



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается 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 Минобробразования 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. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:
Дидевич Алексей Владимирович
Верстка:
Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22
8 (926) 917 61 71
E-mail: journal@humanhealth.ru
www.humanhealth.ru

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

Издательство
РООИ «Здоровье человека»
E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:
типография
«Московский печатный двор»
Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,
www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.
Заказ №17-4716

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ В СУБСТАНЦИЯХ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗЛИЧНЫМ МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ГРУППАМ	4
А.В. Никулин, Г.С. Терещенко, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович	
К ВОПРОСУ О СТАНДАРТИЗАЦИИ ОДУВАНЧИКА КОРНЕЙ	8
О.В. Евдокимова	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФТОРИД-ИОНОВ В СРЕДСТВАХ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ	14
В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов, И.Н. Аверцева	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ И НАСТОЕ КОЛОКОЛЬЧИКА КРУГЛОЛИСТНОГО (SAMRANULA ROTUNDIFOLIA L.)	24
В.Н. Бубенчикова, Е.А. Никитин	
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА ДУРНИШНИК (XANTHIUM L.)	30
Бушуева Г.Р., Масляков В.Ю., Тертичная Ю.М.	
ПАТЕНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ	46
С.П. Комкова, М.А. Джавахян	
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧЕСНОЧНИЦЫ ЧЕРЕШКОВОЙ	59
В.Н. Бубенчикова, И.Н. Маравина, Н.В. Попова	
ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ТРАВЫ КАЛУЖНИЦЫ БОЛОТНОЙ (CALTHA PALUSTRIS L.)	66
А.М. Мартынов, В.Н. Дул, Т.Д. Даргаева, Е.В. Чупарина	
ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ О ПРЕДПОЧТЕНИЯХ ВРАЧЕЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАГНОЗОМ «ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»	72
О.В. Матвиевская	
ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОРЗ НА ЧАСТОТУ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЗРОСЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ.	85
Н.Б. Лазарева, В.М. Ахунов	

CONTENTS

DETERMINATION OF BROMIDES AND NITRATES IN THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF VARIOUS MORPHOLOGICAL GROUPS	4
A.V. Nikulin, T.S. Tereshchenko, O.G. Potanina, R.A. Abramovich	
REVISITING THE STANDARDIZATION OF DANDELION ROOT	8
O.V. Evdokimova	
DETERMINATION OF THE CONTENT OF FLUORIDE IONS IN ORAL HYGIENE PRODUCTS BY POTENTIOMETRIC METHOD	14
V.Yu. Reshetnyak, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotoy, I.N. Avertseva	
DETERMINATION FLAVONOIDS IN HERBS AND INFUSION OF CAMPANULA ROTUNDIFOLIA (CAMPANULA ROTUNDIFOLIA L.)	24
V.N. Bubenchikova, E.A. Nikitin	
THE MEDICINAL POTENTIAL OF SOME SPECIES OF PLANTS OF THE GENUS DURNISHNIK (XANTHIUM L.) (REVIEW)	30
Bushueva G.R., Maslyakov V. Yu., Tertichnaya Yu.M.	
PATENT RESEARCH IN THE FIELD OF DEVELOPMENT OF MEDICINAL PREPARATIONS OF ANTIFUNGAL ACTION	46
S.P. Komkova, M.A. Javakhyan	
DEVELOPMENT OF FLUID EXTRACT TECHNOLOGY OF (ALLIARIA PETIOLATA) HERBS	59
V.N. Bubenchikova, I.N. Maravina, N.V. Popova	
STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF MARSH MARIGOLD GRASS (CALTHA PALUSTRIS L.)	66
A.M. Martynov, V.N. Dul, T.D. Dargaeva, Ye.V. Chuparina	
ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL FINDINGS ABOUT THE PREFERENCES OF PHYSICIANS IN PRESCRIBING THERAPY FOR PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF «CHRONIC INSUFFICIENCY OF CEREBRAL CIRCULATION»	72
O.V. Matvievskaia	
AN INFLUENCE OF SYMPTOMS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION ON A FREQUENCY OF SELF-TREATMENT OF ANTIBACTERIAL DRUGS BY ADULT PATIENTS	85
N.B. Lazareva, M.V. Akhunov	

УДК 615.322.07 (074)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ В СУБСТАНЦИЯХ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОТНОсяЩИХСЯ К РАЗЛИЧНЫМ МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ГРУППАМ

А.В. Никулин, канд. хим. наук, зав. лаборатории физико-химических методов исследований Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), R251@yandex.ru, г. Москва

Г.С. Терещенко, химик-эксперт лаборатории физико-химических методов исследований Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва

О.Г. Потанина, доктор фарм. наук, директор центра научных исследований и разработок Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва

Р.А. Абрамович, доктор фарм. наук, директор Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва

Приведены результаты количественного определения бромидов и нитратов в субстанциях растительного происхождения методом ионометрии. Показано, что практически во всех исследуемых образцах присутствуют нитраты. Бромиды были обнаружены в незначительном количестве. Бромиды и нитраты определялись в следующем материале: побеги багульника, цветки бессмертника, плоды боярышника, листья березы, листья ортосифона, трава мелиссы, трава душицы, трава горца птичьего, листья сенны, трава золототысячника, кора дуба, корни и корневища кровохлебки.

Ключевые слова: ионометрия, бромиды, нитраты, побеги багульника, цветки бессмертника, плоды боярышника, листья березы, листья ортосифона, трава мелиссы, трава душицы, трава горца птичьего, листья сенны, трава золототысячника, кора дуба, корни и корневища кровохлебки

Лекарственные растения, будучи составной частью природных ландшафтов, способны поглощать из почвы различные химические компоненты: ядовитые органические вещества (например, пестициды), микроэлементы, в том числе и токсичные, анионы. По этой причине в последние десятилетия наблюдается рост интереса исследователей к проблеме чистоты лекарственного растительного сырья [1]. Тем не менее субстанции растительного происхождения остаются недостаточно изученными с точки зрения наличия в них бромид- и нитрат-анионов. В настоящее время число работ, посвященных определению этого типа аналитов, невелико [2,3], что обуславливает необходимость проведения более детальных исследований в этой области. Так, присутствие малых количеств бромидов может повлечь седативный эффект [4]. Однако их избыточное содержание оказывает очень глубокое отрицательное действие на организм. И повышенное содержание нитратов, очевидно, может привести к отравлению.

Целью настоящей работы было определение содержания бромидов и нитратов в лекарственном растительном сырье различных морфологических групп.

Данное исследование является продолжением опубликованной ранее работы [5]. В указанной публикации представлена методика определения бромидов и нитратов в образцах субстанции растительного происхождения методом ионометрии, которая и используется в настоящей работе.

