранее сортов, а также по результатам большинства других авторов, содержание суммы каротиноидов было выше в язычковых цветках или было близко к таковому в корзинках. В этом сорте отмечено очень высокое содержание каротиноидов в корзинках. Уменьшение содержания каротиноидов происходило особенно резко в первые месяцы хранения, а в последующем значения содержания этих соединений в корзинках и язычковых цветках практически выравнивались. Уравнения регрессии для сорта Оранжевые Шары представляют собой нелинейное уменьшение содержания каротиноидов в процессе хранения с максимальными потерями в первый

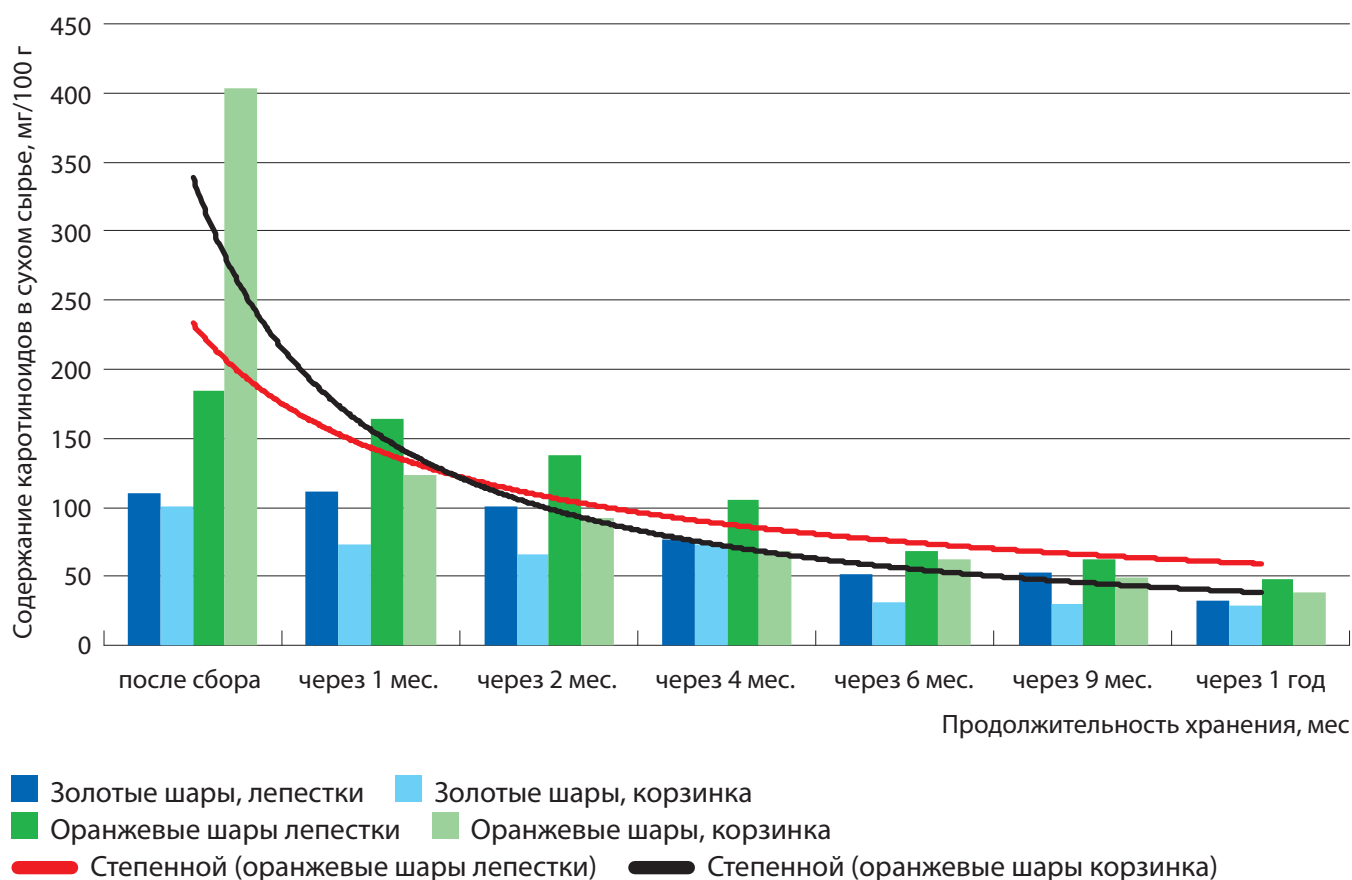


РИС. 1. Влияние продолжительности хранения в вакуумной упаковке на сохранность каротиноидов в сырье календулы лекарственной

месяц. Особенно резкое падение наблюдается в корзинках.

Оранжевые Шары, корзинки $y = 339,41x^{-1,1196}$;

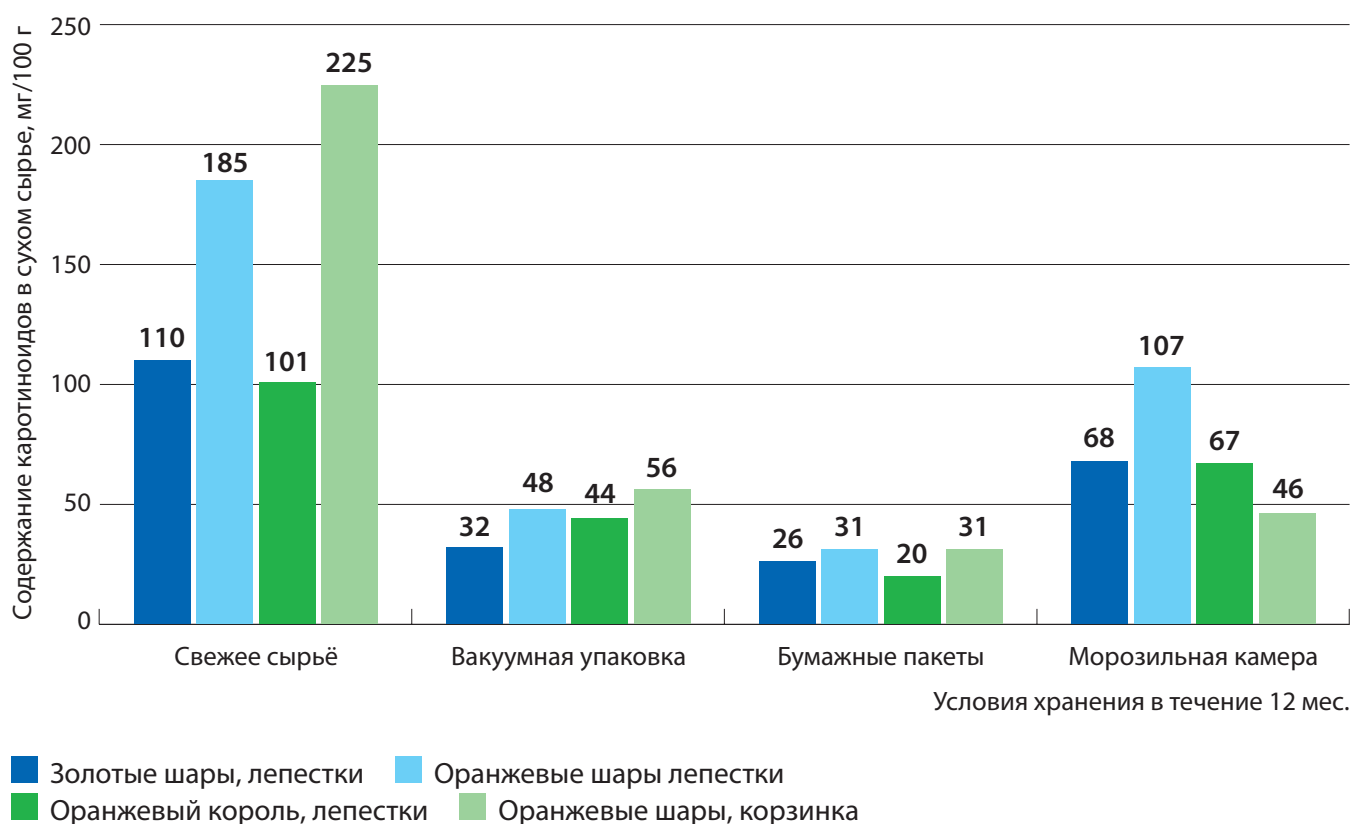
Оранжевые Шары, лепестки $y = 233,25x^{-0,7044}$.

У сорта Золотые Шары прослеживалась аналогичная тенденция при более низком начальном содержании суммы каротиноидов как в корзинках, так и в язычковых цветках. Видимо, это связано с тем, что в календуле достаточно высокая доля зеаксантина и лютеина [11]. Данный сорт показал более типичный для календулы результат – более высокое содержание каротиноидов в язычковых цветках. Эти соединения без присутствия антиоксидантов, которые обычно добавляют в БАДы, начинают разрушаться практически сразу с началом сушки и при последующем хранении. Вероятно, это происходит, когда сырье находится в контакте с воздухом. В период сушки снижение содержания каротиноидов

составляет 2,5–4 раза, в зависимости от сорта и вида сырья.

Потери в язычковых цветках происходили гораздо быстрее, чем в корзинках. Далее сухое сырье в вакуумной упаковке хранится более стабильно. Аналогичные результаты были получены в другом опыте на сортах Фиеста Гитана и Оранжевый Король.

При сравнительном изучении стабильности содержания каротиноидов в язычковых цветках у четырех сортов при хранении в течение 12 месяцев в вакуумной упаковке, бумажных пакетах и морозильной камере в течение года выявлено, что максимальная сохранность каротиноидов достигалась при хранении свежемороженого сырья при температуре -18°C . Как видно из диаграммы (рис. 2), у всех сортов, за исключением Фиеста Гитана, сохранность каротиноидов была выше при замораживании



НСР 05=12 мг/100 г

РИС. 2. Влияние условий хранения на сохранность каротиноидов в язычковых цветках календулы лекарственной

Таблица 1.

**СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ В ЯЗЫЧКОВЫХ ЦВЕТКАХ КАЛЕНДУЛЫ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОСЛЕ ХРАНЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ,
В % К СВЕЖЕМУ СЫРЬЮ, 2012–2013 Г.**

Сорт	Свежее сырье	Вакуумная упаковка	Бумажные пакеты	Морозильная камера
Золотые Шары	100	29	24	62
Оранжевые Шары	100	26	17	58
Оранжевый Король	100	44	20	66
Фиеста Гитана	100	25	14	20

и достигала у сорта Оранжевые Шары 107 мг/100 г сырья.

Худшие результаты давала бумажная упаковка. Содержание каротиноидов не превышало 31 мг/на 100 г сырья. Этот способ соответствует хранению в домашних условиях и в картонных коробках расфасованного сырья в аптеках.

Ограничение доступа воздуха в вакуумной упаковке позволило повысить сохранность каротиноидов в 1,5–2 раза по сравнению с традиционным хранением в бумажных пакетах.

Еще нагляднее можно сравнить потери при хранении, выразив их в процентах от начального содержания каротиноидов в сырье. Как видно из табл. 1, сохранность каротиноидов при заморозке у трех сортов из четырех составила около 60%, что составляет больше половины от первоначального значения, при вакуумировании в трех случаях из четырех сохранилось менее 1/3 каротиноидов, от 25 до 29%, а в бумажных пакетах сохранность составляла 1/4–1/5 от первоначального значения.

В целом следует сказать, что практически у всех сортов через полгода хранения

в вакуумной упаковке при комнатной температуре без доступа света содержание каротиноидов снижается до значений 60–70 мг/% – независимо от стартового содержания каротиноидов. В язычковых цветках при более высоком начальном содержании суммы каротиноидов их потери проходят более интенсивно, чем в корзинках.

Учитывая, что обсуждается вопрос использования календулы в качестве антиоксиданта в пищевой промышленности [13], а также что каротиноиды календулы являются важным пищевым красителем, который может быть использован не только в быту, но и в пищевой промышленности, замороженное сырье может быть ценным полуфабрикатом, пригодным для переработки в течение всего года.

ВЫВОДЫ

Сохранность каротиноидов в сырье при продолжительном хранении в различных условиях может сильно изменяться в зависимости от сорта. Поэтому подбор относительно стабильных по содержанию каротиноидов в процессе хранения сортов является важной

задачей при получении сырья для фармацевтической промышленности.

Более эффективным для хранения с целью дальнейшего выделения каротиноидов или приготовления функциональных продуктов может являться хранение сырья при низких температурах (около -18°C) или в среде, не допускающей доступа воздуха, что позволяет сохранить в течение года до 60% каротиноидов.

Из приведенных выше результатов видно, что хранение в вакуумной упаковке на 15–25% повышало сохранность каротиноидов по сравнению с хранением сухого сырья в бумажном пакете при комнатной температуре. Максимальную сохранность каротиноидов обеспечивало замораживание свежего сырья. Такой способ хранения можно рекомендовать при использовании сырья календулы для приготовления функциональных продуктов. Вместе с тем для хранения сырья и для приготовления сборов и чаев можно использовать вакуумную упаковку. Однако в любом случае ценность сырья после полугода хранения существенно снижается. Поэтому для использования цветков календулы в качестве лекарственного сырья или в качестве источника каротиноидов и лютеина для БАДов (получение настоев, экстрактов, других готовых форм) рекомендуется использование свежесобранного сырья или применение метода заморозки свежего сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Исмагилов Р.Р., Костылев Д.А. Календула / Башкир. гос. аграр. ун-т. – Уфа, 2000. – 102 с.
- Isaac O. Die Ringelblume – eine alte Arzneipflanze neu betrachtet // Drogenreport, Jg. 13 (2000). Heft 1. – S. 15–16.
- Handbuch des Arznei- und Gewuerzpflanzenbaus. – Bernburg, Saluplanta, 2010. – B. 1 – S. 624–625.
- Haban M., Ostepka P., Salamon I. Agricultural aspects medicinal plants cultivation. – Nitra: Slovenska polnohospodarska univerzita, 2008. – P. 9–10, 37–39.
- Fiallo V., Hernandez C., Reyes M., et al. Comparacion entre 2 cultivares de Calendula officinalis L. // Rev. Cubana plant. med., 2000. – №5 (1). – P. 14–16.
- Доспехов Б.А. Математическая обработка данных. – М.: Агропромиздат, 1985. – 320 с.
- Фармакопея США USP 29, Национальный формуляр: NF 24: в 2 т.: [пер. с англ.]. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2009.
- Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals. Edited by W. Jeffrey Hurst. CRC Press 2002.
- Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи / Под ред. Тутуляна В.А. и Эллера К.И. – М.: Изд-во «Династия», 2010. – С. 43–62; 118–122.
- Биктимирова Л.В. Агробιολογические и биохимические особенности декоративных сортов календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) и перспективы их использования в качестве источников лекарственного сырья: Дисс.... канд. сельскохозяйственных наук: 06.01.06 / Биктимирова Лилия Владимировна [Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ин-т овощеводства]. – Москва, 2013. – 164 с.
- Malankina E.L., Kozlovskaya L.N., Biktimirova L.V. Comprehensive productivity evaluation in ornamental varieties of marigold (*Calendula officinalis* L.) as sources of medicinal plant raw material // Reviews of clinical pharmacology and drug therapy [Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии]. Vol. 13. – 2015. – P. 58.
- Gibson G.R. and Fuller R. The role of probiotics and prebiotics in the functional food concept, in Functional Foods / The Consumer, the Products and the Evidence. Sadler M.J. and Saltmarsh M. (Eds.). The Royal Society of Chemistry, – Cambridge, United Kingdom, 1998, 3–4.

THE INFLUENCE OF CONDITIONS AND STORAGE DURATION ON TOTAL CAROTENOIDS CONTENT IN CALENDULA (*CALENDULA OFFICINALIS* L.) RAW MATERIALS

E.L. Malankina¹, E.L. Komarova², L.V. Biktimirova², V.N. Dul³, L.N. Kozlovskaya¹

¹ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

² «Naturing» LLC, Moscow, Russia

³ «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants», Moscow Russia

It is known that carotenoids in medicinal plants calendula are very unstable, so the raw material is a partial loss of antioxidant and some other properties of raw materials. Carotenoids content in medicinal materials in storage during the first three months can lose 75%, and after 5 months – more than 90%, so studying the effect of conditions and storage duration on carotenoids content in medicinal raw materials is a necessary task. In studies have been used such high-yielding varieties of calendula as: Zolotye Shary and Oranzhevy Shary, Oranzhevyj Korol and Fiesta Gitana. The determination of carotenoids was carried out according to the method of «Lutein» USP 29; Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals (edited by W. Jeffrey Hurst. CRC Press 2002). Was found that storage in vacuum package increase the safety of carotenoids on 15–25% in comparison with the storage of dry raw materials in a paper bag at room temperature. Maximum preservation of carotenoids provided the freezing of fresh raw materials. If you are using calendula flowers as a medicinal raw material or as a source of carotenoids and lutein supplements, we recommend the fresh raw materials or freezing fresh raw materials.

Keywords: medicinal Marigold, carotenoids, flavonoids, storage of medicinal raw materials, vacuum packaging, freezing

УДК 615.322:582.746.11

АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ТРАВЫ АКМЕЛЛЫ ОГОРОДНОЙ

А.А. Матюшин, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), matyushin@1msmu.ru

О.В. Евдокимова, доктор фарм. наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории разработки и доклинических исследований лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), oevdokimova20101@mail.ru

Описаны анатомо-диагностические признаки травы акмеллы огородной – растения, произрастающего в Бразилии, но также пригодного к интродукции в средней полосе России. Благодаря своим противовоспалительным и местно-анестезирующим свойствам, акмелла огородная широко используется в традиционной медицине Бразилии и Индии при зубной боли и боли в горле. Целью настоящего исследования явилось установление характеристик, позволяющих отличить данное растение от примесей, а также предотвратить возможную фальсификацию. Результаты исследования могут быть использованы в стандартизации и контроле качества перспективного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: акмелла огородная, спилантес огородный, анатомо-диагностические характеристики

Неуклонный рост потребления лекарственных средств и биологически активных добавок на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) обуславливает актуальность выявления новых перспективных источников получения биологических

активных веществ (БАВ) и разработки препаратов на их основе.

Одним из перспективных источников БАВ, широко используемых в отдельных странах в качестве средства традиционной медицины, является акмелла огородная – *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen, наиболее распространенные синонимы – масляный кресс и спилантес огородный (*Spilanthus acmella* L.) [1]. Данное растение относится к семейству астровых *Asteraceae* (синоним – сложноцветные *Compositae*) и нatively произрастает в Южной Америке.

Акмелла огородная – многолетнее (в условиях средней полосы России – однолетнее) травянистое растение, имеющее стебель высотой 15–30 см, прямой или стелющийся, сверху покрытый редкими волосками, ветвистый. Листья супротивные, длинночерешковые, широкояйцевидные, цельные, тонкие, блестящие, зеленоватые или с буро-красным налетом; края неровные, зубчатые. Соцветия корзинки конические или шаровидно-конические, на длинных ножках. Цветки однотипные: трубчатые, золотисто-желтого цвета. Запах травы характерный. Водные извлечения обладают специфическим остро-кисловатым вкусом [2].