Анализируемыми объектами в настоящей работе являлись промышленные образцы побегов багульника болотного, цветков бессмертника песчаного, плодов боярышника, листьев березы повислой, листьев ортосифона, травы мелиссы, травы душицы, травы горца птичьего, листьев сенны, травы золототысячника, коры дуба, корней и корневищ кровохлебки, отвечающие требованиям ГФ XIII.

Определение бромидов, нитратов проводили с помощью рН-метра-иономера «Эко-тест-120». В качестве ионоселективных использовали следующие электроды: «Эком-Br», «Эком-NO₃». В качестве электрода сравнения применяли хлорсеребряный электрод «ЭСр 10101». Фоновыми электролитами служили: 1М KNO₃ (для бромидов), 0,5М Na₂SO₄ (для нитратов). К 45 мл водных извлечений из лекарственного растительного сырья прибавляли 5 мл соответствующего фонового электролита. Водные извлечения получали следующим образом: к точно взвешенной навеске сырья прибавляли 200 мл воды дистиллированной с температурой 90°C и выдерживали 1 ч при комнатных условиях, фильтровали через фильтровальную бумагу типа «Белая лента».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа приведены в таблице. Также в данной таблице указаны значения

рН водных извлечений из растительных субстанций.

Анализ представленных в таблице данных показывает, что практически из всех образцов наименьшее содержание нитратов наблюдается в плодах боярышника (0,13 мг/г). Наибольшее количество нитратов содержится в траве мелиссы (101 мг/г). Значительные количества нитрат-ионов обнаружены в листьях ортосифона (63,1 мг/г), траве душицы (28,6 мг/г), корнях и корневищах кровохлебки (85,5 мг/г).

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ (N=3, P=0,95)

Образец	рН водного извлечения	Содержание, мг/г	
		Br ⁻	NO ₃ ⁻
Побеги багульника	4,92	<0,05	1,62±0,25
Цветки бессмертника	5,53	0,06±0,01	1,32±0,13
Плоды боярышника	4,71	<0,05	0,13±0,05
Листья березы	5,28	<0,05	20,9±0,07
Листья ортосифона	6,34	0,11±0,01	63,1±0,11
Трава мелиссы	6,38	0,10±0,01	101,0±5,07
Трава душицы	5,89	0,06±0,01	28,6±0,91
Трава горца птичьего	5,35	0,12±0,03	6,90±0,50
Листья сенны	5,83	0,17±0,03	18,9±1,42
Трава золототысячника	5,27	0,10±0,02	4,86±1,10
Кора дуба	4,73	<0,05	6,54±1,05
Корни и корневища кровохлебки	4,37	<0,05	85,5±1,11

Если сравнить полученные данные с требованиями, приведенными в [6] для пищевых растений (максимальное содержание нитратов для листовых овощей: салаты, шпинат, щавель, капуста салатных сортов, петрушка, сельдерей, кинза, укроп и т.д. составляет 2,0–4,5 мг/г), то можно заключить, что в упомянутом выше природном материале содержание нитратов в листьях березы (20,9 мг/г), листьях ортосифона (63,1 мг/г), траве мелиссы (101,0 мг/г), траве душицы (28,6 мг/г), листьях санны (18,9 мг/г), корнях и корневищах кровохлебки (85,5 мг/г) значительно превышает нормы, установленные в пищевой промышленности для овощей. Тем не менее требования, предъявляемые к пищевым объектам, нельзя полностью распространять на субстанции растительного происхождения по нескольким причинам. Во-первых, овощи используются в свежем виде для ежедневного питания, в то время как лекарственные растения применяют преимущественно в высушенном виде только по мере необходимости. Это, в свою очередь, означает, что уровни поступления нитратов в организм человека при потреблении пищевых и лекарственных растений будут существенно отличаться. Во-вторых, поскольку листовые овощи являются культивируемыми, то количество поступающих нитратов (с удобрениями) в растительный организм обычно контролируется, в то время как лекарственные растения часто произрастают в естественной среде обитания, где уровень поступления нитратов определяется не только физиологией, но и окружающей биогеохимической обстановкой. Хотя нитраты сами по себе и не обладают ярко выраженной токсичностью, тем не менее в значительных концентрациях могут быть опасны, поскольку под действием ферментов организма они восстанавливаются в нитриты, способные взаимодействовать с гемоглобином крови. В результате окисления двухвалентного железа образуется метгемоглобин, который, в отличие от гемоглобина, не способен связывать

и переносить кислород. Развивается гипоксия [7]. По этой причине нормирование содержания нитратов в субстанциях природного происхождения является целесообразным.

Бром – элемент, который относится к группе галогенов. Его кларк в земной коре составляет $0,7 \cdot 10^{-4}\%$ [8]. Имеющиеся в литературе сведения об обмене минеральных форм брома в организме человека [9,10] позволяют предположить, что при длительном употреблении настоев трав, содержащих бромиды, возможно, будет наблюдаться слабое седативное действие. Однако из данных, представленных в таблице, видно, что в исследованных в данной работе лекарственных травах содержание бромидов невелико – по этой причине седативное действие, обусловленное наличием данной неорганической формы брома, выражено не будет.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для оценки качества растительного лекарственного сырья на содержание бромидов, нитратов.

ВЫВОДЫ

1. Определено содержание бромидов, нитратов в субстанциях растительного происхождения, относящихся к различным морфологическим группам, методом ионометрии.

2. Среди исследуемых видов растительных субстанций наибольшее содержание нитратов обнаружено в траве мелиссы, листьях березы, листьях ортосифона, траве мелиссы, траве душицы, листьях санны, корнях и корневищах кровохлебки (в сухом сырье), превышающее нормы для пищевых листовых овощей (свежих овощей). Это вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению перехода нитрат-ионов из субстанций природного происхождения в лекарственные формы. В некоторых типах растительного материала обнаружены бромиды. Содержание нитратов

как минимум на порядок превышало содержание бромидов.

3. Во всех исследованных образцах содержание бромидов было незначительным для оказания слабого седативного действия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гравель И.В. Региональные проблемы экологической оценки лекарственного сырья и фитопрепаратов на примере Алтайского края / Дисс. ... доктора фарм. наук. – Барнаул, 2005, – 402 с.
2. Клемпер А.В., Гравель И.В. Изв. Санкт-Петербургского государственного аграрного университета, №26, с. 32–35 (2012).
3. Клемпер А.В., Гравель И.В., Павлушков И.В. Традиционная медицина, №5, с. 238–240 (2012).
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2005, – 1200 с.
5. Никулин А.В., Терещенко Г.С., Потанина О.Г. Определение хлоридов, бромидов, нитратов методом ионометрии в лекарственном растительном сырье // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, №1 (11), с. 37–41 (2016).
6. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому контролю. Глава 2. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции (в ред. решений Комиссии Таможенного союза от 17.08.2010 №341, от 18.11.2010 №456), с. 93–94 (2010).
7. Шаулина Л.П., Корсун Л.Н. Контроль качества и безопасности пищевых продуктов и продовольственного сырья, – Иркутск, с. 53–57 (2011).
8. Чертко Н.К., Чертко Э.Н. Геохимия и экология химических элементов, – Минск, 2008, – 137 с.
9. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека, Москва, 1991, – 496 с.
10. Москалев Ю.И. Минеральный обмен, – Москва, 1985, – 288 с.

DETERMINATION OF BROMIDES AND NITRATES IN THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF VARIOUS MORPHOLOGICAL GROUPS

A.V. Nikulin, T.S. Tereshchenko, O.G. Potanina, R.A. Abramovich

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

In the article was given quantitative determination of bromides and nitrates in the medicinal plant raw materials by an ionometry. It is shown that nitrates are presented practically in all examined samples. Insignificant quantity of bromides was detected. Bromides and nitrates was determined in the following material: ledum shoots, sanding everlasting flowers, hawthorn fruits, birch-tree leaves, orthosiphon leaves, melissa grass, marjoram herb, senna leaves, oak bark, burnet roots and rhizomes.

Keywords: ionometry, bromides, nitrates, ledum shoots, sanding everlasting flowers, hawthorn fruits, birch-tree leaves, orthosiphon leaves, melissa grass, oregano grass, marjoram herb, senna leaves, centaury grass, oak bark, burnet roots and rhizomes

УДК 615.453.3

К ВОПРОСУ О СТАНДАРТИЗАЦИИ ОДУВАНЧИКА КОРНЕЙ

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» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва, oevdokimova20101@mail.ru

Представлены исследования по разработке методик качественного и количественного определения биологически активных веществ в корнях одуванчика. На основании полученных данных подобраны оптимальные условия и предложена ТСХ-методика, установлены хроматографические характеристики для изучаемого сырья. Разработана методика количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин. Также приведены результаты валидации предложенной методики. Установлены критерии приемлемости разработанной методики, предложена норма содержания биологически активных веществ в сырье одуванчика.

Ключевые слова: корни одуванчика, ТСХ, фенольные соединения, количественное определение, инулин, стандартизация

Современные требования, предъявляемые к фармакопейным статьям и нормативной документации на лекарственное растительное сырье (ЛРС) предполагают обязательное включение разделов, позволяющих с помощью современных физико-химических методов оценить качественное и количественное содержание биологически активных веществ (БАВ). Установление наличия основных групп БАВ, отвечающих за последующее фармакологическое действие ЛРС, осуществляется в основном ТСХ-методом. По возможности везде включается количественный анализ,

который выполняется при помощи соответствующих инструментальных методов (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, ГЖХ и т.д.) [1–6].

Корни одуванчика занесены в Государственный реестр лекарственных средств, а также описаны в большинстве лекарственных справочников и фармакопей – Государственная фармакопея Российской Федерации XI издания, Белорусская фармакопея, Европейская фармакопея, Британская травяная фармакопея, Китайская фармакопея и Кореяская фармакопея [7–13].

В действующей отечественной фармакопее [7] в сырье одуванчика качественными реакциями определяют наличие инулина и отсутствие крахмала, количественно оценивают только содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Зарубежные фармакопеи предусматривают [8,9] ТСХ-методики определения фенольных соединений с использованием в качестве стандартного образца хлорогеновой кислоты. В монографиях на корни одуванчика определяют или показатель горечи [9], или содержание суммы фенолкарбоновых кислот в пересчете на кофейную кислоту [8].

В связи с тем, что действующая фармакопейная статья [7] на корни одуванчика не соответствует современным требованиям, целью настоящего исследования являлась разработка и валидация методик качественного и количественного определения БАВ в корнях одуванчика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами изучения служили промышленные партии, а также коммерческие серии одуванчика корней, соответствующие требованиям ФС ст. 69 «Корни одуванчика» [7].

При разработке ТСХ-методики за основу была взята монография Европейской фармакопеи [9].

При разработке методики количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин была использована методика, изложенная в научных публикациях [14, 15]. Количественное определение суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин проводили методом спектрофотометрии после образования продуктов реакции инулина с резорцином в кислой среде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке ТСХ-методики был заменен экстрагент – метанол, на более безопасный – этанол, в качестве подвижной фазы использовали смесь растворителей, указанную в монографии Европейской фармакопеи. В качестве растворов сравнения использованы 0,05% спиртовой раствор хлорогеновой кислоты и 0,05% спиртовой раствор рутина, который использовался для оценки пригодности хроматографической системы. В качестве детектирующего реагента использовали 1% раствор дифенилборилоксиэтиламина в спирте этиловом 96% и 5% раствор полиэтиленгликоля.

Методика 1: Аналитическую пробу сырья измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Около 2,0 г сырья помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 10 мл спирта 96% и нагревали с обратным холодильником на водяной бане при температуре 60°C в течение 10 мин. После охлаждения извлечение

фильтровали через бумажный фильтр (испытываемый раствор).

На линию старта хроматографической пластинки «TLC Silica gel 60 F254» Aluminium sheets (фирма MERCK, Германия) размером 100×100 мм в виде полос длиной 10 мм, шириной не более 3 мм наносят 30 мкл (0,03 мл) испытуемого раствора и параллельно по 20 мкл (0,02 мл) раствора СО хлорогеновой кислоты и раствора СО рутина.

Пластинку с нанесенными пробами сушили при комнатной температуре в течение 5 мин., помещали в камеру (выложенную изнутри фильтровальной бумагой, предварительно насыщенную в течение не менее 40 мин.) со смесью растворителей «этилацетат – муравьиная кислота безводная – вода» (80:10:10) и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей проходил около 80–90% длины пластинки от линии старта, пластинку вынимали из камеры, сушили до удаления следов растворителей.

Затем пластинку последовательно опрыскивали дифенилборилоксиэтиламина раствором 1% в спирте 96% и полиэтиленгликоля раствором 5% в спирте 96%, выдерживали в сушильном шкафу при 105–110°C в течение 3–5 мин. и просматривали в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме растворов обнаруживали зону с флуоресценцией голубого цвета в середине пластинки – СО хлорогеновой кислоты и ниже нее зону желтого цвета – СО рутина.

На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживали не менее трех зон адсорбции: одна зона адсорбции с флуоресценцией голубого цвета на уровне зоны СО хлорогеновой кислоты и две зоны адсорбции с флуоресценцией голубого цвета выше уровня зоны СО хлорогеновой кислоты.

Примечание 1.