Актуальность фармакогностического исследования травы акмеллы огородной обусловлена в первую очередь широким спектром фармакологической активности. Так, извлечения из *A. oleracea* используются при одонтологии и воспалительных заболеваниях пародонта [3,4], обладают противовоспалительным [5] и анальгетическим действием [6,7].

При стандартизации растительного сырья определение его подлинности является одним из основных этапов. Поскольку в случае ЛРС достоверность отличия сырья от родственных видов и потенциальных примесей является ключевой характеристикой используемого метода, оценка подлинности производится в первую очередь при помощи анализа анатомо-диагностических признаков [8]. Кроме того, обязательность изучения анатомо-диагностических признаков нового сырья регламентирована требованиями нормативной документации [9].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось установление анатомо-диагностических признаков перспективного ЛРС – травы акмеллы огородной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является высушенная трава акмеллы огородной. Сырье было культивировано и собрано в Московской области летом 2016 года, а затем высушено методом воздушно-теневого сушки на рамах, обтянутых марлей, в течение 10–12 дней.

По окончании сушки сырье разделяли на цветки, листья и стебли и готовили микропрепараты по следующей методике: около 0,1 г сырья помещали в химический стакан вместимостью 50 мл, прибавляли 5–10 мл раствора натрия гидроксида 5%, помещали стакан на электроплитку и кипятили в течение 10–20 минут. По прошествии указанного времени раствор декантировали и дробно

промывали сырье водой очищенной, дожидаясь, перед каждой повторной декантацией, осаждения частиц. После окончания промывки воду сливали, сырье переносили в чашку Петри, где при помощи препаровальной иглы сырье разделяли в соответствии с ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [9].

Затем сырье переносили в каплю включающей жидкости (раствор глицерин: вода – 1:1), накрывали покровным стеклом, исключая попадание под него пузырьков воздуха, и исследовали с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония), снабженного окуляром $\times 10$ и объективами ($\times 4$, $\times 20$ и $\times 40$). Для получения фотографий использовалась цифровая насадка Canon PowerShot G1X (Canon, Япония), обработка снимков проводилась с использованием программного пакета Adobe Photoshop CS6 (Adobe, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описание микропрепаратов цветков, листьев и стеблей акмеллы огородной проводилось в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей на конкретные морфологические группы сырья.

При рассмотрении микропрепарата листа видны тонкостенные клетки нижнего эпидермиса с сильно извилистыми стенками (рис. 1А), клетками с равномерно утолщенными боковыми стенками (рис. 1Б), устьица аномоцитного типа разного размера, окруженные 5–7 клетками (рис. 1В).

Верхний эпидермис представлен тонкостенными клетками со слабо извилистыми стенками.

По краю листовой пластинки встречаются редкие крупные простые многоклеточные толстостенные волоски (рис. 2А), иногда

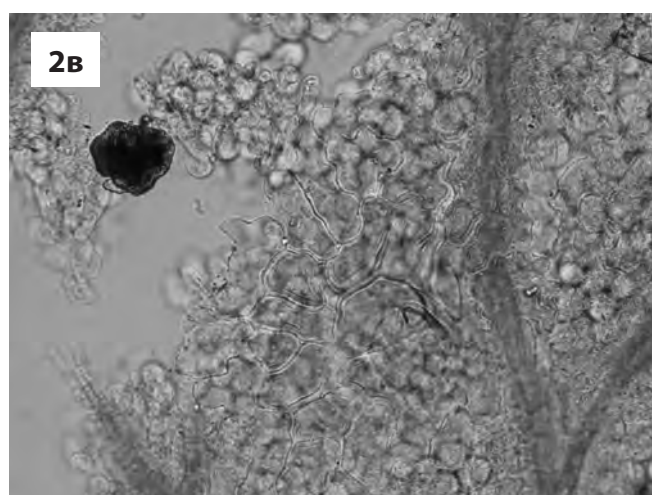
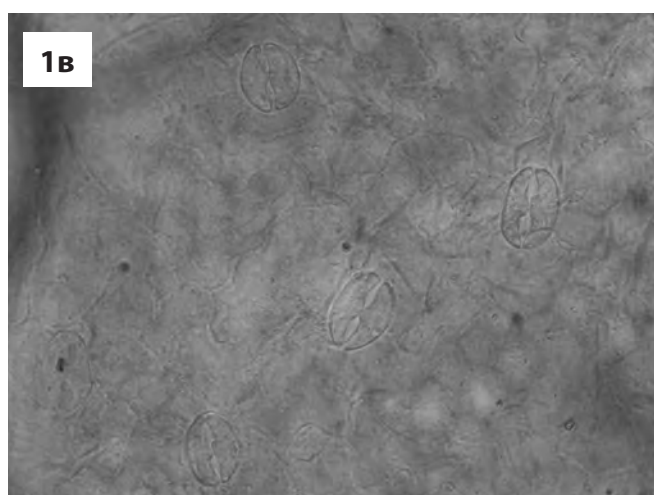
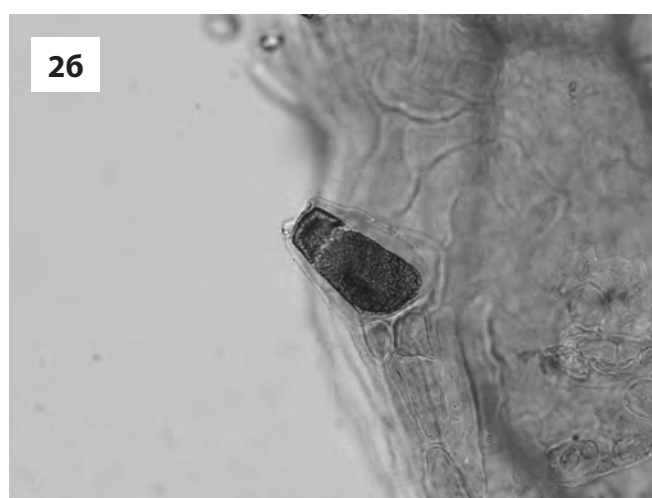
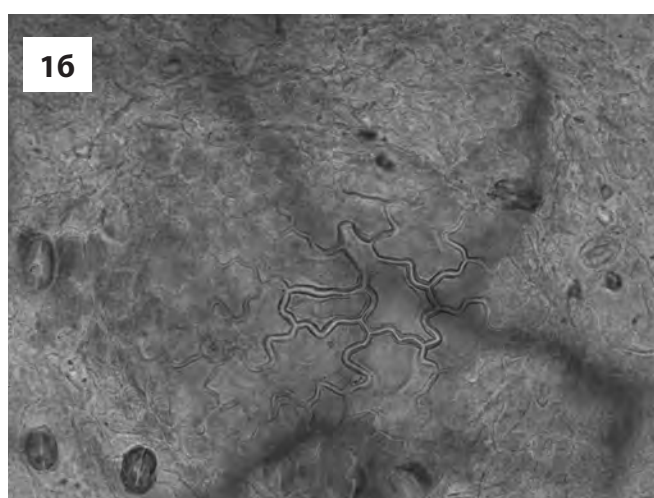
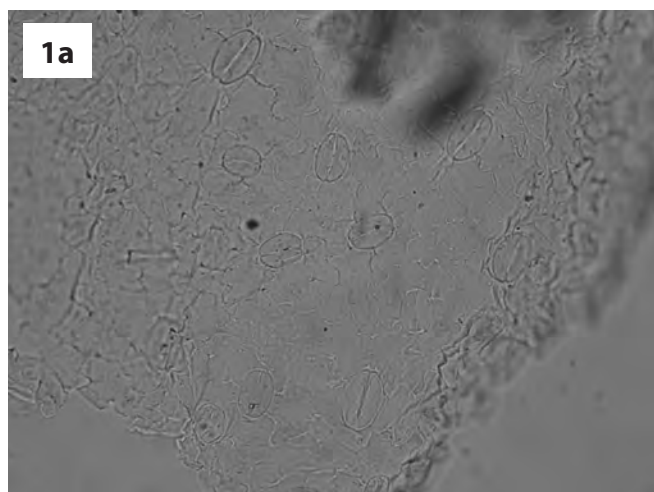


РИС. 1. Листья акмеллы огородной.
Фрагменты эпидермиса: А – клетки
нижнего эпидермиса (увел. 200х); Б – клетки
с утолщенной стенкой (увел. х200); В –
устыица аномоцитного типа, устыица
разного размера (увел. х400)

РИС. 2. Листья акмеллы огородной.
Фрагменты эпидермиса (увел. х200):
А – простой толстостенный волосок;
Б – фрагмент простого толстостенного
волоска с бурым содержимым; В – фрагмент
эпидермиса с местом прикрепления волоска

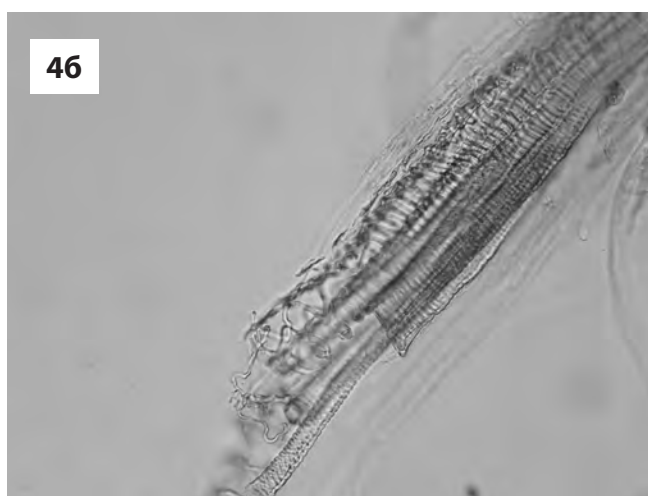
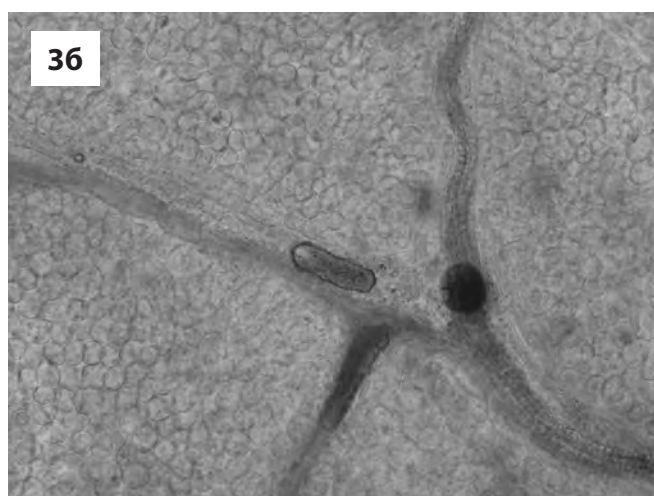
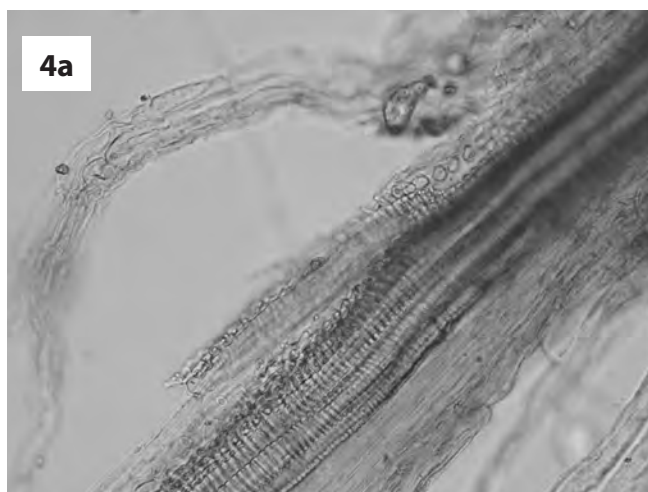
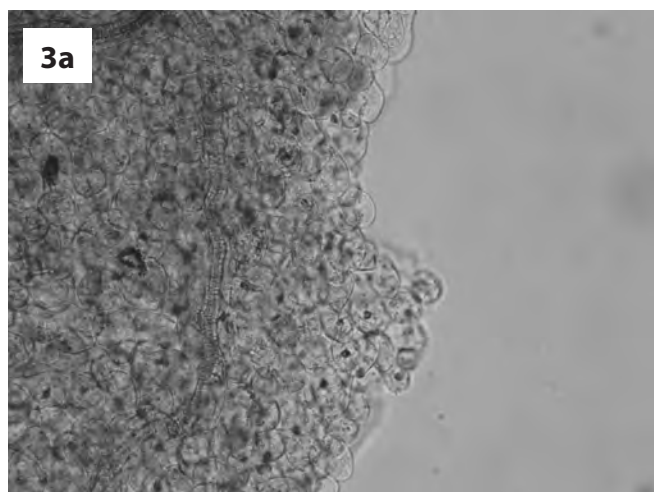


РИС. 3. Листья акмеллы огородной. Фрагменты мезофилла (увел. $\times 200$): А – клетки паренхимы; Б – секреторные вместилища вдоль жилок

РИС. 4. Листья акмеллы огородной. Проводящая система (увел. $\times 400$): А – кольчатые и лестничные сосуды; Б – спиральные и лестничные сосуды

с бурым содержимым (рис. 2Б). Клетки эпидермиса в месте прикрепления волоска образуют розетку (рис. 2В).

Мезофилл листа представлен овальными паренхимными клетками, содержит секреторные вместилища вытянутой и круглой формы (рис. 3А), с желтым и желто-коричневым однородным и неоднородным содержимым (рис. 3Б).

Проводящая система листа представлена спиральными, кольчатыми и лестничными сосудами (рис. 4А, 4Б).

При рассмотрении микропрепарата лепестков цветков видны клетки верхнего эпидермиса

с сосочковидными выростами и каплями эфирного масла (рис. 5А), клетки нижнего эпидермиса с извилистыми стенками (рис. 5Б).

В мезофилле лепестков цветка содержатся капли эфирного масла. Проводящая система представлена спиралевидными сосудами с окаймленными щелевидными порами (рис. 6А), вдоль сосудов располагаются вместилища с коричневым содержимым (рис. 6Б).

Покровная ткань незрелых семян состоит из толстостенных клеток (рис. 6В), по краю присутствуют двурядные волоски.

При рассмотрении микропрепарата чашелистика цветков видны утолщенные

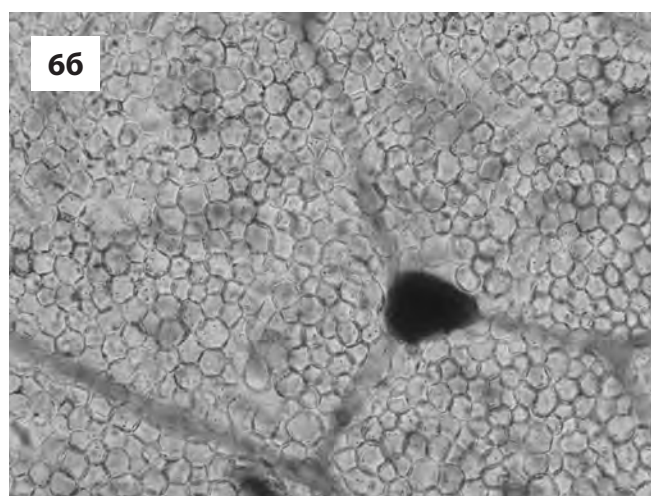
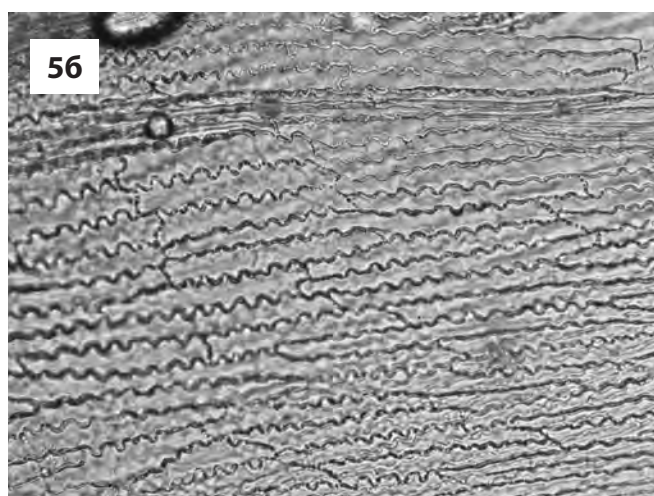
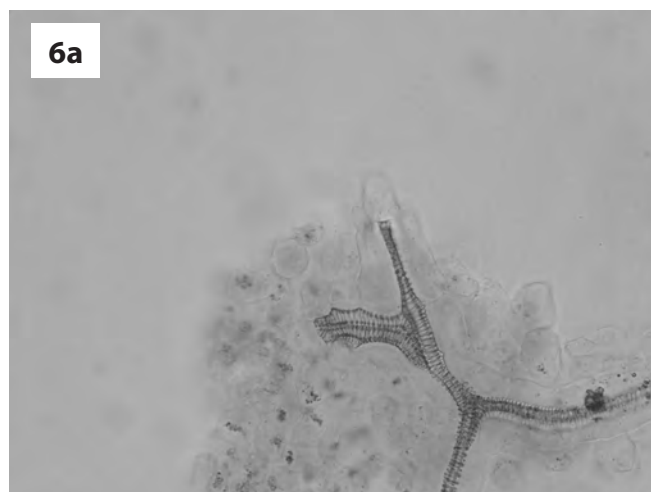
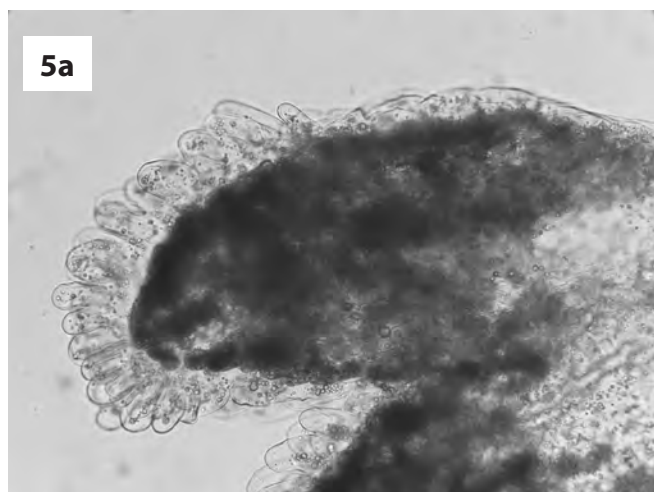


РИС. 5. Цветки акмеллы огородной. Лепесток (увел. $\times 200$): А – клетки эпидермиса с сосочковидными выростами; Б – клетки нижнего эпидермиса

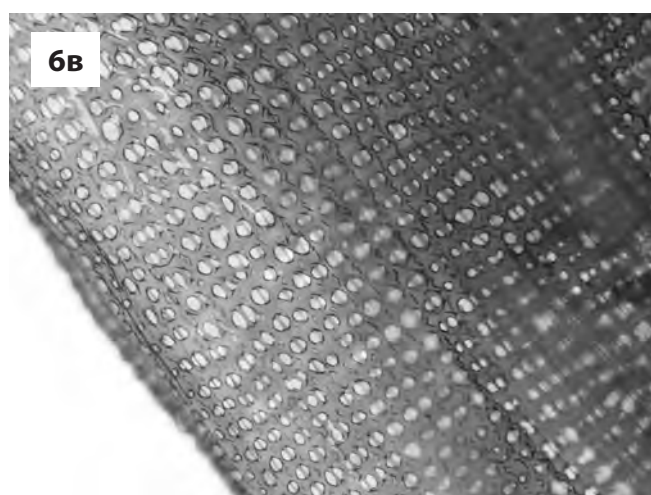


РИС. 6. Цветки акмеллы огородной. Лепесток (увел. $\times 200$): А – спиралевидные сосуды; Б – вместилища вдоль жилок; В – покровная ткань семянки

полигональные прямоугольные клетки верхнего эпидермиса над жилкой со складчатой кутикулой (рис. 7А) и полигональные клетки (рис. 7Б). На верхнем эпидермисе видны малочисленные устьица аномоцитного типа, на нижнем – с сильно извилистыми стенками и многочисленными устьицами аномоцитного типа (рис. 7В).