1. Приготовление раствора СО хлорогеновой кислоты. Около 0,005 г хлорогеновой кислоты (не ниже реагентной чистоты, Евр.

ф.) растворяли в 10 мл спирта 96% и перемешивали. Хранили в прохладном, защищенном от света месте. Раствор годен в течение 90 сут.

2. Приготовление дифенилборилоксиэтиламина раствора 1% в спирте 96%. 1,0 г дифенилборилоксиэтиламина (дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира) (чистота >97%) растворяли в 100 мл спирта 96%. Хранили в прохладном, защищенном от света месте. Раствор годен в течение 90 сут.

3. Приготовление полиэтиленгликоля раствора 5% в спирте 96%. 5 мл полиэтиленгликоля-400 (среднее значение молекулярной массы в пределах 380–440) смешивали со 100 мл спирта 96%. Хранили в прохладном, защищенном от света месте. Раствор годен в течение 180 сут.

Валидацию разработанной ТСХ-методики проводили по специфичности и пригодности хроматографической системы. Специфичность методик оценивали по совпадению хроматографических профилей различных серий сбора, по основным зонам между собой и по их соответствию описанию методики. Количество испытуемых серий сырья было не менее трех. Хроматографические профили различных серий совпали по основным зонам между собой и соответствуют описанию методики. В качестве показателя пригодности хроматографической системы в случае идентификации фенольных соединений выбрали разрешение между характерными зонами стандартных образцов хлорогеновой кислоты и рутин. Значение разрешения между указанными зонами составило не менее 2,0.

При разработке методики количественного определения БАВ в корнях одуванчика был учтен тот факт, что в Российской Федерации данное сырье применяют в качестве желчегонного средства, для повышения аппетита и усиления секреции желудочного сока в виде водного извлечения [16], т.е. фармакологическое действие обусловлено водорастворимыми

соединениями, основу которых составляет инулин [17,18].

Для подбора оптимальных условий экстракции суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин из сырья было исследовано влияние ряда факторов: измельченность сырья, соотношение сырья и экстрагента, режим экстракции, продолжительность экстракции.

На основании полученных результатов подобраны оптимальные условия: степень измельчения сырья – 1 мм, соотношение сырья и экстрагента – 1:400, режим экстракции – 1-кратное, продолжительность экстракции – 120 мин.

Методика 2: Аналитическую пробу сырья измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 200 мл воды и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин., затем охлаждали до комнатной температуры.

Полученное извлечение фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 250 мл. Колбу промывали 10 мл воды и фильтровали в ту же мерную колбу. Вату со шротом отжимали. К полученному извлечению в мерную колбу прибавляли 1 мл свинца (II) ацетата раствора 10%, перемешивали и оставляли на 10 мин.

Затем в колбу добавляли 2 мл натрия гидрофосфата безводного раствора 5%, перемешивали и оставляли на 5 мин. После этого объем раствора в колбе доводили водой до метки и перемешивали. Содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10–15 мл фильтрата.

5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки, перемешивали (раствор А испытуемого раствора).

В каждую из двух конических колб вместимостью 50 мл помещали по 5 мл резорцина спиртового раствора 0,1% и по 10 мл

хлористоводородной кислоты 30%. Затем в первую колбу добавляли 5 мл раствора А испытуемого раствора, во вторую 5 мл воды (раствор сравнения А). Обе колбы нагревали на водяной бане при температуре 80°C в течение 20 мин., затем охлаждали до комнатной температуры. Содержимое колб количественно переносили в соответствующие мерные колбы вместимостью 25 мл и доводили объем растворов в них до метки хлористоводородной кислотой 30%, перемешивали (раствор Б испытуемого раствора, раствор сравнения Б).

Через 15 мин. измеряли оптическую плотность раствора Б испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 483 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения Б.

Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 250 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{498 \cdot a \cdot 5 \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

где

A оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора;

498 – удельный показатель поглощения продуктов реакции инулина с резорцином в кислой среде при длине волны 483 нм;

a – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %.

Примечание 2.

1. Приготовление резорцина спиртового раствора 0,1%: 0,1 г резорцина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 30 мл спирта 96%, доводили объем раствора тем же спиртом до метки, перемешивали. Раствор годен в течение 10 сут. при хранении в хорошо закупоренных сосудах из оранжевого стекла в защищенном от света месте.

2. Приготовление хлористоводородной кислоты 30%. Смешивали 5 частей хлористоводородной кислоты концентрированной и 1 часть воды.

Валидацию методики количественного определения проводили по следующим критериям: линейность, повторяемость и внутрилабораторная воспроизводимость [3].

Определение *линейности* проводили на 5 уровнях концентраций инулина – 60%, 80%, 100%, 120%, 140% от нормируемого значения. Значение оптической плотности рассчитывали как среднее из трех измерений. Критерием приемлемости линейности являлся коэффициент корреляции, и если его величина близка к единице, то совокупность данных можно описать прямой линией. Величина коэффициента корреляции должна быть не менее 0,995. Коэффициент корреляции составил 0,9960.

Повторяемость методики определяли на одном образце сырья в 6 повторностях в течение короткого промежутка времени с использованием одних и тех же реактивов и оборудования. Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно было превышать 10%. Он составил 3,95%, что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости.

Определение *внутрилабораторной воспроизводимости* методики проводили два инженера-химика на трех образцах в трех повторностях. Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно было превышать 10%. Он составил 4,5%, что указывает на прецизионность методики в условиях воспроизводимости.

Анализ промышленных партий и коммерческих серий одуванчика корней с использованием разработанной методики показал, что содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин колеблется от 47,72% до 59,62% (см. табл.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФРУКТОЗАНОВ И ФРУКТОЗЫ В ОДУВАНЧИКА КОРНЯХ

Партия сырья / серия лекарственного растительного препарата	Содержание суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин, %
п. 1, 2016 г. (корни цельные)	59,62
п. 2, 2016 г. (корни цельные)	47,72
ПКФ «Фитофарм», ООО с. 010615 (корни измельченные – пачки)	50,57
Health («Здоровье») с. 010216 (корни измельченные – пачки)	49,79
Health («Здоровье») с. 020416 (корни измельченные – пачки)	55,44
Health («Здоровье») с. 020415 (корни измельченные – пачки)	51,05

Полученные нами данные позволяли предложить норму содержания суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин, оцененную с помощью разработанной методики, – не менее 35%.

ВЫВОДЫ

Разработана и валидирована ТСХ-методика для оценки подлинности одуванчика корней. Предложены хроматографические характеристики для сырья одуванчика для включения в проект фармакопейной статьи.

Разработана и валидирована методика количественного определения суммы фруктозанов и фруктозы в пересчете на инулин. Установлены параметры линейности, повторяемости и воспроизводимости разработанной методики. Предложена норма содержания БАВ в одуванчика корнях для включения в проект фармакопейной статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том III. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.: илл.
3. Евдокимова О.В. Разработка методологии стандартизации и контроля качества средств растительного происхождения (гармонизация, унификация, валидация): автореф. дисс.... доктора фарм. наук: 14.04.02 – Москва, 2012. – 48 с.
4. Миронов А.Н. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2013. – №2. – С. 52–56.
5. Саканян Е.И. Современные подходы к структуре построения фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье / Е.И. Саканян, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, М.Н. Лякина, Т.Б. Шемерянкина, Н.А. Постоюк, Н.П. Рукавицына // Фармация. – 2015. – №4. – С. 9–11.
6. Саканян Е.И. Современные принципы построения фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье / Е.И. Саканян, И.В. Сакаева, Н.П. Рукавицына //

- В сборнике: Основные проблемы в современной медицине. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Волгоград. – 2015. – С. 251–254.
7. Государственная фармакопея СССР XI изд, вып. 2. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
 8. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: «Типография «Победа», 2008. – 472 с.
 9. Pharmacopoeia European 8.0 01/2011:1852 DANDELION ROOT.
 10. British Herbal Pharmacopoeia 1996. – Published by British Herbal Medicine Association, 1996. – 212 p.
 11. British Herbal Pharmacopoeia. – Exeter: British Herbal Medicine Association, 1996.
 12. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English edition). Vol. I. – Beijing, China: Chemical Industry Press, 2000.
 13. Pharmacopoeia of the Republic of Korea, 7th ed. – Seoul: Taechan yakjon, 1998.
 14. Буханова У.Н., Попов Д.М., Селезнев Н.Г. Методика определения суммы фруктозанов и фруктозы в сборе «Лорполифит» // Фармация. – 2013. – №1. – С. 22–24.
 15. Карпенко В.А., Саушкина А.С., Пшукова И.В. Изучение инулинсодержащей фракции извлечения из корней лопуха большого // Университетская наука: Теория, практика, инновации. Сборник трудов 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. В 3-х томах. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. – Т. 3. – С.82–84.
 16. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
 17. Великанова Н.А. Усовершенствование методики количественного определения водорастворимых полисахаридов в листьях подорожника большого / Н.А. Великанова и др. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Материалы 5-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2013», 16–18 апреля 2013 г. – Воронеж, 2013. – С. 216–220.
 18. Дьякова Н.А. Рационализированная методика количественного определения водорастворимых полисахаридов и ее валидация / Н.А. Дьякова и др. // Вестник ВГУ. Серия «Химия, биология, фармация». – 2015. – №2 – с. 106–111.

REVISITING THE STANDARDIZATION OF DANDELION ROOT

O.V. Evdokimova

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

The article presents results of the study aimed at development of qualitative and quantitative methods for determination of biologically active substances in dandelion roots. A proposed optimal TLC method is based on chromatographic characteristics of the studied raw material. A quantitative method for determination of fructose and fructosans content (in conversion to inulin) is outlined. Also in the article are described method validation of results, along with established acceptability criteria for the developed method, and the limits of biologically active substances in dandelion roots.

Keywords: dandelion roots, TLC, phenolic compounds, inulin, assay, standardization

УДК 665.583

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФТОРИД-ИОНОВ В СРЕДСТВАХ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

В.Ю. Решетняк, доктор фарм. наук, профессор, профессор кафедры Общей химии лечебного ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

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

Д.А. Доброхотов, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей химии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

И.Н. Аверцева, канд. хим. наук, доцент кафедры общей химии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва

Вработерассмотрены результаты определения активности фторид-ионов в зубных пастах лечебно-профилактического назначения. Проведен потенциометрический анализ более 18 наименований зубных паст различных производителей – как отечественных, так и зарубежных. Рассмотрены различные формы введения фторидсодержащих соединений. Показана высокая вариативность активности фторид-ионов в пастах в зависимости от формы вводимого фторсодержащего соединения. Обнаружена высокая адсорбционная способность аминофторида к эмали зуба. Не обнаружена корреляция активности фторид-иона от значения pH зубных паст, варьирующих в широком диапазоне – от 5 до 8. Показано, что наибольшей активностью фторид-ион обладает, если введен в форме фторида натрия, независимо от компонентного состава зубной пасты. Наименьшей активностью фторид-ион проявляется при введении монофторфосфата в качестве фторизирующего компонента. Введение фторид-иона в виде органических соединений (аминофторид, фторинол) показало среднее

значение активности фторид-иона, сопоставимое с введением в виде натрия фторида.

Ключевые слова: фторид-ион, потенциометрия, зубные пасты, активность, монофторфосфат

В литературе имеются многочисленные сообщения о влиянии на распространенность кариеса комплексных программ профилактики, включающих локальное фторирование с применением фторсодержащих зубных паст, полосканий, гелей, лаков [1–9].

Самым массовым лечебно-профилактическим средством являются противокариозные фторидсодержащие зубные пасты. Эти пасты рекомендуются детям и взрослым для профилактики кариеса зубов. Установлено, что непременным условием для профилактики кариеса является наличие активного (несвязанного) иона фтора (фторида) в определенной концентрации. По рекомендации ВОЗ (1984), оптимальная концентрация фторида в зубных пастах должна составлять 0,1%.

Эффективно действующие зубные пасты содержат 1–3 мг фторида в 1 г пасты.

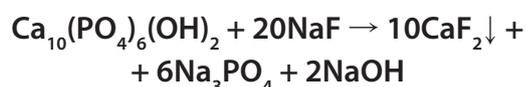
Зубные пасты для взрослых содержат от 0,11 до 0,76% фторида натрия или от 0,38 до 1,14% монофторфосфата натрия. В составе детских зубных паст фтористые соединения находятся в меньшем количестве – до 0,023%.

Для полной минерализации твердых тканей зуба и повышения их резистентности к кариесу, помимо фторидов, необходимы и другие неорганические элементы. Зубные пасты, содержащие в своем составе фосфаты калия, натрия, глицерофосфаты кальция и натрия, глюконат кальция, окись цинка, обладают выраженным противокариозным действием.

Зубные пасты, содержащие соединения фтора, подразделяются на следующие группы: с очень низкой концентрацией фтора; с низкой концентрацией фтора; с умеренной концентрацией фтора; с высокой концентрацией фтора [7].

Рядом авторов были представлены различные теории противокариозного действия фтора, в частности теория, предложенная Dean и соавт., согласно которой ионы фтора проникают в решетку гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, в результате чего образуется фторгидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$, более устойчивый к воздействию кислот.