На поверхности чашелистика встречаются волоски следующих видов: простые многоклеточные толстостенные (иногда с бурым содержимым), расположенные по краю и наклоненные к поверхности чашелистика (рис. 8А); простые многоклеточные тонкостенные

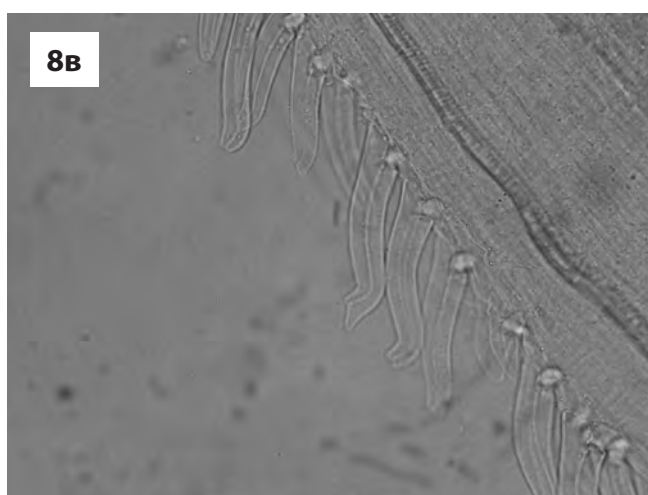
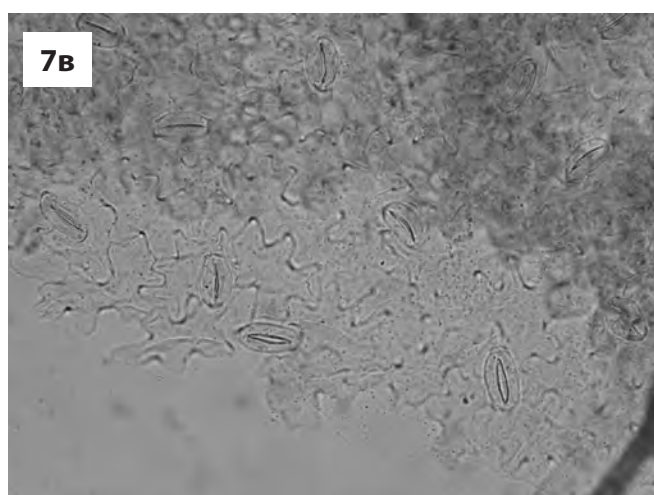
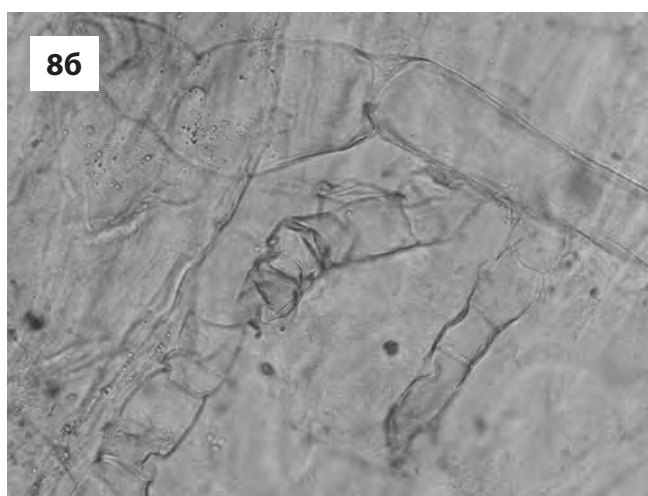
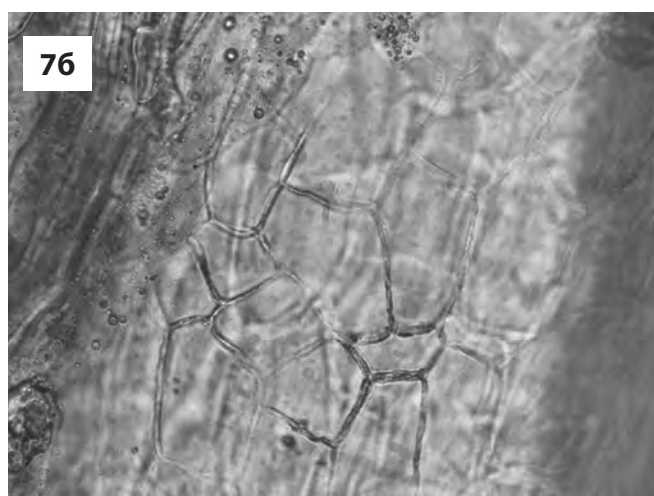
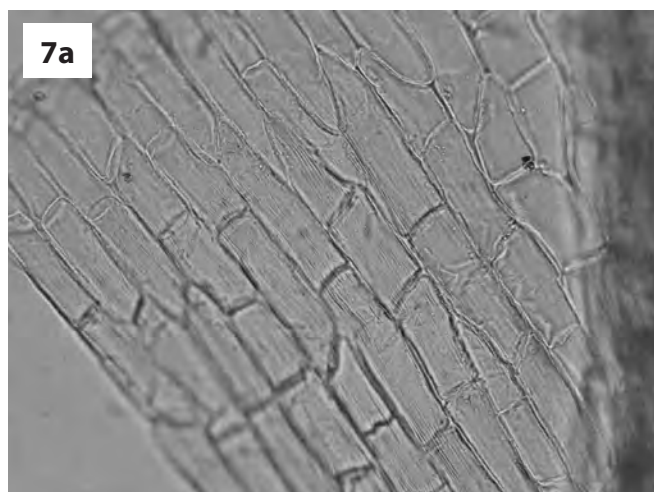


РИС. 7. Цветки акмеллы огородной. Чашелистик (увел. $\times 200$): А – полигональные прямоугольные клетки верхнего эпидермиса над жилкой со складчатой кутикулой; Б – полигональные клетки верхнего эпидермиса; В – клетки нижнего эпидермиса с сильно извилистыми стенками и устьичным комплексом аномоцитного типа

РИС. 8. Цветки акмеллы огородной. Чашелистик (увел. $\times 200$): А – простой многоклеточный волосок с бурым содержимым; Б – простые многоклеточные тонкостенные волоски; В – двухрядные волоски

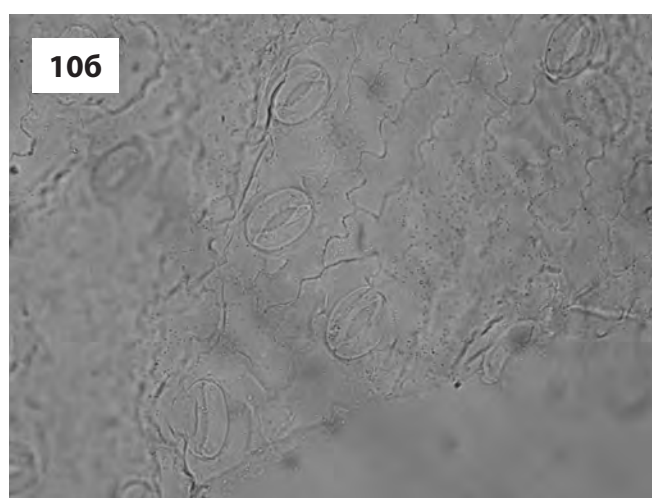
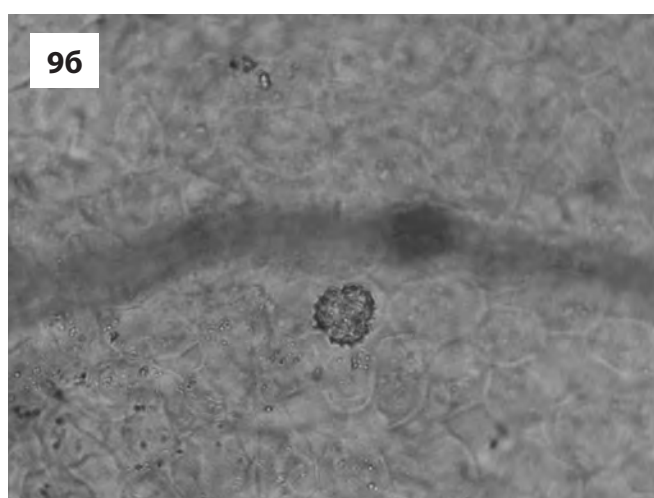
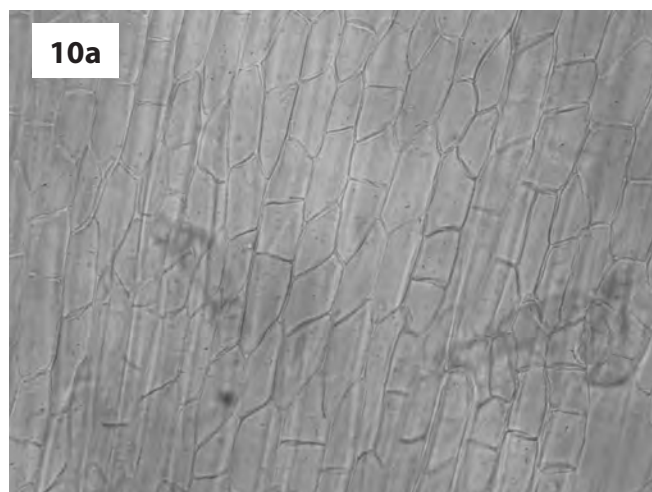
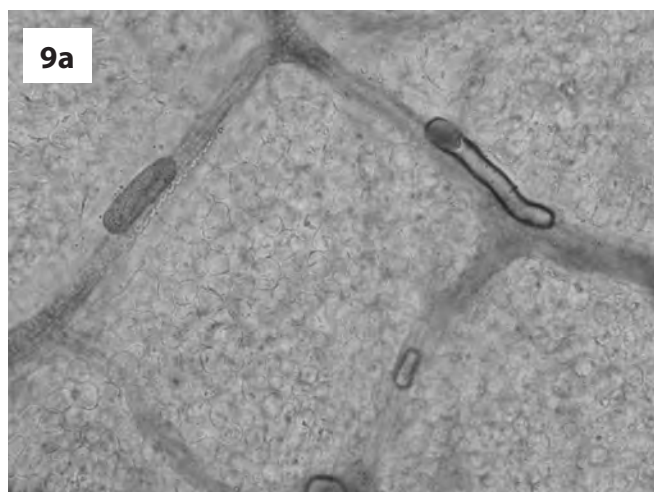


РИС. 9. Цветки акмеллы огородной.
Чашелистик: А – вместилища вдоль жилок
(увел. $\times 200$); Б – трехпоровая пыльца
(увел. $\times 400$)

10в

РИС. 10. Стебель акмеллы огородной.
Эпидермис (увел. $\times 200$): А – полигональные
прямоугольные клетки эпидермиса,
Б – продолговато-вытянутые клетки
эпидермиса; В – тонкостенные волоски

волоски (клетки эпидермиса образуют розетку в месте прикрепления волоска) (рис. 8Б) и двурядные волоски, образующие пучок (рис. 8В). Волоски нижнего эпидермиса – простые, многоклеточные, без содержимого.

Паренхима представлена тонкостенными округлыми клетками. Вдоль жилок расположены вместилища с неоднородным и однородным содержимым (рис. 9А), которое частично окрашивается в оранжевый цвет (гистохимическая реакция с суданом III); присутствует эфирное масло в виде капель. Пыльца (рис. 9Б) округлая, с шиповатой поверхностью и гладкой интиной, трехпоровая; в пыльце прокрашивается липофильное содержимое.

ВЫВОДЫ

Описаны характеристики, позволяющие идентифицировать сырье акмеллы огородной по внешним признакам. Дано описание микроскопических признаков листьев, цветков и стебля. Полученные результаты исследования могут быть использованы при стандартизации и контроле качества сырья акмеллы огородной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kuo-Fang Chung, Yoshiko Kono, Chiu-Mei Wang, Ching-Peng. Notes on *Acmella* (Asteraceae: Heliantheae) in Taiwan // *Botanical studies*. – 2008. – Vol. 49. – pp. 73–82.
2. Матюшин А.А., Евдокимова О.В. Изучение микродиагностических признаков цветков акмеллы огородной (*Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen) // *Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине*. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. – С. 145–147.
3. Матюшин А.А., Нестерова О.В., Маланова О.А., Попков В.А. Перспективы использования в фармации растительного сырья, содержащего аклиламиды // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – №1. – С. 123–128.
4. Tiwari K.L., Jadhav S.K., Joshi V. An updated review on medicinal herb genus *Spilanthes* // *Chin.J.Integr.Med.* – 2011. – No. 9. – pp. 1170–1178.
5. Dubey S., Maity S., Singh M., Saraf S.A., Saha S. Phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Spilanthes acmella*: a review // *Advances in pharmacological sciences*. – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/aps/2013/423750>
6. Peiris K.P. R, Silva G.K. J., Ratnasooriya W.D. Analgesic Activity of Water Extract of *Spilanthes acmella* Flowers on Rats // *J. Trop.Med. Plants*. – 2001. – Vol. 2, No. 2. – pp. 120–126.

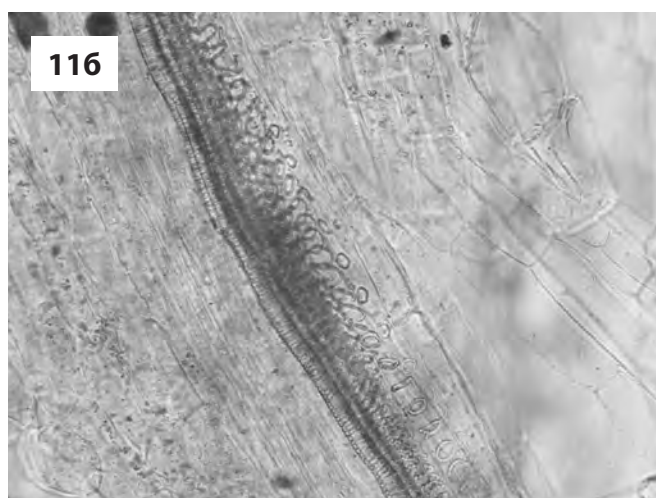
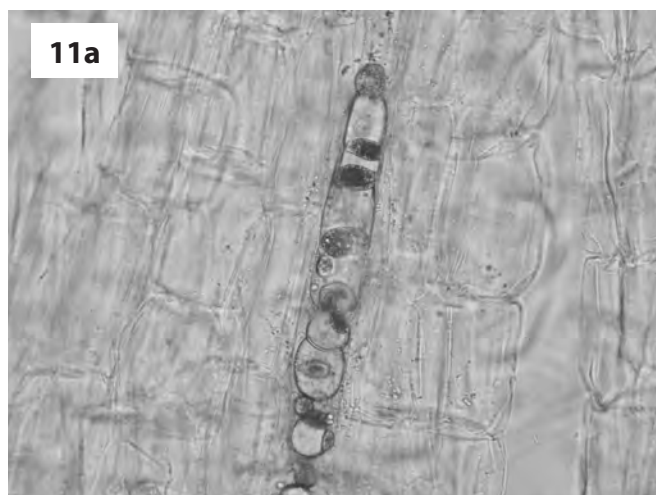


РИС. 11. Стебель акмеллы огородной (увел. ×200): А – неоднородные вместилища; В – проводящая система

При рассмотрении микропрепарата стебля видны клетки эпидермиса полигональные прямоугольные с прямыми тонкими стенками (рис. 10А) и продолговато-вытянутые клетки с извилистыми стенками, с устьицами ананоцитного типа (рис. 10Б). Встречаются малочисленные простые тонкостенные одноклеточные волоски с бурым содержимым (рис. 10В).

В мезофилле вдоль жилок располагаются вместилища с неоднородным содержимым (рис. 11А). Также в мезофилле встречаются капли эфирного масла. Проводящая система представлена спиралевидными и кольчатыми сосудами (рис. 11Б).

7. Rios M.R., Olivo H.F. Natural and synthetic alkylamides: applications in pain therapy // *Studies in Natural Products Chemistry*. – 2014. – pp. 79–118.
8. Потанина О.Г., Самылина И.А. Фармакопейные требования к микроскопическому анализу лекарственного растительного сырья // *Фармация*. – 2015. – №4. – С. 47–48.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том III. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML

ANATOMO-DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF *ACMELLA OLERACE* HERB – A PROMISING SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

A.A. Matyushin, O.V. Evdokimova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*Present article describes anatomic and diagnostic characteristics of *Acmella olerace* – an annual plant native to Brazil, but also suitable for introduction in Central Russia. *A. olerace* is widely used in traditional medicine of Brazil and India for treating toothache and sore throat, since it possesses anti-inflammatory and anesthetic properties. The aim of the study was to identify characteristics which can be used to distinguish this plant from contaminating species and prevent adulteration and falsification. The authors conclude that the results of the study can be used for identification purposes and in regulatory documents development.*

Keywords: *Acmella olerace*, *spilanthes acmella*, anatomic and diagnostic characteristics

УДК 615.322:547.56

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ НАСТОЕК БАПТИЗИИ КРАСИЛЬНОЙ (*BAPTISIA TINCTORIA*)

Д.А. Никишин, соискатель, Научно-исследовательский институт фармации (НИИ фармации) ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва, dmitrynikishin11@yandex.ru

Н.С. Терёшина, доктор фарм. наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, г. Москва, teryoshinan@mail.ru

Л.А. Баратова, доктор хим. наук, профессор, зав. отделом хроматографического анализа, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, kukarino@yandex.ru

А.Л. Ксенофонов, старший научный сотрудник хроматографического анализа, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, ksenofon@belozersky.msu.ru

Целью исследования являлось сравнительное изучение аминокислотного состава настоек гомеопатических матричных из свежих и высушенных корней баптизии красильной. Объектами исследования служили гомеопатические матричные настойки, полученные из свежих и высушенных корней *Baptisia tinctoria* (L.) R.Br. Исследование аминокислотного состава осуществляли методом ВЭЖХ. Методом ВЭЖХ проведен качественный и количественный анализ аминокислот гомеопатических настоек *Baptisia tinctoria*. Идентифицировано 20 аминокислот. Преобладающими аминокислотами в настойках гомеопатических матричных из свежего и высушенного сырья являются соответственно (%): аспарагиновая кислота (46,0; 35,7), глутаминовая кислота (8,0; 12,3), пролин (4,3; 11,1), аланин (4,9; 3,7), гидроксизин (5,2; 11,3), аргинин (18,7; 15,2).

Ключевые слова: *Baptisia tinctoria*, гомеопатическая настойка, аминокислоты, ВЭЖХ

Аминокислоты в растениях являются исходными соединениями для биосинтеза ряда биологически активных веществ (БАВ), таких как алкалоиды, флавоноиды, витамины и др. [1,2]. Аминокислоты в ряде случаев могут придавать микроэлементам и другим БАВ легко усваиваемую форму, потенцируя их эффект и снижая токсичность [3]. Корни баптизии красильной (*Baptisia tinctoria* (L.) R.Br.) содержат несколько классов БАВ алкалоиды, флавоноиды, аминокислоты [4–6]. Имеются данные, что такие классы БАВ, как полисахариды и аминокислоты, определяют иммуномодулирующую активность препаратов из некоторых видов лекарственного растительного сырья [7,8].

Корни баптизии красильной используются для получения настоек гомеопатических матричных (НГМ). Для получения НГМ может использоваться как свежее, так и высушенное сырье. В связи с этим **целью** исследования являлось сравнительное изучение аминокислотного состава настоек гомеопатических матричных из свежих и высушенных корней баптизии красильной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили настойки гомеопатические матричные, полученные из свежих и высушенных корней баптизии красильной (*Baptisia tinctoria* L.R. Br.) семейства бобовые (*Fabaceae*), заготовленных на территории ботанического сада ВИЛАР (г. Москва) осенью 2016 г.

Наиболее информативным в настоящее время методом исследования аминокислот в лекарственном растительном сырье и препаратах, получаемых на его основе, является метод ВЭЖХ, в частности метод предварительного кислотного гидролиза с использованием смеси трифторуксусной кислоты и хлористоводородной кислоты [9,10].

НГМ готовили в соответствии с методами общей фармакопейной статьей «Настойки гомеопатические матричные». Настойку из свежего сырья готовили путем мацерации по методу 3 с использованием спирта 86% (по массе) – НГМ №1. Настойку из высушенного сырья получали по методу 4 (мацерацией) с использованием спирта 62% (по массе) – НГМ №2.

В пластиковые пробирки объемом 1,5 мл (фирма Eppendorf, Германия) помещают по 0,5 мл НГМ №1 и №2, упаривают досуха, получая 23 мг (НГМ №1) и 30 мг (НГМ №2) субстанции. Сухой остаток помещают в стеклянную ампулу (молибденовое стекло) и добавляют 300 мкл свежеприготовленной гидролизующей смеси (концентрированные хлористоводородная и трифторуксусная кислоты в соотношении 2:1 с добавлением 0,1% β-меркаптоэтанола). Образец замораживают, помещая ампулу в жидкий азот, вакуумируют и заплавляют. Гидролиз проводят при 155°C в течение 1 часа. По окончании времени гидролиза ампулу (после охлаждения) вскрывают, содержащее количественно переносят в пластиковую

пробирку (фирма Eppendorf) и досуха удаляют гидролизующую смесь. Следы кислот удаляют, повторив дважды процедуру упаривания небольших порций воды, добавляемых к сухому остатку, на концентраторе CentriVar Concentrator LABCONCO (США). Далее к сухому остатку добавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, интенсивно перемешивают в закрытой пластиковой пробирке, центрифугируют в течение 5 мин. при 8000 об/мин на центрифуге Microfuge 22R (Beckman-Coulter, США).

К 0,1 мл супернатанта добавляют 0,9 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, интенсивно перемешивают в закрытой пластиковой пробирке (испытываемый раствор).

Условия хроматографирования:

- аминокислотный анализатор, модель L-8800 (Hitachi, Ltd.);
- колонка: Hitachi Ion-Exchange Column 2622SC (PH) (Hitachi, Ltd., P/N 855–3508), стальная, 4,6×80 мм;
- температура колонки: 57°C;
- подвижная фаза:
 - элюент А: 117 мМ цитрат натрия (рН 3,3), 97 мМ хлорид натрия, 0,5% тиодигликоль, 0,4% Brij-35¹, 0,01% каприловая кислота, вода: этанол (87:13); (Merck Hitachi, AAAPH-1 Buffer – AN0-8706);
 - элюент В: 136 мМ цитрат натрия (рН 3,2), 121 мМ хлорид натрия, 0,5% тиодигликоль, 0,4% Brij-35, 0,01% каприловая кислота, вода: этанол (98:2); (Merck Hitachi, AAAPH-1 Buffer – AN0-8707);
 - элюент С: 114 мМ цитрат натрия (рН 4,0), 64 мМ хлорид натрия, 0,5% тиодигликоль, 0,4% Brij-35, 0,01% каприловая кислота, вода: этанол (99,6:0,4); (Merck Hitachi, AAAPH-1 Buffer – AN0-8708);
 - элюент D: 228 мМ цитрат натрия (рН 4,9), 930 мМ хлорид натрия, 0,5% бензиловый спирт, 0,4% Brij-35, 0,01% каприловая

¹ Brij-35 – полиоксиэтилен (23) лауриловый эфир.

Таблица 1

УСЛОВИЯ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

Время, мин.	Элюент А, %	Элюент В, %	Элюент С, %	Элюент D, %	Элюент Е, %
0–3,99	100	0	0	0	0
4–9,39	0	100	0	0	0
9,4–19,99	0	0	100	0	0
20–39,99	0	0	0	100	0
40–44,99	0	0	0	0	100
45–49,99	0	100	0	0	0
50–60	100	0	0	0	0

кислота, вода (Merck Hitachi, ААРН-1 Buffer – AN0-8709);

– элюент Е: 0,2 М раствор натрия гидроксида;

- скорость потока: 0,4 мл/мин;
- объем инъекции: 50 мкл для раствора СО и испытуемого раствора;

- режим элюирования: ступенчатый градиент элюентов А, В, С, D и Е (табл. 1):

Постколоночная дериватизация:

- Нингидриновый буфер R2 и раствор нингидрина R1 (1:1) (Ninhydrin Reagent Wako Amino Acid Automated Analyzer Kitfor Hitachi, Wako Pure Chemical Industries, P/N 298-69601);

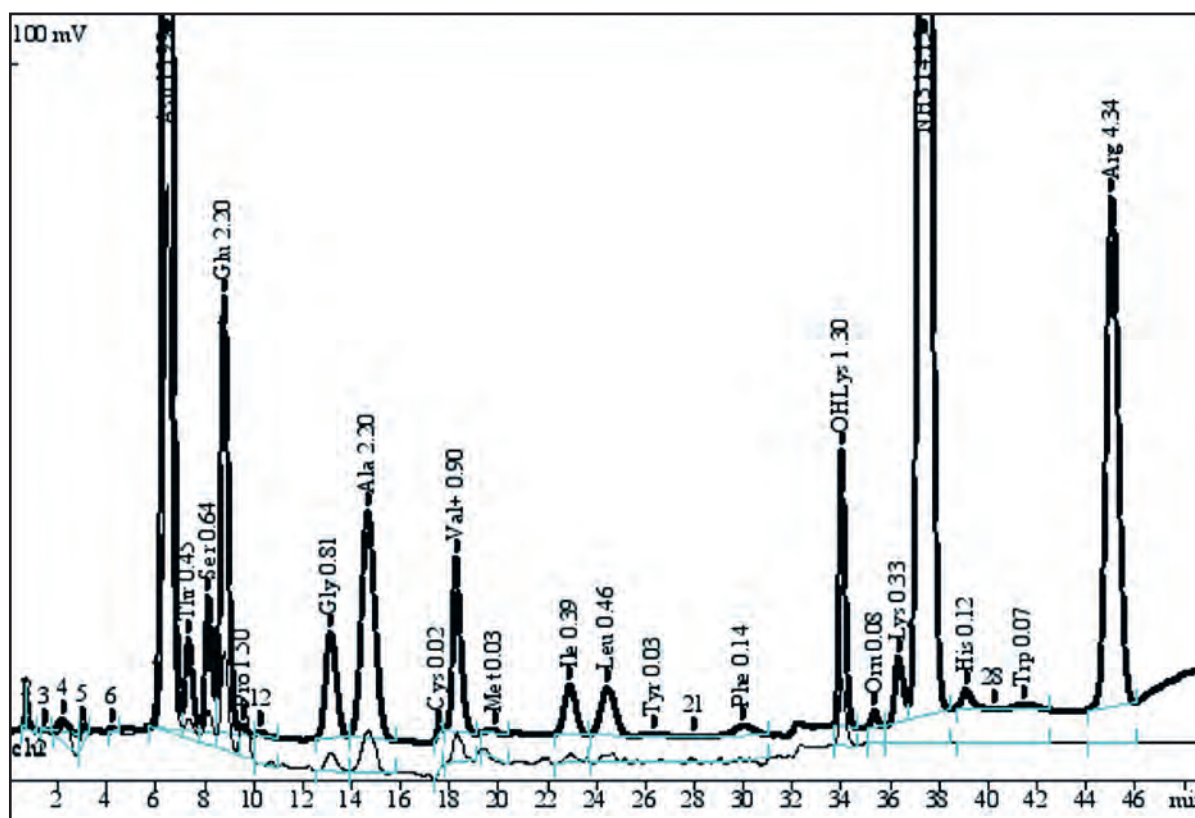


РИС. 1. Хроматограмма аминокислот НГМ из свежих корней баптизии красильной

- скорость потока: 0,35 мл/мин;
- температура: 136°C;
- детекция: 570 нм.

Хроматографируют испытуемые растворы и стандартный раствор аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило получить сравнительные данные как по качественному, так и по количественному содержанию аминокислот в НГМ из свежих и высушенных корней баптизии красильной.

На рис. 1 и 2 представлены хроматограммы аминокислот, полученные для настоек из свежего и высушенного сырья.

В табл. 2 приведены составы аминокислот в НГМ из двух видов сырья баптизии красильной. Как видно из полученных данных, качественный

состав аминокислот в НГМ одинаков, идентифицировано по 20 аминокислот, из них 8 незаменимых. Однако настойки отличаются по количественному содержанию аминокислот. При высушивании содержание отдельных аминокислот в сумме может как уменьшаться, так и увеличиваться. Например, наблюдается снижение содержания аспарагиновой кислоты, треонина, аланина, аргинина, в то же время содержание глутаминовой кислоты, пролина и гидроксилизина увеличивается (табл. 2, рис. 3). Содержание других аминокислот изменяется незначительно. Преобладающими аминокислотами в НГМ из свежего и высушенного сырья являются соответственно (% от суммы свободных кислот): аспарагиновая кислота (46,0; 35,7) и аргинин (18,7; 15,2); достаточно высокое содержание таких кислот, как глутаминовая кислота (8,0; 12,3), пролин (4,3; 11,1), аланин (4,9; 3,7), гидроксилизин (5,2; 11,3).

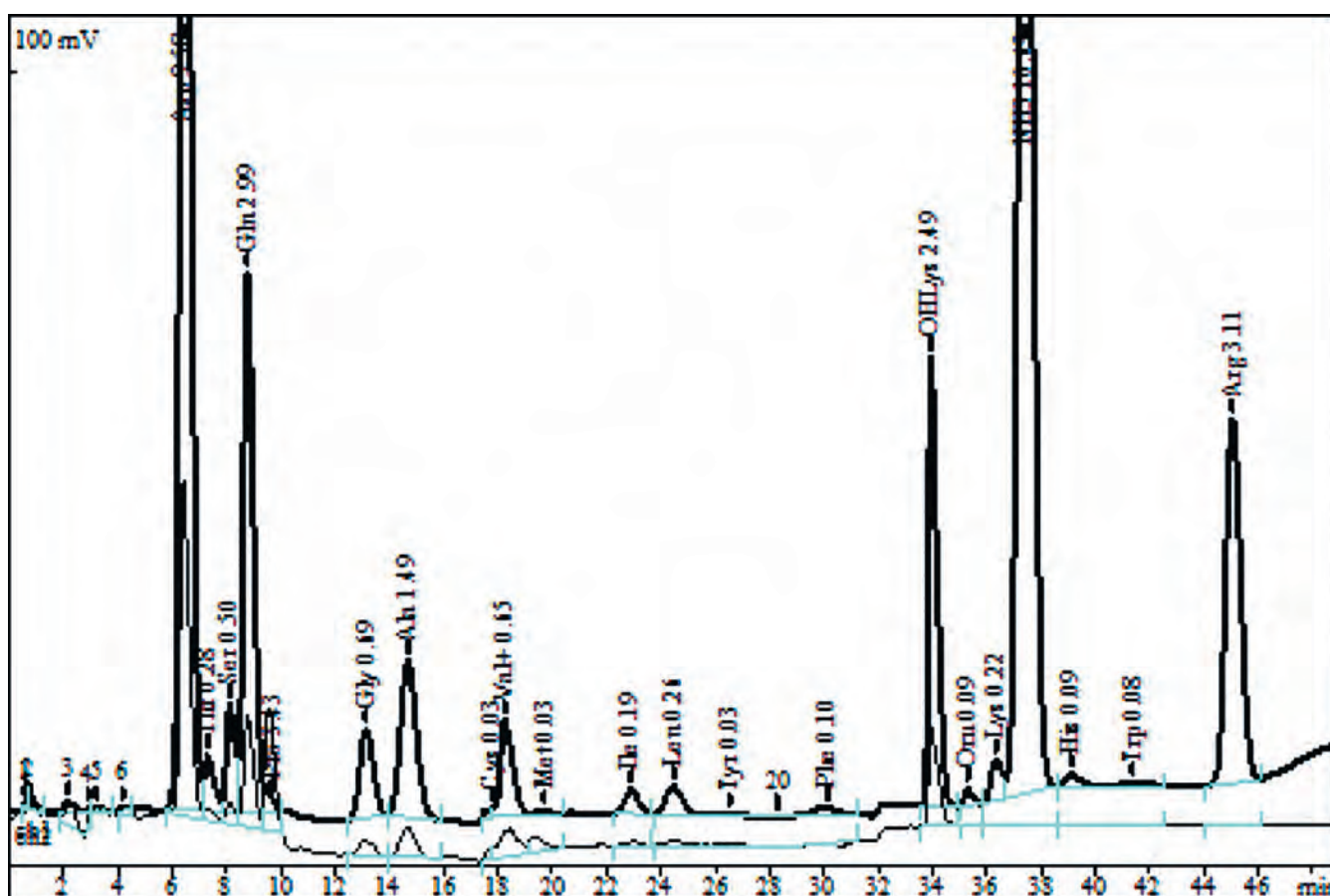


РИС. 2. Хроматограмма аминокислот НГМ из высушенных корней баптизии красильной

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В НАСТОЙКАХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
МАТРИЧНЫХ БАПТИЗИИ КРАСИЛЬНОЙ**

Аминокислоты	НГМ из свежего сырья		НГМ из высушенного сырья	
	Содержание аминокислот, %	Процент от суммы свободных аминокислот, %	Содержание аминокислот, %	Процент от суммы свободных аминокислот, %
Заменимые аминокислоты				
Пролин	0,150	4,3	0,266	11,1
Аспарагиновая кислота	1,610	46,0	0,856	35,7
Глутаминовая кислота	0,280	8,0	0,295	12,3
Серин	0,059	1,7	0,036	1,5
Глицин	0,053	1,5	0,036	1,5
Аланин	0,172	4,9	0,089	3,7
Тирозин	0,003	0,1	0,005	0,2
Орнитин	0,011	0,3	0,010	0,4
Гидроксилизин	0,182	5,2	0,271	11,3
Гистидин	0,014	0,4	0,010	0,4
Аргинин	0,655	18,7	0,365	15,2
Цистеин	*	*	0,005	0,2
Сумма	3,189	91,1	2,244	93,5
Незаменимые аминокислоты				
Треонин	0,0455	1,3	0,022	0,9
Валин	0,091	2,6	0,050	2,1
Изолейцин	0,0455	1,3	0,016	0,7
Лизин	0,042	1,2	0,022	0,9
Фенилаланин	0,021	0,6	0,012	0,5
Метионин	*	*	*	*
Лейцин	0,052	1,5	0,022	0,9
Триптофан	0,014	0,4	0,012	0,5
Сумма	0,311	8,9	0,156	6,5
Общая сумма аминокислот	3,50		2,40	

* Цистеин и метионин были обнаружены в следовых количествах

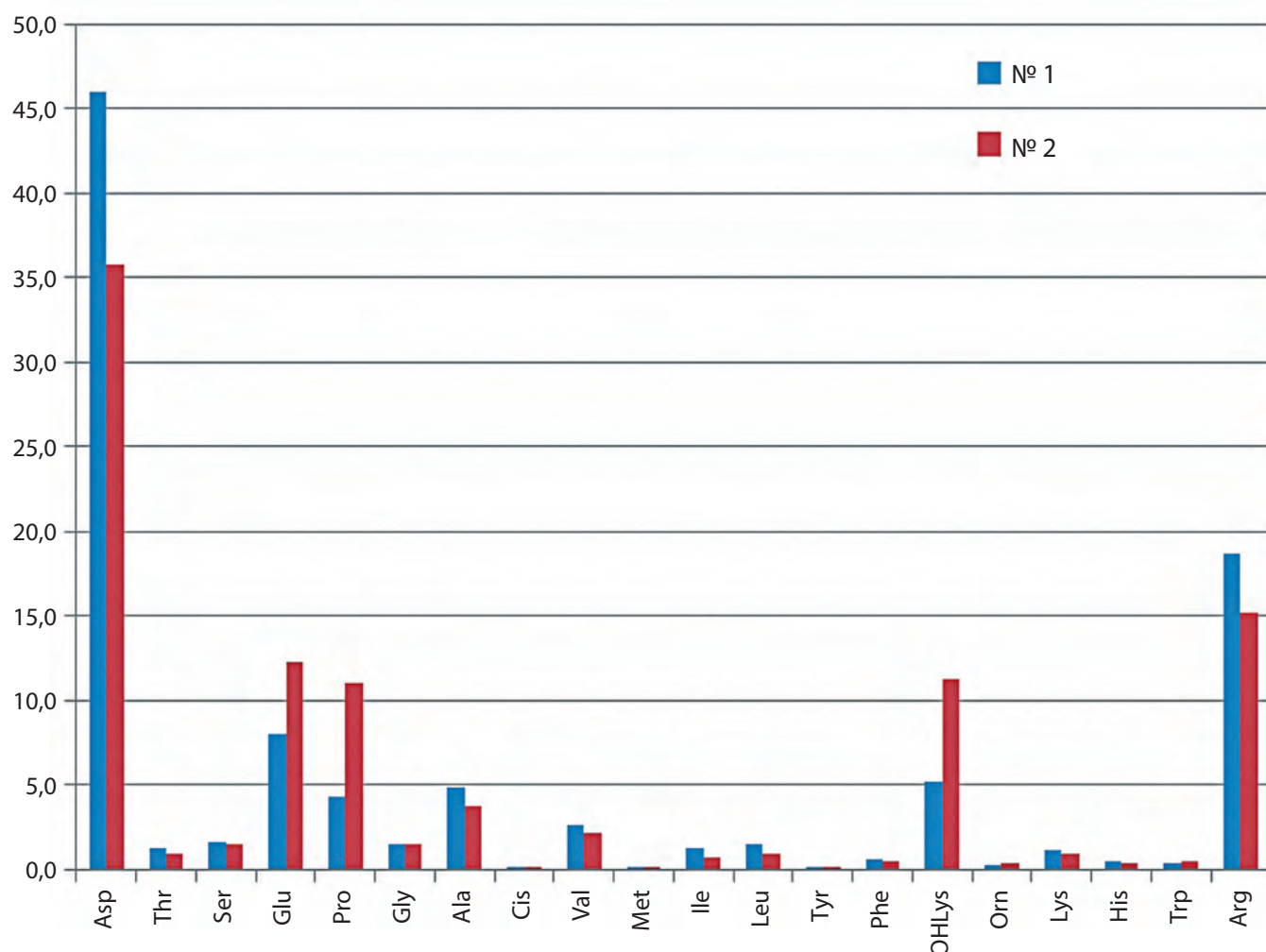


РИС. 3. Сравнительный анализ состава аминокислот НГМ из корней баптизии красильной: №1 – из свежих корней; №2 – из высушенных корней

ВЫВОДЫ

Методом ВЭЖХ исследован состав аминокислот в настойках гомеопатических матричных из высушенных и свежих корней баптизии красильной (*Baptisia tinctoria*).