По данным А. Кнаппвоста и соавт., при нанесении NaF на поверхность зуба происходит реакция с гидроксиапатитом с образованием кристаллов труднорастворимого фторида кальция:



При этом смещение равновесия в обоих химических процессах определяется активностью фторид-ионов в ротовой жидкости, которая, в свою очередь, зависит от наличия фторид-ионов в применяемых профилактических и лечебно-профилактических препаратах.

Таким образом, контроль и определение «активного» фторида в подобного рода

препаратах должны характеризовать доброкачественность и, как следствие, терапевтическую эффективность лекарственных и профилактических средств [8,9].

Фторсодержащие средства противокариозного действия, используемые в настоящее время в стоматологической практике, можно разделить на две группы:

1. Применяемые под контролем врача и являющиеся лечебными средствами.
2. Препараты профилактического назначения, используемые пациентом в домашних условиях.

Поскольку первая группа является лекарственными препаратами, контроль содержания действующих и биологически активных соединений контролируется соответствующей нормативно-технической документацией и соответствующими методами количественного анализа. Качество второй группы препаратов во многих случаях определяется только лишь техническими условиями на производстве и может не предусматривать количественного определения действующих веществ в готовой продукции.

Целью исследования явилось сравнительное изучение активности и общей концентрации фторид-ионов в зубных пастах. В качестве объектов исследований были выбраны фторсодержащие зубные пасты разных фирм-производителей с различными фторидсодержащими компонентами (табл. 1).

Для определения фторидов-ионов используются как методы титрования, так и потенциометрические методы [10,11].

Для определения активности фторид-ионов в работе задействован метод прямой потенциометрии с использованием фторселективного электрода на основе фторида лантана, в качестве электрода сравнения применялся стандартный хлорсеребряный электрод. ЭДС гальванической цепи измерялся стандартным лабораторным иономером И160М. Для получения калибровочных кривых были применены

СОСТАВ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ЗУБНЫХ ПАСТ

Название препарата	СОСТАВ					
	Активные компоненты		Tr	Glyc	Sorb	Прочее
	фториды					
Colgate Total 12 Чистая мята	NaF		+	-	-	Вода, Sorbitol, Hydrated Silica, PVM/MA Copolymer, Sodium Lauryl Sulfate, CI 77891, Aroma, Sodium Hydroxide, Carrageenan, Sodium Fluoride, Triclosan, Sodium Saccharin, Limonene
Colgate Total plus Whitening	NaF		+	+	+	Вода, гидратированный диоксид кремния, глицерин, сорбитол, PVM/MA сополимер 1,95%, лаурилсульфат натрия, вкусовая добавка, натриевая соль КМЦ, гидроксид натрия, фторид натрия 0,32% (1445 ppm), триклозан 0,3%, каррагенан, сахаринат натрия, слюда, краситель CI 42090, диоксид титана
Colgate Triple Action	Na ₂ PO ₃ F		+	-	+	Карбонат кальция, вода, сорбитол, лаурилсульфат натрия, монофторфосфат натрия 1,14%, вкусовая добавка, натриевая соль КМЦ, силикат натрия, бикарбонат натрия, сахаринат натрия, ксантановый бальзам, MFFNa 1,14, триклозан (0,1%), метилпарабен, красители CI 74160, CI 74260
Colgate Gentle Whitening	Na ₂ PO ₃ F		-	-	+	Вода, осажженный карбонат кальция, сорбитол, оксид алюминия 10%, лаурилсульфат натрия, вкусовая добавка, монофторфосфат натрия 1,1% (1450 ppm), натриевая соль КМЦ, сахаринат натрия, силикат натрия, метилпарабен, циннамаль, эвгенол, d-лимонен
Colgate Herbal	Na ₂ PO ₃ F		-	-	+	Вода, осажженный карбонат кальция, сорбитол, лаурилсульфат натрия, вкусовая добавка, монофторфосфат натрия 1,1% (1450 ppm), натриевая соль КМЦ, сахаринат натрия, силикат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, эвгенол, d-лимонен, ксантановая смола, бикарбонат натрия, экстракты мирры, ромашки, чайного дерева, шалфея, эвкалипта, краситель CI 74260

Продолжение таблицы 2

Название препарата	СОСТАВ					
	Активные компоненты		Tr	Glyc	Sorb	Прочее
	фториды					
Colgate Advanced Whitening	NaF		-	+	+	Вода, гидратированный диоксид кремния, сорбитол, глицерин, ПЭГ-12, вкусовая добавка, лаурилсульфат натрия, каррагенан, тетрапирофосфат натрия, фторид натрия 0,32%, сахаринат натрия, гидроксид натрия, диоксид титана, лимонен
Blend-a-med Pro-mineral action	NaF		-	-	+	Вода, Sorbitol, Hydrated Silica, Cellulose Gum, Carbomer, Sodium Lauryl Sulfate, CI 74260, CI 77891, Aroma, trisodium Phosphate, Sodium Fluoride, Sodium Saccharin, Limonene
Blend-a-med 1clean-2fresh-3strong	NaF		-	-	+	Вода, Sorbitol, Hydrated Silica, Cellulose Gum, Carbomer Sodium Lauryl Sulfate, Tocopheryl Acetate CI 77891, Aroma, trisodium Phosphate, Sodium Fluoride, Sodium Saccharin, Limonene
Blend-a-med Herbal+ Pro-mineral action	NaF		-	-	+	Вода, Sorbitol, Hydrated Silica, Cellulose Gum, Carbomer, Sodium Lauryl Sulfate, Eucalyptus globulus, Eugenol, Melissa Officinalis, Chamomilla Recutita, Salvia Officinalis, CI 74260, CI 77891, Aroma, trisodium Phosphate, Sodium Fluoride, Sodium Saccharin, Limonene
Blend-a-med Ромашка	NaF		-	-	+	Вода, Sorbitol, Hydrated Silica, Cellulose Gum, Carbomer, Sodium Lauryl Sulfate, Chamomilla Recutita, Propylene Glycol, Ethoxydiglycol, CI 77891, Aroma, trisodium Phosphate, Sodium Fluoride, Sodium Saccharin, Limonene
Новый жемчуг Фтор	Na ₂ PO ₃ F		-	+	+	Вода, кальция карбонат, сорбитол/глицерин, диоксид кремния, натрия лаурилсульфат, ксантановая смола, натрия монофторфосфат, ароматизатор, натрия метилпарабен, MFFNa 0,76, натрия сахарин, натрия пропилпарабен
MEXIDOL dent Activ						Сорбит, деминерализованная вода, диоксид кремния, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, ксантановая камедь, ароматизатор, Мексидол, тринатрийфосфат, двуокись титана, ксилит, консерванты – метилпарабен, пропилпарабен, CI 16290