В настойках гомеопатических обнаружено по 20 аминокислот, из них 8 незаменимых, качественный состав аминокислот в НГМ одинаков.

Наибольшее содержание в настойках из свежего и высушенного сырья соответственно составляют аминокислоты (%): аспарагиновая кислота (46,0; 35,7), глутаминовая кислота (8,0; 12,3), пролин (4,3; 11,1), аланин (4,9; 3,7), гидроксизин (5,2; 11,3), аргинин (18,7; 15,2).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Зника М.У. и др. Аминокислоты в медицине. – Киев, 1982. – С. 58–151.
2. Кретович В.Л. Биохимия растений. – М.: Высшая школа, 1980. – 445 с.
3. Morita K., Haga M., Kada T. Studies on natural dismutagens: Screening for vegetable and fruit factors active in inactivation of mutagenic pyrolysis products from amino acids // *Arg. And Biol. Chem.* – 1978. – V. 42. – №6. – P. 1235–1238.
4. Никишин Д.А., Терёшина Н.С., Ташлицкий В.Н. Исследование алкалоидов гомеопатических настоек баптизии красильной

- (*Baptisia tinctoria*) // Фармация. – 2016. – №7. – С. 31–35.
5. Никушин Д.А., Терёшина Н.С., Ташлицкий В.Н. Изучение фенольных соединений гомеопатических настоек *Baptisia tinctoria* // Фармация. – 2017. – №4. – С. 53–56.
 6. Wack M., Classen B., Blaschek W. An Acidic Arabinogalactan-Protein from the Roots of *Baptisia tinctoria* // *Planta Med.* – 2005. – V. 71 (9). – P. 814–818.
 7. Bodinet C., Beuscher N., Kopanski L. Purification of immunologically active glycoproteins from *Baptisia tinctoria* roots by affinity chromatography and isoelectric focussing // *Planta Med.* – 1989. – V. 55. – P. 659.
 8. Beuscher N., Kopanski L. Stimulation der Immunantwort durch Inhaltsstoffe aus *Baptisia tinctoria* // *Planta Med.* – 1985. – V. 5. – P. 381–384.
 9. Tsugita A., Scheffler J.-J. A rapid method for acid hydrolysis of protein with a mixture of trifluoroacetic acid and hydrochloric acid // *Eur.J. Biochem.* – 1982. – V. 124 (3). – P. 585–588.
 10. Trofimova L., Ksenofontov A., Mkrtchyan G., Graf A., Baratova L., Bunik V. Quantification of Rat Brain. Amino Acids: Analysis of the Data Consistency. *Current Analytical Chemistry.* – 2016. – V. (12) 4. – P. 349–356.

STUDY OF AMINO ACIDS OF HOMEOPATHIC TINCTURES OF WILD INDIGO (*BAPTISIA TINCTORIA*)

D.A. Nikishin¹, N.S. Teryoshina², L.A. Baratova³, A.L. Ksenofontov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The aim of the study was a comparative study of amino acid of homeopathic tinctures from fresh and dried roots of wild indigo. Objects of study were homeopathic matrix tinctures obtained from fresh and dried roots of *Baptisia tinctoria* (L.) R.Br. The amino acids composition was performed by HPLC. By HPLC method the qualitative and quantitative analysis of amino acids homeopathic tinctures *Baptisia tinctoria*. Identified 20 amino acids. The predominant amino acids in homeopathic matrix tinctures from fresh and dried material respectively (%): aspartic acid (46,0; 35,7), glutamic acid (8,0; 12,3), proline (4,3; 11,1 V), alanine (4,9; 3,7), hydroxylysine (5,2; 11,3), arginine (18,7; 15,2).

Keywords: *Baptisia tinctoria*, homeopathic tincture, amino acids, HPLC

УДК 615.074

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В КАПСУЛАХ, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО

В.А. Сагарадзе, младший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, valentinka.k92@gmail.com

М.А. Джавахян, канд. фарм. наук, заведующая отделом фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovamarina13@mail.ru

Е.Ю. Федяева, аспирант ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, aleksey_fedyaev@mail.ru

Разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на рутин винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии. Представлены результаты валидации описанной методики.

Ключевые слова: винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг, количественное определение фенольных соединений, стандартизация, дифференциальная УФ-спектрофотометрия

Красные листья винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), обладающий антиоксидантным, капилляроукрепляющим, а также антисклеротическим, кардиоваскулярным и противовоспалительным действием [1,2]. В этой связи препараты красных листьев винограда используются в качестве венотонизирующих средств. Один из таких лекарственных препаратов (ЛП), «Антистакс» («Фарматон СА», Швейцария), зарегистрирован в настоящее время в Российской Федерации. Поскольку указанный ЛП не имеет более доступных

растительных аналогов, представляется перспективной разработка отечественного лекарственного препарата, не уступающего по своей эффективности оригинальному.

Целью настоящей работы явилась разработка методики количественного определения фенольных соединений винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили изготовленные в условиях опытного производства образцы капсул по следующей прописи (из расчета на 1 капсулу):

- винограда культурного листьев красных экстракта сухого – 0,180;
- микрокристаллической целлюлозы – 0,108;
- кальция стеарата – 0,002.

Сухой экстракт винограда культурного листьев красных (ВКЛКЭС) был получен по запатентованной технологии (содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин винограда культурного листьев красных экстракт сухой не менее 7%) [3].

Количественное определение содержания суммы флавоноидов в капсулах проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с комплексообразователем (2% раствор алюминия хлорида) по предложенной ранее методике для субстанции сухого экстракта винограда культурного листьев красных [1]. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометрах Shimadzu UV-1800 и Cary 100 Scan. со стандартным образцом (СО) рутина (Sigma-Aldrich, кат. номер 207671-50-9 – R5143).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительное химическое исследование полученного экстракта показало, что основной группой биологически активных веществ (БАВ) являются флавоноиды [4]. Было проведено сравнительное изучение УФ-спектров растворов содержимого капсул ВКЛКЭС и СО рутина в 50% спирте этиловом после реакции с хлоридом алюминия (рис. 1).

Установлено, что в присутствии алюминия хлорида дифференциальный УФ-спектр суммы флавоноидов ВКЛКЭС капсул 180 мг в области от 350 до 450 нм имеет максимум поглощения в области 410 ± 2 нм, совпадающий с дифференциальным спектром раствора СО рутина в тех же условиях.

На основании предварительных исследований была разработана следующая методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг: в мерную колбу (25 мл) помещают около 0,3 г капсульной массы (точная навеска), прибавляют 10 мл спирта этилового 50%, перемешивают до полного растворения и доводят объем раствора тем же растворителем. Раствор фильтруют через складчатый фильтр «красная лента» (раствор А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл фильтрата, прибавляют 1 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида, доводят объем до метки 50% этиловым спиртом и перемешивают (раствор Б). В другую мерную колбу вместимостью

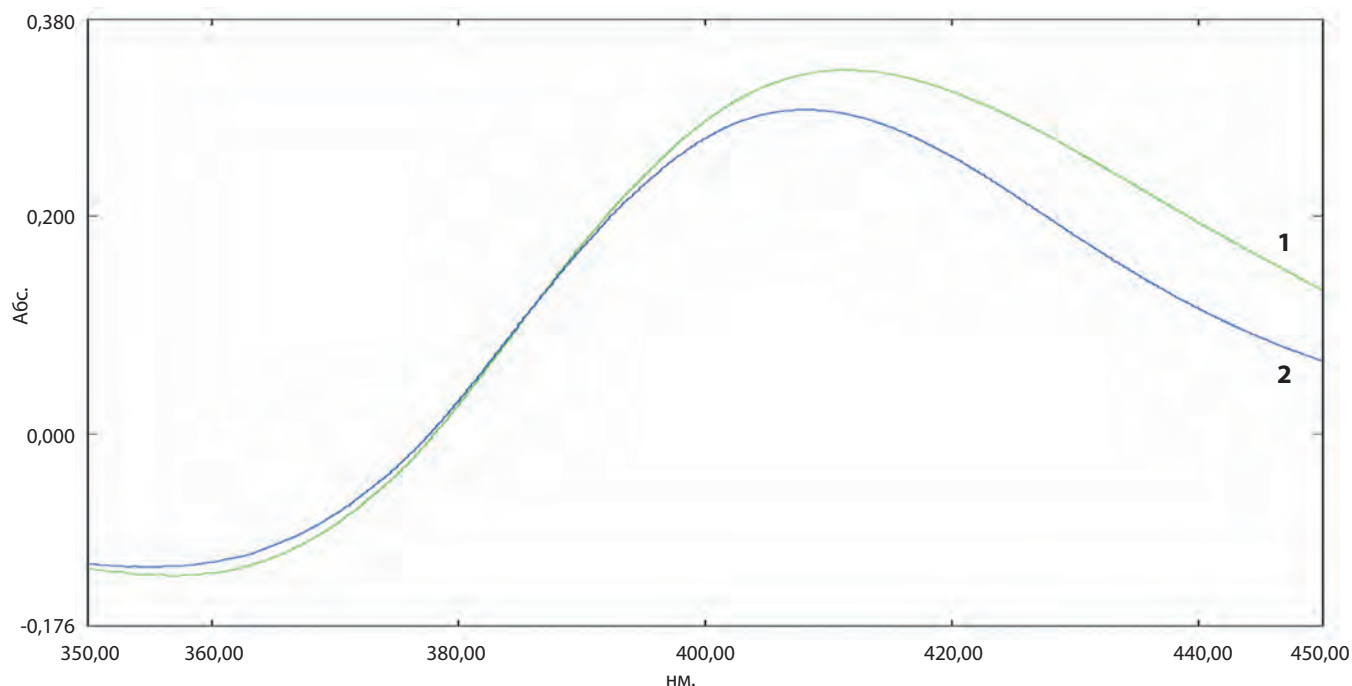


РИС. 1. Дифференциальные УФ-спектры винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг с алюминия хлоридом в 50% спирте этиловом (1), экстракт винограда СО рутина с алюминия хлоридом в 50% спирте этиловом (2)

50 мл помещают 1 мл фильтрата и объем доводят до метки 50% этиловым спиртом (раствор В).

Оптическую плотность (раствора В) измеряют через 40 мин. на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 410 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор В.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в мг (X) (в пересчете на 1 капсулу) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{a \cdot 1 \cdot A_{1cm}^{1\%}} = \frac{A \cdot P \cdot 12500}{a \cdot 1 \cdot A_{1cm}^{1\%}},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора при 410 нм; $A_{1cm}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения комплекса СО рутина с алюминия хлоридом при 410 нм, равный 249; a – масса навески капсульной массы, взятой для анализа, г; P – средняя масса содержимого капсулы, г.

Валидацию методики для исследуемой лекарственной формы проводили по показателям: специфичность, сходимость,

внутрилабораторная прецизионность (правильность и воспроизводимость).

Определение линейности проводили на 7 уровнях концентрации 40%, 65%, 75%, 90%, 115%, 130% и 140% теоретического содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин (в диапазоне 6,4–22,4 мкг/мл). Коэффициент корреляции составил 0,9977, что соответствует критерию приемлемости линейности – не ниже 0,995 (рис. 2) [6].

Правильность методики оценивали на модельных смесях содержимого капсул с добавлением СО рутина 25%, 50% и 75% к исходной концентрации фенольных соединений в пересчете на рутин в испытуемом растворе.

Показано, что процент восстановления находится в пределах от 98,3% до 101,7% и имеет среднее значение 100,3%, что соответствует требованиям критерия приемлемости (от 98% до 102%).

Оценку сходимости методики проводили на одном образце ВКЛКЭС капсул 180 мг в 6 повторностях. Коэффициент вариации (CV, %) не превышал 2%. Результаты представлены в табл. 1.

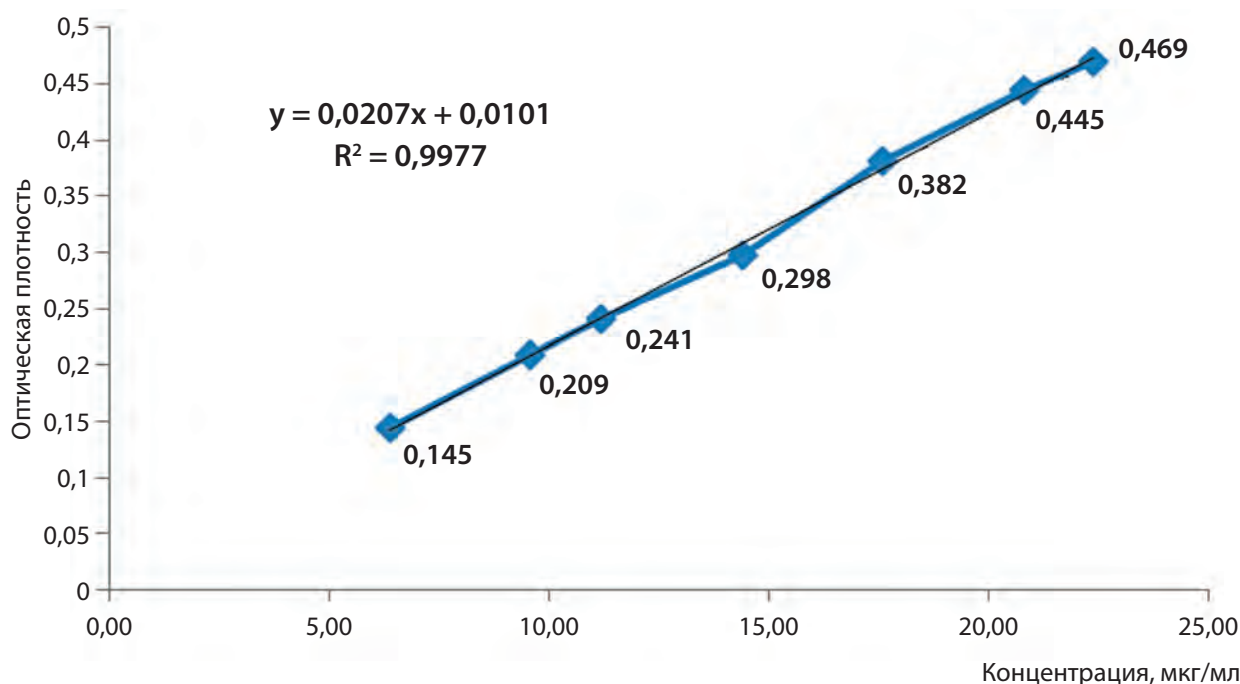


РИС. 2. Зависимость оптической плотности раствора комплекса рутина с алюминия хлоридом от его концентрации

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СХОДИМОСТИ МЕТОДИКИ

№ испытания	Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в анализе, %
1	16,30
2	16,41
3	16,42
4	16,38
5	16,23
6	15,98
Среднее значение содержания, %	16,29
Δ	0,18
P, %	95
CV, %	1,03
ϵ , %	2,64

Определение внутрилабораторной воспроизводимости методики проводили 2 аналитика на 9 повторностях образца ВКЛКЭС капсул 180 мг независимо друг от друга (табл. 2).

Полученные значения коэффициента вариации не превышают 2%, различия между результатами сотрудников статистически незначимы ($F_{\text{факт.}} < F_{\text{табл.}}$), что позволяет считать внутрилабораторную воспроизводимость результатов приемлемой.

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в капсулах, содержащих сухой экстракт красных листьев винограда 180 мг, и проведена ее валидация.

Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов ВКЛКЭС капсул 180 мг с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 2,64\%$.

Полученные экспериментальные данные позволяют положительно оценить методику количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в винограда культурного листьев красных экстракте сухом капсулах 180 мг по параметрам: специфичность,

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ

	Аналитик 1	Аналитик 2
Образец	День 1	День 2
1	15,98	15,38
2	15,43	15,24
3	16,18	16,08
4	16,28	15,42
5	16,38	15,07
6	16,23	15,21
7	16,10	15,26
8	16,24	15,72
9	16,19	15,35
Среднее значение содержания, мг	16,11	15,41
S	0,28	0,31
CV, %	1,73	1,99
D	0,074968	0,094095
Критерий Фишера $F(95\%, f_1=8, f_2=8) = 3,44$	1,26	

линейность, точность, сходимость и воспроизводимость, что дает возможность считать ее пригодной для стандартизации данной лекарственной формы.

Разработанная методика включена в проект фармакопейной статьи «Винограда культурного листьев красных экстракта сухого капсулы 180 мг».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fernandes F. et al. *Vitis vinifera* leaves towards bioactivity // *Industrial crops and products*. – 2013. – V. 43. – P. 434–440.
2. Koşar M. et al. Effect of brining on biological activity of leaves of *Vitis vinifera* L. (Cv. Sultani Cekirdeksiz) from Turkey // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2007. – V. 55. – №11. – P. 4596–4603.
3. Патент №2568908 С1 Российская Федерация, МПК. Способ получения средства, обладающего антиоксидантной активностью. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Кирьянов А.А., Сайбель О.Л., Сокольская Т.А., Ферубко Е.В., Шилина Н.А., Громакова А.И. Патентообладатель – Государственное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Российской академии сельскохозяйственных наук. – №2014134311/15; заявл. 22.08.2014; опубл. 20.11.2015. Бюлл. 32. – 2 с.
4. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Сайбель О.Л. Разработка методик контроля качества сухого экстракта красных листьев винограда культурного // *Молодые ученые и фармацевция XXI века*. – 2014. – С. 72–72.
5. ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик», ГФ XIII изд., Т. 1. – 2015. – С. 222–234.

VALIDATED METHOD FOR QUANTIFICATION OF FLAVONOIDS IN CAPSULES DRY EXTRACT VITIS VINIFERAE L. RED LEAVES

V.A. Sagaradze, M.A. Dzhevakhyan, E.Yu. Fedyaeva

«All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

The validation of rapid, low-cost spectrophotometric procedures for the quantification of flavonoides in Vitis viniferae L. red leaves dry extract capsules 180 mg has been performed. A spectrophotometric assay based on the formation of an aluminium chloride complex was applied for the quantification of total phenolic compounds using rutoside as standard. The accuracy (recovery) varied in the range from 98,3% to 101,7%, and the precision (coefficient of variation) was less than 2%.

Keywords: *Vitis viniferae* L. red leaves dry extract capsules 180 mg, quantitative determination of phenolic compounds, standardization, differential UV-spectrometry

УДК 615.071: 615.322: 582.6

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ПЛОДОВ ПИМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*Pimenta officinalis* L.) И ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЕГО КОМПОНЕНТОВ

А.А. Грознов, аспирант кафедры общей химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва, alexagroznov@gmail.com,

Д.А. Доброхотов, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва, dennicas@mail.ru

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор кафедры общей химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

Проведено изучение влияний условий аквадистилляции на выход эфирного масла плодов пименты лекарственной (*Pimenta officinalis* L.). С учетом подобранных факторов проведена оценка содержания эфирного масла в плодах пименты представленных на российском рынке продуктов. На основании проведенных анализов предлагается норма содержания эфирного масла в плодах пименты не менее 3%. Для полученных образцов эфирного масла проведено определение качественного состава. Установлено, что эфирное масло пименты содержит 10 компонентов, среди которых один не идентифицирован. Максимальное содержание установлено для эвгенола, метилэвгенола и кариофиллена.

Ключевые слова: плоды пименты лекарственной, аквадистилляция, эфирное масло, эвгенол

В последние годы внимание исследователей все чаще привлекает пищевое растительное сырье, используемое в качестве пряности. Следует отметить, что данное сырье в течение столетий использовалось не только в пищевых

целях, но и как лекарственное средство, а затем было незаслуженно забыто [1,2].

Большинство пряных пищевых растений содержат эфирные масла, обладающие бактерицидным, фунгистатическим, противовоспалительным и адаптогенным действием [3,4,5,6,7].

На наш взгляд, весьма перспективным является изучение плодов пименты лекарственной (*Pimenta officinalis*), семейства Myrtaceae, используемой в пищевой промышленности под названием «Перец душистый», проявляющей антимикробное, противовоспалительное, капилляроукрепляющее действие [8,9]. Впервые данные о пименте лекарственной приводятся в комментариях к 4 изданию Российской фармакопее, где она рассматривается в качестве примеси к плодам Кубебы (Ст. 298 Fructus Cubebe комментарии к 4 изд. Российской фармакопее с предисловием проф. Тихомирова В.А. стр. 913, 1893 год. Москва Типографии Т.И. Гагин Б. Лубянка). Однако несмотря на отсутствие данных о применении Пименты лекарственной в официальной медицине имеется богатый опыт использования плодов пименты в качестве средства облегчающего

зубную бол, а также в виде отвара для улучшения пищеварения [2].

Целью данной работы является изучение влияния условий проведения аквадистилляции на выход эфирного масла из плодов пименты, представленных на российском рынке различными компаниями – производителями пищевого сырья с последующей оценкой содержания его компонентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили плоды пименты лекарственной, выпускаемые пищевой промышленностью под наименованием «Перец душистый горошком», стандартизованные в соответствии с требованиями ГОСТ 28880–90 «Пряности и приправы» и ГОСТ 29045–91 «Перец душистый», представленные на рынке компаниями-производителями ООО «Спайс Пак» (бренд «Спайс»), ООО «Топ Продукт» («Едим дома»), Kotanyi GmbH (Kotanyi1881), ЗАО «Кофе-цикорный комбинат», («Бабушкин хуторок»), ООО «Новосибирский пищевой комбинат» («Трапеза»), ООО «Фарсис» («Фарсис»), «Арикон Групп» (ТМ «Магия Востока»).

С целью оценки содержания эфирного масла в плодах пименты нами использовалась перегонка с водяным паром, обычно применяемая для оценки качества пряно-ароматической продукции. [10, 11]. Нами был выбран метод 3, включенный в ГФ XIII «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» ОФС 1.5.3.0010.15 (взамен ГФ X ст. ГФ XI вып. 1), что связано со значением относительной плотности эфирного масла плодов пименты, которое определялось нами в соответствии с требованиями статьи «Эфирные масла» ГФ XIII (ОФС 1.5.2.0001.15 взамен ГФ X ст. 471, ГФ XI вып. 1) на образце эфирного масла пименты, произведенного

компанией Aura cacia (Dominican Republic / Jamaica – 100% Pure Essential Oil).

Оценка содержания индивидуальных компонентов эфирного масла изучали методом газожидкостной хроматографии на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000» с программным обеспечением «Нетхром» (версия 2.1), получая не менее пяти хроматограмм, в следующих условиях:

- капиллярная колонка HP-5ms 30 m × 0,25 mm × 0,25 μm;
- градиент температуры: от 100°C до 150°C, нагрев 5°C/мин °C;
- деление потока 1:27, объем пробы 1 мкл, детектор пламенно-ионизационный, время анализа 10 мин. или колонка HP-1 (30 m × 0,5 mm × 1 μm).

Идентификацию компонентов эфирных масел проводили по сопоставлению времен удерживания со временами удерживания стандартных образцов индивидуальных соединений. Процентное содержание компонентов эфирного масла в сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_o}{S_{ct}} \cdot \frac{m_{ct}}{V_{ct}} \cdot \frac{V_o}{m_o},$$

где S_o – площадь пика на хроматограмме стандартного раствора; S_{ct} – площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора; m_o – навеска испытуемого образца; m_{ct} – навеска стандартного образца; V_o – объем разведения испытуемого образца; V_{ct} – объем разведения стандартного образца.

Для проведения исследований использовались стандартные образцы эфирных масел, из которых готовились растворы для анализа.

Приготовление растворов стандартных образцов индивидуальных соединений. Около 0,0100 г (точная навеска) стандартных образцов лимонена (Sigma, №183164), цинеола (Sigma, №C8144), α-пинена (Sigma, №80605), β-пинена (Sigma, №80607), цимола (Sigma,

№C121452), линалоола (Sigma, №L2602), камфоры (Sigma, №148075), эвгенола (Sigma, №E51791), цитронеллола (Sigma, №W230901), эстрагола (Sigma, №34098) и транскоричного альдегида (Sigma, №C80857) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 96%, перемешивают до полного растворения, доводят объем тем же растворителем до метки и снова перемешивают (стандартный раствор).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения оптимальных условий оценки содержания эфирного масла в исследуемом нами сырье – плодах пименты – мы сочли необходимым изучить некоторые факторы, влияющие на процесс перегонки с водяным паром: измельченность сырья и время перегонки. Критерием эффективности проводимого процесса дистилляции является выход эфирного масла (в процентах, в пересчете

на абсолютно сухое сырье). Результаты изучения влияния условий перегонки с водяным паром на выход эфирного масла из плодов пименты лекарственной представлены в таблице 1.

В результате проведенных исследований установлено, что для получения максимального выхода эфирного масла следует использовать сырье, измельченное до размера частиц 2 мм, при продолжительности перегонки с водяным паром 120 минут. С использованием подобранных факторов, была проведена оценка содержания эфирного масла в образцах плодов пименты лекарственной, представленных на российском рынке различными производителями. Результаты анализа представлены таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, содержание эфирного масла составляет от 3,07% до 3,46% в зависимости от исследуемого образца, что позволяет предложить норму содержания эфирного масла в плодах пименты не менее 3,0%. Следует отметить, что выход эфирного масла

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ АКВАДИСТИЛЛЯЦИИ НА ВЫХОД ЭФИРНОГО МАСЛА (ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДИЛИСЬ НА СМЕСИ ПЛОДОВ ПИМЕНТЫ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ).

Масса сырья, г	Измельченность сырья, до размера частиц проходящих сквозь сито диаметром, мм	Время перегонки, мин.	Содержание эфирного масла, %
10,12	0,5–1	60	3,18
10,28	1–2	60	3,24
10,31	2–3	60	2,21
10,16	0,5–1	120	3,34
10,34	1–2	120	3,42
10,23	2–3	120	3,38
10,11	0,5–1	180	3,35
10,29	1–2	180	3,40
10,31	2–3	180	3,39

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА
В ПЛОДАХ ПИМЕНТЫ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ.**

Объект исследования (Торговое название)	Компания-производитель	Содержание эфирного масла
«Бабушкин хуторок»	ЗАО «Кофе-цикорный комбинат»	3,28%
«Трапеза»	ООО «Новосибирский пищевой комбинат»	3,16%
«Спайс»	ООО «Спайс Пак»	3,38%
«Фарсис»	ООО «Фарсис»	3,31%
«Едим дома»	ООО «Топ Продукт»	3,07%
Kotanyi1881	Kotanyi GmbH	3,12%
«Магия Востока»	«Арикон Групп»	3,46%
Плоды, реализуемые на рынке		3,22%
Предлагаемая норма содержания		не менее 3,0%

во всех исследуемых образцах выше ожидаемого в соответствии с требованиями ГОСТ «Перец душистый» (содержание эфирного масла не менее 1,5%, определяемое в соответствии с требованиями ГОСТ 28875–90), что связано с использованием метода №3 ГФ XIII.

Полученные нами образцы эфирного масла были использованы для изучения качественного состава его компонентов методом ГЖХ. Общий вид хроматограммы представлен на рис. 1. Характеристики обнаруженных компонентов представлены в табл. 3.

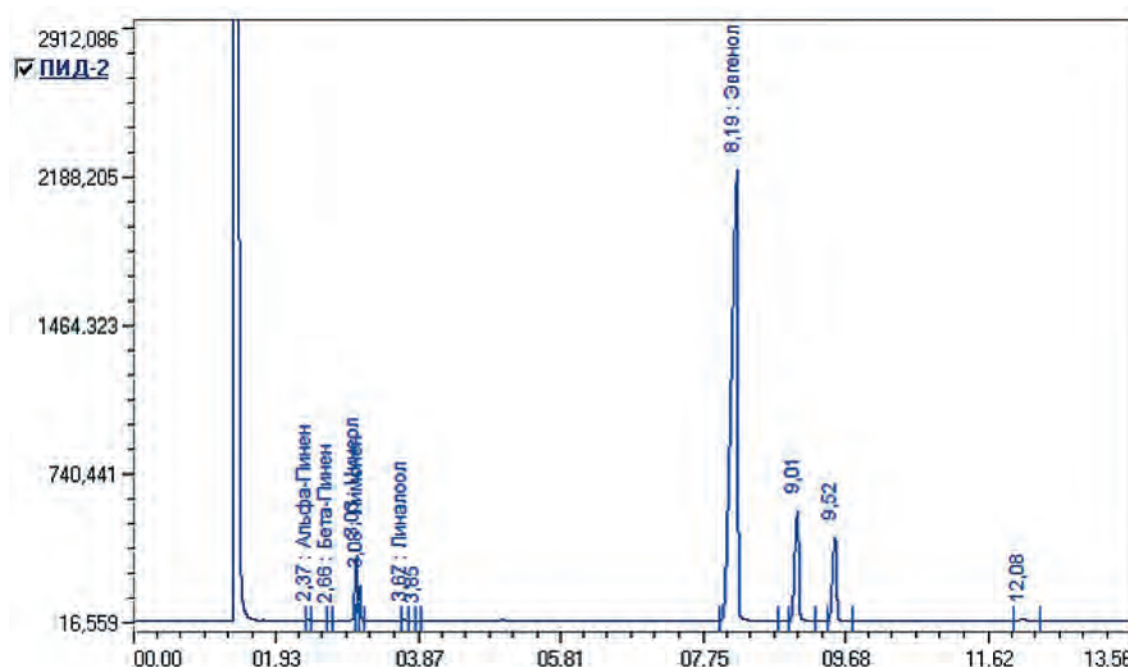
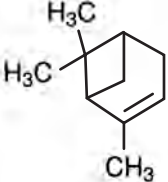
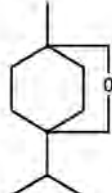
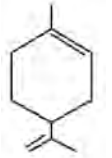
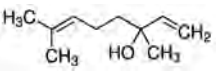
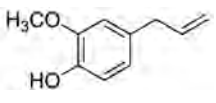
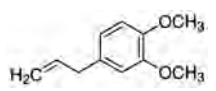


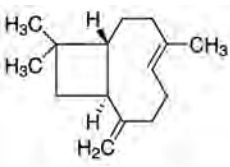
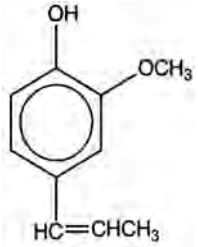
РИС. Хроматограмма компонентов эфирного масла плодов пименты, полученного методом аквадистилляции

Таблица 3

**КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ПИМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
(*PIMENTA OFFICINALIS* L.).**

№	Время, мин.	Компонент	Формула	Высота, мв	Площадь, мв*мин.	Высота, %	Площадь, %	Ширина, сек.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2,37	Альфа-Пинен		11,237	0,2240	0,3080	0,0856	2,08
2	2,66	Бета-Пинен		1,882	0,0571	0,0516	0,0218	2,12
3	3,03	Цинеол		305,149	6,6955	8,3644	2,5599	1,64
4	3,08	Лимонен		158,060	3,3662	4,3326	1,2870	1,12
5	3,67	Линалоол		14,288	0,4110	0,3917	0,1571	2,76
6	3,85	Не идентифицированный компонент		2,191	0,0636	0,0600	0,0243	2,24
7	8,19	Эвгенол		2197,860	200,5883	60,2455	76,6926	13,52
8	9,01	Метил-эвгенол		539,758	28,2148	14,7953	10,7876	6,80

Окончание таблицы 3

№	Время, мин.	Компонент	Формула	Высота, мВ	Площадь, мВ*мин.	Высота, %	Площадь, %	Ширина, сек.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	9,52	Кариофиллен		404,906	20,7909	11,0989	7,9492	6,00
10	12,08	Изоэвгенол		12,841	1,1371	0,3520	0,4348	7,32
				3648,173	261,5485	100,0000	100,0000	

Приготовление растворов стандартных образцов индивидуальных соединений. Около 0,0100 г (точная навеска) стандартных образцов лимонена, цинеола, α -пинена, β -пинена, цимола, линалоола, камфоры, эвгенола, метилэвгенола, кариофиллена, изоэвгенола (производитель Sigma) и помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 96%, перемешивают до полного растворения, доводят объем тем же растворителем до метки и снова перемешивают (стандартный раствор).

Как видно из данных табл. 3, доминантными компонентами эфирного масла пименты лекарственной являются эвгенол, кариофиллен, метилэвгенол, что позволяет рассматривать масло пименты лекарственной как эффективное антимикробное средство, которое может использоваться в стоматологической практике в качестве аналога эфирного масла гвоздичного дерева.

ВЫВОДЫ

Осуществлена оценка влияния условий проведения аквадистилляции на выход эфирного масла из плодов пименты лекарственной. Установлено, что максимального выхода можно добиться при измельченности сырья до размера 1–2 мм при времени перегонки 120 минут.

Проведено определение количественного содержания эфирного масла в плодах пименты, реализуемых на российском рынке пищевых продуктов различными производителями. Установлено, что содержание эфирного масла составляет от 3,07% до 3,46%, рекомендуемая норма по результатам анализа – не менее 3,0%.

Осуществлена оценка компонентного состава эфирного масла пименты лекарственной, доминантными компонентами которой являются эвгенол, метилэвгенол и кариофиллен.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абу али Ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки, книга IV.
2. Левинштейн И.И. История фармации и организации фармацевтического дела. – М.-Л., 1939.
3. Муравьев И.В., Ткачева Н.И. Предварительное изучение влияния основообразующих веществ на фунгицидную активность мази с базиликовым эфирным маслом // Фармацевтический журнал, 1988, №5. С. 63–64.
4. Нейман П.Л. Получение и стандартизация стоматологических гелей и жидких лекарственных средств на основе корневища и корней хрена обыкновенного и бутонов гвоздичного дерева: дисс. ... канд. фарм. наук. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2011. – 146 с.
5. Харчилава И.А. Фитохимическое изучение корневища имбиря аптечного и разработка сухого экстракта на его основе: дисс. ... канд. фарм. наук. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2011. – 172 с.
6. Кочанов В.С., Нестерова О.В., Доброхотов Д.А. Современное состояние и перспективы использования корневищ куркумы длинной // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, №1. С. 346.
7. Зиновьев А.И. Разработка и стандартизация адаптогенного средства и биологически активной добавки на основе растительной композиции: автореферат дисс. ... канд. фарм. наук. – Улан-Удэ. 2003. – 157 с.
8. Нестерова О.В., Грознов А.А., Попков В.А., Доброхотов Д.А. Возможность использования экстракта плодов пименты лекарственной в комплексной терапии заболевания пародонта / Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2013.
9. Грознов А.А., Нестерова О.В., Попков В.А., Доброхотов Д.А. Возможность использования экстракта плодов пименты лекарственной в комплексной терапии заболевания пародонта / Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2013.
10. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. – М.: Пищевая промышленность, 2001.
11. Машанов В.И., Покровский А.А. Пряно-ароматические растения. – М.: Агропромиздат, 1991. – 287 с.

THE STUDY OF THE QUALITATIVE ANALYSIS OF PIMENTA OFFICINALIS L. ESSENTIAL OIL AND DETERMINATION OF ITS INGREDIENTS' CONTENT

A.A. Groznov, D.A. Dobrokhotoy, O.V. Nesterova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The influence of aqua-distillation modes on Pimenta officinalis (Myrtus Pimenta) essential oils yield is investigated. The content of essential oils of Pimenta officinalis fruit available on the Russian market is evaluated taking into account a number of selected factors. Based on the performed investigations, a minimum of 3% essential oils content is recommended as a standard. A qualitative analysis of the obtained essential oils samples is performed. It proved that Pimenta officinalis essential oils contain 10 components, one of which was not identified. The maximum content is determined for eugenol, methyl eugenol and caryophyllene.