Название препарата	СОСТАВ					Прочее
	Активные компоненты		Tr	Glyc	Sorb	
	фториды					
LACALUT Фито-формула	NaF		-	-	+	Вода, сорбитол, ПЭГ-32, кристаллический аморфный кремний, натрия бикарбонат, коллоидный кремний, натрия лаурилсульфат, карбоксиметилцеллюлоза, ратания, зеленый чай, мирра, зверобой, шалфей, ароматизатор, титана диоксид, натрия фторид 0,3%, хлоргексидина биглюконат 0,25%, натрия сахаринат
LACALUT fluor		AmF			+	Вода, кремния диоксид, сорбитол, ПEG-32, кремний коллоидный, натрия лаурилсульфат, ароматизатор, гидроксиэтилцеллюлоза, титана диоксид, натрия фторид, олафлур, пропиленгликоль, хлоргексидина биглюконат, натрия сахаринат, лимонен. Содержание ионов фтора – 0,148%
R.O.C.S. Kids		AmF		+	+	Вода, Silica, Glycerin (Sorbitol), Xylitol, Olafur, Hydroxyethylcellulose, Polysorbate-20, Flavor, Cocamidopropyl Betaine, Titanium Dioxide, Sodium Saccharin, Methylparaben, Propylparaben, Potassium Hydroxide
glister	NaF		-	+	+	Сорбитол, вода, кремния диоксид, глицерин, пропиленгликоль, натрия лаурилсульфат, ксилит, целлюлозный загуститель, PEG-8, CI 77891, ксантановый загуститель, фторид натрия, натрия сахаринат, ароматизатор, метилпарабен, пропилпарабен, CI 42090. Содержит фторид – макс. 0,1%
Эльгифлуор с фторинолом		фторинол	-	-	+	Фторгидрат никометанола (фторинол) 850 мг, т.е. 1250 ч/млн ионов активного фтора, биглюконат хлоргексидина 4 мг, гелеобразный эксципиент, количество, достаточное до 100 гр. Sorbitol, вода, Hydrated Silica, Sodium Lauryl Sulfate, Aroma, Cellulose Gum, Sodium Saccharin, Sodium Methylparaben, Sodium Propylparaben, CI 47005, CI 42051
oralex Anticaries		AmF	-	-	+	Вода, Silica, Sorbitol, Amine fluoride (1250 ppm), Hydroxyethyl cellulose, Xylitol (1%), Titanium dioxide, Cocamidopropyl betaine, Aroma, Saccharin

* Tr – триклозан, Glyc – глицерин, Sorb – сорбитол

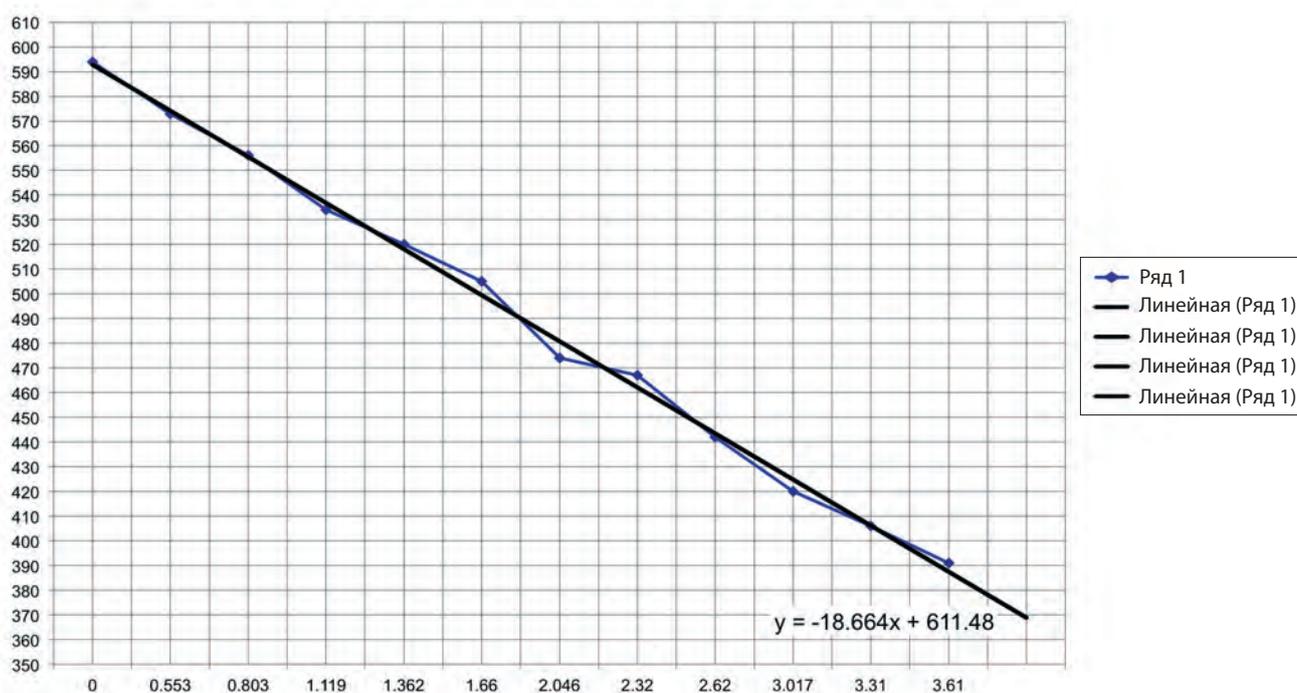


РИС. 1. Калибровочный график ЭДС – f(pF)

стандартные растворы NaF с концентрациями $5 \cdot 10^{-1}$ – $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, приготовленные на дистиллированной воде. В качестве контрольной, без фторидной зубной пасты, для построения калибровочных кривых и достоверности

количественного определения фторид-ионов использовалась зубная паста MEXDIDOL dent Activ. Данные калибровочной кривой и результаты определений представлены в табл. 2–4 и на рис. 1.