Keywords: Pimenta officinalis fruit, aqua distillation, essential oils, eugenol

617-089.844:616-089-06

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ СОСУДИСТОЙ ГЕРМЕТИЗАЦИИ И ОПОСРЕДОВАННОГО СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАХОВОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.В. Ряженев, канд. фарм. наук, зав. кафедрой управления и экономики фармации ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

С.Г. Горохова, доктор мед. наук, профессор кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), г. Москва

С.А. Максимкин, старший преподаватель кафедры Управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

В результате проведенного клинико-экономического анализа различных стратегий профилактики осложнений в ходе проведения паховой лимфаденэктомии у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями было выявлено, что использование губки Тахокомб® является ресурсосберегающей технологией здравоохранения с точки зрения анализа влияния на бюджет. Показатели «затраты-эффективность» по критерию достижения клинического результата без развития лимфоцеле, требующего дренирования, также более предпочтительны в группе использования гемостатической губки Тахокомб®

Ключевые слова: Фармакоэкономический анализ, анализ влияния на бюджет, «затраты-эффективность», послеоперационные осложнения, паховая лимфаденэктомия, Тахокомб®

Цель. Клинико-экономическая оценка различных стратегий профилактики осложнений в ходе проведения паховой лимфаденэктомии

у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями.

Материалы и методы. На основании данных клинического исследования A. Buda et al. [2] нами была разработана клинико-экономическая модель интраоперационного применения гемостатической губки Тахокомб® и конкурирующих технологий окончательного гемостаза с учетом снижения частоты появления послеоперационных осложнений при паховой лимфаденэктомии в указанной группе пациентов. Проанализированы финансовые затраты государственной системы здравоохранения на ведение пациентов с использованием рассматриваемых стратегий, рассчитаны значения показателя «затраты-эффективность», выполнен анализ влияния на бюджет.

Результаты. Определено, что использование губки Тахокомб® является ресурсосберегающей технологией здравоохранения с точки зрения анализа влияния на бюджет. Показатели «затраты-эффективность» по критерию достижения клинического результата без развития

лимфоцеле, требующего дренирования, также более предпочтительны в группе использования гемостатической губки Тахокомб®.

Выводы. Результаты комплексного фармакоэкономического анализа продемонстрировали преимущества стратегии с интраоперационным использованием губки Тахокомб® для оптимальной сосудистой герметизации в ходе проведения паховой лимфаденэктомии у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями.

В современной онкологической практике наряду с увеличением показателей «выживаемость без прогрессирования заболевания» и «общая выживаемость» наиважнейшей задачей является улучшение качества жизни пациента, в том числе и после проведенного хирургического лечения. Тенденция к снижению количества послеоперационных осложнений наблюдается на фоне внедрения новых методик различных хирургических вмешательств, а также применения инновационных адъювантных медицинских технологий. Указанные подходы применяются не только при удалении первичной опухоли, но и при хирургической резекции региональных лимфатических узлов, часто применяемой процедуре в лечении различных онкологических заболеваний.

Распространенная в онкогинекологической практике операция паховой лимфаденэктомии во многих случаях является необходимой, однако, зачастую, травматичной процедурой. В результате удаления паховых и/или бедренных лимфатических узлов могут возникать такие серьезные осложнения как: инфицирование раневой поверхности с возможным последующим продолжительным заживлением, лимфедема нижних конечностей, лимфорея и др. [3–6]. Снижение количества послеоперационных осложнений при выполнении лимфаденэктомии является актуальной задачей современной хирургии, которую можно достичь, в том числе, с применением более совершенных медицинских технологий.

Проблема эффективного гемостаза и предотвращения лимфореи представляется одним из важнейших факторов благоприятного исхода хирургического лечения пациентов. В некоторых случаях спектр стандартных методов остановки лимфореи и кровотечения (физическая и биологическая тампонада, специальный шовный материал, электрокоагуляция, лазерное излучение и т.д.) не дает возможности добиться хорошего результата в ходе оперативного вмешательства [1]. Гемостатические возможности сухого тромбина, гемостатических губок (без наличия адгезивных свойств), коллагена ограничены в связи с плохой фиксацией к раневой поверхности [34].

Наиболее перспективной технологией гемостаза представляется применение местного гемостатического средства Тахокомб®. Тахокомб® имеет губчатую основу, выполненную из животного коллагена, покрытую человеческим фибриногеном (5,5 мг/см²) и тромбином человека (2,0 МЕ/см²). При контакте с физиологическими жидкостями (например, кровью, лимфой) компоненты покрытия диффундируют на раневую поверхность, что приводит к реакции фибриногена с тромбином, инициирующую последнюю фазу физиологического свертывания крови. Сама ячеистая структура коллагена спадается, образуя непроницаемый для физиологических жидкостей тонкий слой коллагена. Благодаря этому процессу коллагеновая основа губки прочно приклеивается к поверхности раны, останавливая кровотечение [35].

Указанные свойства препарата Тахокомб® позволяют в большинстве случаев добиться надежного гемостаза и опосредованно, путем механической компрессии, остановить лимфорею из поврежденных при хирургическом вмешательстве лимфатических сосудов. Доказано, что Тахокомб® эффективен и безопасен в сердечно-сосудистой хирургии, при операциях на печени, поджелудочной железе, селезенке и желудочно-кишечном

тракте, в торакальной хирургии при урологических операциях и в нейрохирургии [7–17].

Рост числа пациентов с онкогинекологическими заболеваниями, требующих применения практик хирургического вмешательства, и значительная стоимость лечения таких больных определяют необходимость экономического обоснования применения эффективных технологий послеоперационных осложнений при лимфаденэктомии. Таким образом, целью нашего исследования стала фармакоэкономическая оценка различных стратегий интраоперационной профилактики осложнений в ходе проведения паховой лимфаденэктомии у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном этапе исследования проводили информационный поиск в библиографических базах данных PubMed, Cochrane, национальном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov, сети internet. Анализировали международные и отечественные клинические рекомендации, результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности существующих тактик профилактики осложнений при паховой лимфаденэктомии у пациентов с онкологическими заболеваниями. По результатам первичного поиска была отобрана работа Alessandro Buda et al., в которой определяли сравнительную эффективность и безопасность применения: 1) гемостатического средства Тахокомб®; 2) конкурирующих тактик сосудистой герметизации в ходе проведения паховой лимфаденэктомии у пациентов со злокачественными новообразованиями.

В данном наблюдательном исследовании оценивалась частота послеоперационных осложнений в группе из 49 пациентов

отделений онкогинекологии при проведении паховой лимфаденэктомии в период с 2011 по 2014 гг. (в группе Тахокомба® 24 пациента, в контрольной группе – 25 пациентов). Было выявлено, что у пациентов в группе Тахокомба® регистрировались более низкие суточные объемы отделяемого при дренировании со средним объемом 84 мл (диапазон 30–465 мл) по сравнению с 143 мл в контрольной группе (диапазон 72–413 мл). Также в группе применения препарата Тахокомб® наблюдалось снижение частоты таких послеоперационных осложнений как: развитие лимфоцеле, требующего дренирования (8% против 44% в группе контроля), целлюлита (4% и 16%), вскрытия операционных швов (4% и 12%), инфицирование операционных швов (0% и 16%), отсроченная лимфедема (4% и 24%). По всем указанным показателям было определено клиническое преимущество стратегии ведения пациентов с использованием Тахокомба® [2].

В соответствии с выбранными исследованиями, нами была построена модель анализа влияния на бюджет [36] для расчета затрат на ведение пациентов с онкологическими заболеваниями при проведении паховой лимфаденэктомии. В ходе исследования определяли затратную эффективность сравниваемых альтернативных подходов.

Рассматривали 2 стратегии ведения пациентов: 1-я – проведение паховой лимфаденэктомии с использованием препарата Тахокомб®, 2-я – проведение паховой лимфаденэктомии с использованием других практик лимфо- и гемостаза, традиционно применяемых в рамках территориальных программ государственных гарантий (ТПГГ). Частота развития осложнений после хирургического вмешательства соответствовала таковой в описанном выше клиническом исследовании. Нами был проведен опрос экспертов-онкогинекологов с целью определения средней продолжительности госпитализации в зависимости от вероятности

развития осложнений при проведении паховой лимфаденэктомии. На основании экспертных оценок, выявили, что средняя продолжительность госпитализации у пациентов без развития осложнений (в частности, лимфоцеле, требующего дренирования) составляет 10 суток, но при развитии лимфоцеле пациенты получают лечение в условиях стационара 16 суток дополнительно. Данное соотношение подтверждается литературными данными, снижение частоты развития лимфоцеле, а также ее длительности значительно сокращает продолжительность госпитализации пациентов [37–39].

МЕТОДЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Моделирование, анализ влияния на бюджет, определение показателей затратной эффективности (CER).

Применение метода «Анализ влияния на бюджет», дает возможность оценивать затраты системы здравоохранения на этапах до и после внедрения новой технологии. Новой внедряемой технологией считали применение препарата Тахокомб®, текущей стратегией – использование альтернативных стратегий гемостаза. Результаты данного метода дают возможность определения не только совокупных расходов держателя бюджета, но и изменение финансовых затрат по отдельным его статьям (36).

Показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле:

$$CER = C/Ef,$$

где

C – стоимость терапии всех пациентов в группе, руб.;

Ef – эффективность терапии.

В качестве основного показателя клинической эффективности проводимой терапии нами использовалась доля пациентов, перенесших операцию паховой лимфаденэктомии без развития следующих осложнений (табл. 1):

1. Лимфоцеле, требующее дренирования;
2. Целлюлит;
3. Расхождение краев операционной раны;
4. Инфицирование послеоперационной раны;
5. Лимфедема.

В рамках нашего исследования количество пациентов в каждой из сравниваемых групп составило 100 чел., сопоставимых по клиническим, демографическим и иным характеристикам. Данное число пациентов является гипотетическим, выбранным для удобства расчетов.

Анализ чувствительности результатов.

В рамках анализа чувствительности результатов анализировали влияние стоимости

Таблица 1

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПАХОВОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (A. BUDA ET AL.)

Осложнение	Медицинская стратегия	
	Тахокомб®	Контроль
Лимфоцеле (дренаж), %	8	44
Целлюлит, %	4	16
Вскрытие раны, %	4	12
Инфекция раневой поверхности, %	0	16
Лимфедема, %	4	24

сосудистой герметизации при проведении паховой лимфаденектомии на стоимость койко-дня в условиях стационара в зависимости от частоты развития лимфоцеле, требующего дренирования. В данном случае, выносили стоимость технологий сосудистой герметизации за рамки тарифа (вычитали стоимость процедуры гемо/лимфостаза из стоимости тарифа). Стоимость гемо-/лимфостатических средств в рамках модели составила от 2 000 до 12 000 руб. Вероятность развития лимфоцеле, требующего дренирования в рассматриваемой популяции пациентов анализировалась в пределах от 0 до 50% с шагом 10 процентов. Как и при проведении основных расчетов, продолжительность госпитализации пациента без осложнений составила 10 койко-дней, при развитии лимфоцеле – 26.

АНАЛИЗ ЗАТРАТ

В рамках построенной модели учитывали затраты на госпитализацию пациентов, которая соответствовала стоимости 1 случая госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в соответствии с ТППГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год в г. Москва, равные 50 766,49 руб. (Приложение №8.1 к Тарифному соглашению на 2017 год от «29» декабря 2016 года Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы ОМС. Рак вульвы и влагалища (хирургическое лечение)) [41]. Обоснованием для выбора указанного тарифа являлась локализация опухоли у пациентов в клиническом исследовании, положенном в основу клинико-экономической модели [2] Данный

тип услуги выбран в соответствии с долевым распределением пациентов относительно локализации опухоли в клиническом исследовании, взятым за основу для клинико-экономического моделирования [2]. Средняя оптовая цена коллагеновой губки Тахокомб® составляла 11 796,00 руб. по данным IMS 31 декабря 2016 года, однако, с учетом того, что, в соответствии с ТППГ г. Москва на 2017 год затраты на 1 случай госпитализации учитывают все расходы стационара (включая лекарственные препараты), стоимость процедуры рассматриваемых в модели тактик сосудистой герметизации входила в рамки тарифа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

На первом этапе нами была рассчитана стоимость ведения пациентов в каждой из рассматриваемых групп. С учетом того, что в соответствии с ТППГ г. Москва на 2017 год затраты на 1 законченный случай госпитализации учитывают все расходы стационара (включая лекарственные препараты), затраты в сравниваемых группах оказались ожидаемо равны и составили 5 076 649,00 руб.

Обладая данными о затратах на рассматриваемые стратегии и их клинической эффективности, нами были засчитаны значения CER. Так, по показателю достижения клинического результата без развития лимфоцеле, требующего дренирования, показатель «затраты-эффективность» в группе применения Тахокомба составляет 55 180,96, в группе контроля – 90 654,44 руб./ед. Схожая ситуация наблюдается и при сравнении значений CER по другим показателям клинической эффективности (Табл. 2). Указанное говорит о клинико-экономической целесообразности применения Тахокомба® в сравнении с существующими тактиками гемостаза в условиях разработанной нами модели.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАТРАТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (CER) СРАВНИВАЕМЫХ СТРАТЕГИЙ
В УСЛОВИЯХ ПОСТРОЕННОЙ МОДЕЛИ, РУБ./ЕД. ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Стратегия	Лимфоцеле	Целлюлит	Вскрытие раны	Инфицирование	ЛимфEDEMA
Тахокомб®	55180,96	52881,76	52881,76	50766,49	52881,76
Контроль	90654,44	60436,29	57689,19	60436,29	66798,01

На втором этапе исследования, рассматривали экономическую эффективность применения Тахокомба® с точки зрения анализа влияния на бюджет. Следует обратить внимание, что на сегодняшний день оплата госпитализации пациента в системе обязательного медицинского страхования производится за «законченный случай лечения в стационарных условиях», представляя собой случай оказания медицинской помощи, включающий совокупность медицинских услуг, предоставленных пациенту в условиях стационара в виде диагностических, лечебных, реабилитационных и консультативных медицинских услуг от момента поступления до момента выписки пациента, подтвержденный первичной медицинской документацией без учета продолжительности госпитализации. Основываясь на вышесказанном, необходимо учитывать, что развитие осложнений проведенного хирургического вмешательства значительно увеличивает продолжительность нахождения пациента в стационаре, что, в свою очередь, вызывает рост финансовых затрат лечебного учреждения: при увеличении продолжительности госпитализации в случае развития лимфоцеле – стоимость одного койко-дня в стационаре будет отличаться от стоимости койко-дня у пациентов без развития указанного осложнения. Совокупные финансовые средства, лечебным учреждением в рамках программы ОМС за госпитализацию пациентов обеих

групп одинаковы в условиях модели и составляют 5 076 649,00 руб. Отличается сумма финансовых средств, получаемых стационаром за ведение модели пациента без развития осложнений (5076,64 руб. стоимость 1 койко-дня, продолжительность госпитализации 10 суток) и ведения модели пациента с учетом развития осложнений (1952,55 руб. стоимость 1 койко-дня, продолжительность госпитализации 26 суток). В группе применения Тахокомба® 100 пациентов будут получать стационарное лечение в течение 1128 суток, в группе контроля 1704 суток.

Учитывая разницу в частоте развития осложнений в сравниваемых группах, при использовании Тахокомба® лечебное учреждение получит по программе ТПГ в среднем 4 500,58 руб. за 1 день госпитализации, в то время как в группе контроля указанное значение не превысит 2 979,25 руб. (Табл. 3)

Результаты анализа чувствительности наглядно демонстрируют, что в рамках построенной модели доминирующим фактором является эффективность стратегии судистой герметизации, а не ее стоимость. Так, при проведении процедуры стоимостью 12 000 руб., что соответствует стоимости применения губки Тахокомб®, и развитию лимфоцеле, требующего дренирования у 10% пациентов, средняя сумма, получаемая учреждением здравоохранения за 1 койко-день в группе больных их 100 человек, составит 3 341,94 руб. При цене процедуры

Таблица 3

**АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ПРИМЕНЕНИЯ
СРАВНИВАЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ С УЧЕТОМ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ РАЗВИТИИ ПОСТОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (100 ЧЕЛ.).**

Стратегия	Стоимость 1 койко-дня без развития лимфоцеле, требующего дренирования	Стоимость 1 койко-дня с учетом развития лимфоцеле, требующего дренирования 26 дней	Кол-во койко-дней без развития лимфоцеле, требующего дренирования	Кол-во койко-дней с учетом развития лимфоцеле, требующего дренирования	Среднее кол-во койко-дней	Средняя стоимость койко-дня
Тахокомб®	5076,64	1952,55	920	208	1128	4 500,58
Контроль			560	1 144	1704	2 979,25

гемо/лимфостаза в 2 000 руб. и частоте развития рассматриваемого осложнения у 40% пациентов стационар получит в среднем 2 973,57 руб. (табл. 4).

Таким образом, можно говорить о фармакоэкономической целесообразности интраоперационного применения препарата Тахокомб® при паховой лимфаденэктомии у российских пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, что обусловлено как показателями «затраты-эффективность», так и значительной финансовой выгодой для лечебного учреждения за счет сокращения продолжительности нахождения пациентов в условиях круглосуточного стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При сопоставлении рассмотренных стратегий лимфогемостаза в ходе проведения паховой лимфаденэктомии у российских пациенток с онкогинекологическими заболеваниями,

очевидно, фармакоэкономическое преимущество пластины Тахокомб®, которое обосновано более предпочтительными показателями «затраты-эффективность» и снижением затрат на госпитализацию пациентов. При проведении анализа влияния на бюджет определено, что использование коллагеновой пластины позволяет держателю государственного бюджета эффективно снизить затраты на ведение рассматриваемой популяции пациентов и, соответственно, перераспределить высвободившиеся финансовые ресурсы по другим статьям бюджета.

В ранее проведенном нами исследовании по оценке конкурирующих технологий гемоостаза у пациентов в ходе операции по резекции печени по поводу доброкачественных и злокачественных новообразований [40] были получены схожие результаты: выявлено преимущество применения губки Тахокомб®, обусловленное как меньшими финансовыми затратами, так и показателями CER. Положительные фармакоэкономические характери-

Таблица 4

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стоимость процедуры сосудистой герметизации, руб. (1 пац.)	Стоимость Тарифа за вычетом стоимости сосудистой герметизации (100 пац.), руб.	Средняя стоимость за койко-день, получаемая лечебным учреждением, в зависимости от частоты развития лимфоцеле, требующего дренирования в группе пациентов из 100 человек, руб.					
		50%	40%	30%	20%	10%	0%
		1800*	1640*	1480*	1320*	1160*	1000*
2 000	4876649	2709,24	2973,56	3295,03	3694,43	4204,00	4876,64
4 000	4676649	2598,13	2851,61	3159,89	3542,91	4031,59	4676,64
6 000	4476649	2487,02	2729,66	3024,76	3391,40	3859,18	4476,64
8 000	4276649	2375,91	2607,71	2889,62	3239,88	3686,76	4276,64
10 000	4076649	2264,80	2485,76	2754,49	3088,37	3514,35	4076,64
12 000	3876649	2153,69	2363,81	2619,35	2936,85	3341,93	3876,64

* Среднее количество койко-дней в группе из 100 пациентов в зависимости от частоты развития лимфоцеле, требующего дренирования.

стики применения Тахокомба в различных областях медицины объясняются высокой клинической эффективностью рассматриваемого препарата и, в первую очередь, уменьшением количества послеоперационных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ansink AC, Tinteren HV, Aartsen EJ, et al. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956–1982. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42 (2):137–43
2. Buda A. et al. The contribution of a collagen – fibrin patch (Tachosil) to prevent the postoperative lymphatic complications after groin lymphadenectomy: a double institution observational study // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Т. 197. – С. 156–158.
3. Tinelli A, Giorda G, Manca C, Pellegrino M, Prudenzeno R, Guido M, Dell'Edera D, Malvasi A. Prevention of lymphocele in female pelvic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a pilot study. *J Surg Oncol*. 2012;105:835–40.
4. Buda A, Fruscio R, Pirovano C, Signorelli M, Betti M, Milani R. The use of TachoSil for the prevention of postoperative complications after groin dissection in cases of gynecologic malignancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:217–9.
5. Tinelli A, Mynbaev OA, Tsin DA, Giorda G, Malvasi A, Guido M, Nezhat FR. Lymphocele prevention after pelvic laparoscopic lymphadenectomy by

- a collagen patch coated with human coagulation factors: a matched case-control study. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:956–63.*
6. Santulli P, Marcellin L, Touboul C, Ballester M, Darai E, Rouzier R. Experience with TachoSil in obstetric and gynecologic surgery. *Int J Gynaecol Obstet. 2011;113:112–5.*
 7. Maisano F. et al. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Oct;36 (4):708–14.*
 8. Joseph T. et al. Randomised Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of TachoComb H Patches in Controlling PTFE Suture – hole Bleeding. *Eur J Vasc Endovasc Surg 27, 549–552 (2004).*
 9. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *J Cardiothorac Surg. 2009 Nov 4;4:60. doi: 10.1186/1749–8090–4–60. PubMed PMID: 19889206; PubMed Central PMCID: PMC2776591.*
 10. Lisy M, Kahlil M, Stock UA, Wildhirt SM. Fibrin sealant patch for repair of acute type a aortic dissection. *J Card Surg. 2013 Nov;28 (6):736–41. doi: 10.1111/jocs.12208. Epub 2013 Aug 20. PubMed PMID: 23957708.*
 11. Fischer L. et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery. 2011 Jan;149 (1):48–55.*
 12. Frilling A. et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg. 2005 Apr;390 (2):114–20.*
 13. Schopf SK, von Ahnen M, von Ahnen T, Schardley HM. Observations on the use of TachoSil® in cholecystectomy – a multicentre, prospective, single-arm cohort study. *Zentralbl Chir. 2012 Feb;137 (1):55–60.*
 14. Toro A. et al. TachoSil use in abdominal surgery: a review. *J Blood Med. 2011;2:31–6.*
 15. Rickenbacher A. et al. Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery--a systematic review. *Expert Opin Biol Ther. 2009 Jul;9 (7):897–907.*
 16. А.В. Павлушин и соавт. Эффективность адсорбирующего раневого покрытия в профилактике недостаточности культи главного бронха. *Анналы Хирургии, №1, 2010.*
 17. Lang G. et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Feb;25 (2):160–6.*
 18. Anegg U. et al. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Feb;31 (2):198–202.*
 19. Marta GM. et al. Efficacy and safety of TachoSil® versus standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Dec;38 (6):683–9.*
 20. Navarro-Rodríguez E. et al. Effectiveness of an absorbable fibrin sealant patch to reduce lymphoceles formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer: a matched-pair analysis. *Am J Surg. 2014 Nov;208 (5):824–30.*
 21. Filosso P.L. et al. Efficacy and safety of human fibrinogen – thrombin patch (TachoSil®) in the treatment of postoperative air leakage in patients submitted to redo surgery for lung malignancies: a randomized trial //Interactive cardiovascular and thoracic surgery. – 2013. – Т. 16. – №. 5. – С. 661–666.
 22. Simonato A. et al. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol. 2009 Nov;182 (5):2285–90.*
 23. Глабочко П.В. и соавт. Необходимость и целесообразность использования гемостатической губки Тахокомб® при открытых операциях на простате. *CONSILIUM MEDICUM | ТОМ 13 | № 7: 72–74.*

24. Attar K.H. et al. Kidney salvage using the fibrinogen- and thrombin-coated sponge TachoSil during nephron-sparing surgery for the resection of large renal tumours. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Jul;90 (5):W8–11.
25. Siemer S. et al. Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol*. 2007 Oct;52 (4):1156–63.
26. Reddy M. et al. A clinical study of a fibrinogen-based collagen fleece for dural repair in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002 Mar;144 (3):265–9; discussion 269.
27. Tamasauskas A. et al. Management of cerebrospinal fluid leak after surgical removal of pituitary adenomas. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44 (4):302–7.
28. Григорьев А.Ю. и соавт. «Лечение интраоперационной назальной ликвореи у пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза». *Эндокринная хирургия*, 2013, №3.
29. Hutter G. et al. Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomized controlled trial: Clinical article // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Т. 121. – №. 3. – С. 735–744.
30. Gazzeri R, Galarza M, Fiore C, Callovini G, Alfieri A. Use of tissue-glue-coated collagen sponge (TachoSil) to repair minor cerebral dural venous sinus lacerations: technical note. *Neurosurgery*. 2015 Mar; 11 Suppl 2:32–6; discussion 36. doi: 10.1227/NEU.0000000000000614.
31. Kehler U. et al. CSF leaks after cranial surgery – a prospective multicenter analysis // *Innovative Neurosurgery*. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 49–53.
32. Hong CK, Kim YB, Hong JB, Lee KS. Sealing of cerebrospinal fluid leakage during conventional transsphenoidal surgery using a fibrin-coated collagen fleece. *J Clin Neurosci*. 2015 Apr;22 (4):696–9. doi: 10.1016/j.jocn.2014.10.019.
33. Kivelev J, Göhre F, Niemelä M, Hernesniemi J. Experiences with TachoSil® in microneurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Sep;157 (8):1353–7; discussion 1357. doi: 10.1007/s00701-015-2473-x.
34. Горский, В. А. и др. Новые возможности гемостаза при паренхиматозных кровотечениях. Ж. «Анналы хирургической гепатологии». 1999. Т. 4. – №2. С. 6–9.
35. Инструкция по медицинскому применению препарата Тахокомб® http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7ef55ccb78-4c3c-abcc-2a3936c90615&t=
36. Ряженов В.В, Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Анализ влияния на бюджет: Особенности применения метода // *Фармация*, 2011;1:41–44
37. Джинчвеладзе Д.Н. Профилактика осложнений у онкологических больных, перенесших лимфаденэктомию, путем оптимизации дренирования: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Челябинск, 2010 г.
38. Б.Т. Билынский, В.В. Савран, В.Р. Савран. Серомы (лимфорея) после хирургического лечения рака молочной железы. Ж. «Вопросы онкологии». 1999, Том 45, № 3, стр. 219–222
39. Ермощенкова М.В. Профилактика лимфореи после радикальных мастэктомий с использованием хирургических методик и плазменной коагуляции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2007
40. В.В. Ряженов и др. Клинико-экономические особенности различных стратегий гемостаза у пациентов в ходе обширной операции по резекции печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; (6): 65–69
41. Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на 2017 год от «29» декабря 2016 года Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы ОМС. Рак вульвы и влагалища (хирургическое лечение)). Код услуги 90345. <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS TO COMPARE EXPLICITLY VARIOUS HEALTH STRATEGIES TO PREVENT THE POSTOPERATIVE LYMPHATIC COMPLICATIONS AFTER GROIN LYMPHADENECTOMY IN ONCOGYNECOLOGIC PATIENTS.

V.V. Ryazhenov¹, S.G. Gorokhova², S.A. Maximkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

The result of the pharmacoeconomic analysis of various strategies for the prevention of complications in groin lymphadenectomy in oncogynecologic patients, it was found that the Tachokomb® is a resource-saving health technology in terms of budget impact analysis. Cost-effectiveness ratio for the mark of achieving a clinical result without postoperative complications are also more preferable in the group of use of the Tachocomb®

Keywords: Budget Impact Analysis, pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness analysis, postoperative complications, groin lymphadenectomy, collagen – fibrin patch (Tachocomb)



ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии
тяжёлых госпитальных инфекций

ДОРИПРЕКС®
дорипенем

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: дорипенема моногидрат (эквивалентно дорипенему) 500 мг. **Описание:** Кристаллический порошок от белого или почти белого до слегка желтоватого цвета. Восстановленный раствор: при прибавлении препарата к 10 мл воды для инъекций образуется однородная суспензия белого или почти белого цвета, свободно проходящая в шприц через иглу №0840. **Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик карбапенем. **Фармакологические свойства:** *Фармакодинамика.* Дорипенем – синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, структурно близкий другим бета-лактамам антибиотикам. Дорипенем обладает выраженной активностью *in vitro* в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом он в 2–4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. **Показания к применению:** Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ). Осложнённые интраабдоминальные инфекции. Осложнённые инфекции мочевыделительной системы, включая осложнённый и неосложнённый пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** *Беременность.* Имеются ограниченные клинические данные о применении дорипенема у беременных женщин. Потенциальный риск для плода неизвестен. При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. *Лактация.* При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание. **Способ применения и дозы:** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7–14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (CrCl $\geq$ 150 мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными

ми 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 тяжёлой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложнённые интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 5–14 дней. Осложнённые инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие** (очень частое и частое): Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печёночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания:** 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 дорипенем необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьёзные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2–3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: сентябрь 2017 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:

119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 5021625, www.takeda.com.ru.

Рег. номер МЗ РФ: ЛСР-005232/09-300609.

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.



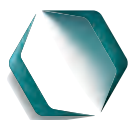
ЭБРАНТИЛ®

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.



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

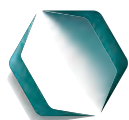
Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни*



Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество:	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
мороктоког альфа				

Вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорид (Eur. Ph.)	1,00
полксамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:

натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 12 лет и старше.
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 12 лет (опыт применения отсутствует).

для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер _____

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
--	--------	--------	---------

Вспомогательные Вещества, мг:

гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

У пациентов с СД 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями появился

НОВЫЙ ЗАЩИТНИК ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ

38%

Относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти в дополнение к стандартной терапии^{1,2,*}

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* $OR=0,62$ (95% ДИ: 0,49; 0,77) $p<0,001$

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Информация для специалистов здравоохранения

**Новое
показание
к применению:**

для пациентов с СД 2 типа
и высоким СС-риском¹

Единственный^{1,2} препарат
для лечения СД 2 типа, который
снижает сердечно-сосудистую смертность на 38%²

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуются начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² не применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), очень редкие ($<1/1000$). **Очень частые.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Частые.** Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые.** Сосудистые нарушения: гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** диурез. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматической или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com
www.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ® — повод пересмотреть первую линию терапии ВИЧ-инфекции

- Быстрая и устойчивая эффективность¹⁻⁴
- Высокий барьер для развития резистентности¹⁻⁴
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии¹⁻⁴
- Прием один раз в сутки^{5,*}

Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Регистрационный номер: ЛП-002536.

МНН: долутеграви́р.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутеграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутеграви́ра).

Фармакологические свойства: Долутеграви́р ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ. Долутеграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема дозы в форме таблеток составляет 2-3 часа. Таблетки Долутеграви́ра можно принимать независимо от приема пищи. Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (приблизительно на 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Долутеграви́р проникает в цереброспинальную жидкость. Долутеграви́р главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкокортизолтрансферазой УДФ-ГТ1А1 с незначительным компонентом изофермента CYP3A (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, в неизменном виде незначительно выводится через почки (<1% дозы). 53% общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет около 14 часов. Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы.

Показания к применению: Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к долутеграви́ру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикаинидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг.

С осторожностью: Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие долутеграви́ра, либо лекарственных препаратами, действие которых может измениться под действием долутеграви́ра.

Способ применения и дозы: Долутеграви́р можно принимать независимо от приема пищи. *Взрослые (от 18 лет и старше).* Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ): Рекомендованная доза долутеграви́ра составляет 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендованная доза долутеграви́ра должна составлять 50 мг 2 раза в сутки. Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинически): Рекомендованная доза долутеграви́ра

составляет 50 мг 2 раза в сутки. Решение о применении долутеграви́ра у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ИНИ. У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, неврирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром. *Дети в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более.* Рекомендованная доза долутеграви́ра для пациентов, которые ранее не получали лечение ИНИ, составляет 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы долутеграви́ра детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ.

Применение при беременности и лактации: Долутеграви́р можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным пациенткам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Побочное действие: Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции. В течение первой недели лечения долутеграви́ром отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Долутеграви́р выводится главным образом путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект долутеграви́ра. Одновременное применение долутеграви́ра и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови.

Передозировка: При необходимости – стандартная симптоматическая терапия и соответствующее наблюдение.

Срок годности: 2 года.

Производитель: «Гласко Вэлком С.А.», Испания.

Перед назначением препарата, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература: 1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 2. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-43. 4. Molina JM et al. Lancet HIV. 2015; 2:e127-36. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИНИ рекомендованная доза Тивикай® — 50 мг дважды в день.

Эффективное таргетное лечение мРПЖ сразу при прогрессии на АДТ*



для приема 1 раз в день

Зитига®

абиратерона ацетат

Каждый день - это мой день!



**2,9
ГОДА**

Общая выживаемость **ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПОСЛЕ АДТ**

**2,8
ГОДА**

БЕЗ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

**2,2
ГОДА**

От начала лечения **ДО НАЗНАЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ**

**1,4
ГОД**

БЕЗ ПРИЗНАКОВ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ

* Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зитига®

Регистрационный номер – ЛП 001632
Торговое название препарата – Зитига®
Международное непатентованное название – абиратерон
Лекарственная форма – таблетки

Состав. Каждая таблетка содержит: активное вещество абиратерона ацетат – 250 мг; вспомогательные вещества: Фармакотерапевтическая группа – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги

Показания к применению: Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью: дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больных с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза препарата Зитига® составляет 1 г (4 таблетки по 250 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Препарат Зитига® применяется вместе с низкими дозами

преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мг/сут. Препарат нельзя принимать с пищей. В течение 1 часа после приема препарата не рекомендуется прием пищи. До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига®, преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Препарат Зитига® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Зитига® нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы или концентрации билирубина в 3 раза превышающей верхнюю границу нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. Повторную терапию у пациентов с нормализовавшимися показателями функции печени можно начать с уменьшенной дозы 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникнут при приеме дозы 500 мг, терапию препаратом Зитига® следует прекратить. Если у пациентов в любой

период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Побочное действие: нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига® являются периферические отеки, гипокалиемия, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, сеппс, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы (за исключением патологических переломов), сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка, стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия, инфаркт миокарда, недостаточность функции надпочечников, гипертриглицеридемия, аллергический

Передозировка: данные о передозировке препаратом Зитига® ограничены. При передозировке прием препарата прекратить, проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии и функции печени.

Особые указания: препарат Зитига® может вызвать повышение артериального давления, гипокалиемии и задержку жидкости из-за повышения концентрации минералокортикоидов вследствие ингибирования фермента CYP17. Перед началом применения препарата Зитига® следует скорректировать гипокалиемии и повышение артериального давления. При развитии клинических симптомов и признаков, позволяющих предположить нарушение функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина сыворотки. Коррекция дозы препарата Зитига® в случае развития нарушений функции печени,

а также алгоритм возобновления терапии с рекомендациями по последующему мониторингу печеночных проб приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Препарат Зитига® не предназначен для применения у женщин. При приеме абиратерона необходимо соблюдать эффективные меры контрацепции. При отмене преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикостероидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации. Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Зитига® и цитотоксической химиотерапии не установлены. Зитига® содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами: препарат Зитига® не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Условия хранения: при температуре не выше 30°С. Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.

Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58



По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться в представительство компании Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58; бесплатный номер для России 8-800-700-88-10. www.janssencell.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТУ ПРЕПАРАТА ЗИТИГА® (ZYTIGA®) ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

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**

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

Короткий курс терапии ОИКМТ^{*,#,1-3}

Сивекстро предлагает короткий 6-дневный курс лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ОИКМТ)[#], в том числе вызванных MRSA, 1 раз в день с возможностью прямого перехода с внутривенной формы на пероральную¹

ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
СИВЕКСТРО
(тедизолид фосфат) 200 мг
Для терапии инфекций кожи

^{*}В исследования III фазы были включены пациенты с острыми бактериальными инфекциями кожи и мягких тканей (ОБИКМТ) – вид осложненной инфекции кожи и мягких тканей, который включает целлюлит/рожистое воспаление, обширный абсцесс кожи и раневую инфекцию, и определяется как бактериальная инфекция кожи с площадью очага поражения ≥ 75 см² (размер очага измеряется по площади эритемы, отека или уплотнения)⁴; MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

[#]Среди зарегистрированных в РФ препаратов с активностью против MRSA для лечения ОИКМТ из групп гликопептидов, липопептидов и липогликопептидов.

СИВЕКСТРО / SIVEXTRO. Международное непатентованное наименование: Тедизолид / Tedizolid. **Лекарственная форма:** 1) Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Один флакон содержит тедизолида фосфат 200 мг (210 мг с учетом избытка наполнителя); 2) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит: тедизолида фосфат 200 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный [MRSA] и метициллин-чувствительный [MSSA] штаммы); *Streptococcus pyogenes* (группа А бета-гемолитические стрептококки); *Streptococcus agalactiae* (группа В бета-гемолитические стрептококки); группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*; *Enterococcus faecalis*. Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у данной возрастной группы не установлены). Повышенная чувствительность к тедизолиду или вспомогательным веществам препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Повышенная чувствительность к другим оксазолидинонам в анамнезе. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** 1) Препарат в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий предназначен для внутривенного инфузионного введения. Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней, продолжительность инфузии – 60 мин; 2) При переходе с внутривенного на пероральное применение препарата Сивекстро коррекции дозы не требуется. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте 18 лет и старше: при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей 200 мг (1 таблетка, п. пл/об) 1 раз в сутки в течение 6 дней. Может приниматься независимо от приема пищи. Если пациент пропустил прием препарата, пропущенную таблетку следует принять как можно скорее, но не позднее 8 часов до следующего планового приема. Если до следующего приема осталось менее 8 часов, пропущенную таблетку принимать не следует. Подробная информация содержится в полной версии инструкции по применению препарата для медицинского применения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у пациентов, получавших препарат Сивекстро, были тошнота, головная боль, диарея, рвота. Также часто отмечались головокружение, генерализованный зуд и общее недомогание. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер Фарма АГ, Германия. **Регистрационный номер:** 1) Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий – ЛП-003660. Актуальная версия инструкции от 02.11.2016. 2) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой – ЛП-003761. Актуальная версия инструкции от 24.01.2017. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Актуальная инструкция по медицинскому применению препарата Сивекстро ЛП-003660 от 02.11.2016 (для внутривенного инфузионного введения) и ЛП-003761 от 24.01.2017 (для перорального приема). 2. Prokocimer P. et al. JAMA. 2013; 309: 559–69. 3. Moran G.J. et al. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 696–705. 4. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. October 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>. Accessed March 13, 2015.