Таблица 2

КАЛИБРОВКА ИСЭ ПО СТАНДАРТНЫМ ВОДНЫМ РАСТВОРАМ ФТОРИДА НАТРИЯ

	Концентрация NaF, моль/л									Среднее значение
	0,5	0,1	0,05	0,01	0,005	0,001	0,0005	0,0001	0,00005	
pF	0,533	1,119	1,362	2,046	2,320	3,017	3,310	4,000	4,301	
ЭДС	573,0	532,0	524,2	470,0	466,9	409,0	405,5	353,0	338,0	
	573,7	531,5	524,7	471,0	467,6	407,6	406,6	350,0	344,4	
	572,8	532,3	522,0	471,0	469,2	406,7	408,0	347,6	340,0	
		534,4		478,0		410,0		340,0		
		536,0		478,0		407,0		345,5		
		539,5		473,8		404,0		348,1		
Хср	573,2	534,3	523,6	473,6	467,9	407,4	406,7	347,4	340,8	
S	0,47	3,03	1,44	3,61	1,18	2,08	1,25	4,40	3,27	2,18
ΔX	0,69	3,18	2,14	3,79	1,75	2,18	1,86	4,62	4,86	2,53
E (%)	0,12	0,60	0,41	0,80	0,37	0,53	0,46	1,33	1,43	0,58

Таблица 3

ПРАВИЛЬНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ РФ МОДЕЛЬНЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ФТОРИДА НАТРИЯ

NaF / TISAB	ЭДС	+ 10 мл TISAB	V (NaF) добавл., мл	ΔE	c (F ⁻)	%	Хср.	S	X	E, %
5 / 5	508,2	490,9	9,2	17,3	0,096	96	95,8	1,92	2,21	2,3
3 / 7	495,6	478,5	4,0	17,1	0,095	95				
7 / 3	518,4	498,7	19,2	19,7	0,094	94				
3 / 7	497,0	478,8	4,2	18,2	0,099	99				
5 / 5	505,0	488,0	9,1	17,0	0,095	95				

Анализ полученных результатов показывает значительный разброс активности ионов фтора во всех изученных препаратах. Одним из возможных факторов может являться изменение значений pH в объектах изучения, так как закисление среды приведет к уменьшению степени ионизации и образованию малодиссоциирующего соединения фторо-водородной кислоты. Однако сопоставление значений pH и активностей фторид-иона не выявило корреляций между этими показателями. Так, например, для значений pH 6.0, 6.1 активность ионов фтора составила соответственно 0,0794 и 0,0813 моль/л (Colgate Total и Glister), а для значений pH 8.5, 8.1 соответственно активность ионов фтора составила 0,0875 и 0,0848 моль/л (LACALUT Фитоформула и Colgate Advanced Whitening). Отмечается

Таблица 4

ПРАВИЛЬНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ РФ МОДЕЛЬНЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ФТОРИДА НАТРИЯ НА ОСНОВЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ MECHDIDOL DENT ACTIV

m навески	10 мл H ₂ O ЭДС	NaF добавлено	ЭДС	NaF найдено	% определения
2,51	309,5	0,35	477,6	0,36	102,9
6,41	316,7	0,9	508	0,9	100
2,35	307,9	0,33	483,3	0,33	100
2,35	304	0,2	477,5	0,19	95
3,95	317,5	1	512	0,84	84
4,6	313	1	510,3	0,83	83
3,13	302,3	0,45	494	0,44	97,78
3,72	305,7	0,54	495,5	0,5	92,59
2,5	307,8	0,3	488,2	0,3	100
2,5	308,8	0,4	492,2	0,4	100
Хср = 95,53 S = 2,206 ΔX = 6,134 E% = 6,42					

Таблица 5

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФТОРИД ИОНА
И МАССОВОГО СОДЕРЖАНИЯ В ЗУБНЫХ ПАСТАХ**

Препарат	Фторид-содержащий компонент	PH	а, моль/л (в исходной зубной пасте)	Содержание, %
Colgate Total 12 Чистая мята	NaF	6,9	0,0847±0,0817	0,323±0,0466
Colgate Total plus Whitening	NaF	6,5	0,1131±0,0334	0,244±0,0224
Colgate Advanced Whitening	NaF	8,1	0,0848±0,0162	0,3056±0,0534
Blend-a-med Pro-mineral action	NaF	6,8	0,0881±0,0175	0,303±0,0418
Blend-a-med 1clean-2fresh-3strong	NaF	6,4	0,0905±0,0022	0,276±0,0312
Blend-a-med Herbal+Pro-mineral action	NaF	6,6	0,0824±0,0094	0,3065±0,0499
Blend-a-med Ромашка	NaF	6,6	0,0926±0,0116	0,284±0,0285
LACALUT Фитоформула	NaF	8,5	0,0875±0,0198	0,249±0,0318
Glister	NaF	6,1	0,0963±0,0118	0,2163±0,0556
Colgate Whitening	NaF	7,1	0,0813±0,0181	0,276±0,0321
Colgate Total	NaF	6,1	0,0794±0,0163	0,25±0,0321
Colgate Herbal Whitening	NaF	8,7	0,0204±0,0092	0,141±0,0121
Colgate Triple Action	Na ² PO ₃ F	8,4	0,0133±0,0107	0,1099±0,0709
Colgate Gentle Whitening	Na ² PO ₃ F	8,6	0,003±0,0002	0,0239±0,0105
Colgate Herbal	Na ² PO ₃ F	7,9	0,0081±0,0002	0,0676±0,0053
Новый жемчуг	Na ² PO ₃ F	7,0	0,0062±0,0003	0,0617±0,0272
LACALUT fluor	AmF	6,2	0,111±0,0248	0,282±0,0037
R.O. C. S. Kids	AmF	6,2	0,0317±0,0065	0,0723±0,0107
Oralex Anticaries	AmF	5,7	0,0496±0,0026	0,1381±0,0503
Эльгифлуор	фторинол	5,8	0,0351±0,0026	0,2278±0,0239

соответствие формы вводимого соединения фтора и его активности в растворе. Так, введение фторида натрия дает более стабильные и высокие значения активности фторид-ионов в сравнении с Na₂PO₃F, колебания составляют от 0,0824 моль/л (в среднем для натрия фторида) до 0,0062 моль/л (в среднем для Na₂PO₃F).

Уменьшение в отдельных случаях превышает 10–12 кратное. Соответственно, значительный разброс отмечается и для паст, содержащих в качестве фторирующего агента аминофторид, – от значений 0,0317 моль/л до 0,111 моль/л. Определенное потенциометрически массовое содержание фторида в целом

соответствует в пределах ошибки эксперимента содержанию, заявляемому изготовителем только при введении фторид-иона в виде фторида натрия. В случае $\text{Na}^2\text{PO}_3\text{F}$ отмечается не только низкая активность фторид-ионов, но и значительное занижение определяемого массового содержания в сравнении с заявляемым производителем. Для аминофторида видимой корреляции между активностью фторид-ионов в растворе и его содержанием, заявленным производителем, не отмечено, однако массовое содержание, определяемое потенциометрическим методом, в ряде случаев превышает, а в ряде случаев показывает сниженное значение содержания по сравнению с заявленным производителем. Данные наблюдения могут быть объяснены особенностью химического строения аминофторида, представляющего собой органическое соединение, способное к адсорбции на поверхности кристалла фторида лантана. Это подтверждает тот факт, что после измерения электрод сохраняет потенциал даже при погружении его в дистиллированную воду и требует дополнительной отмывки или механической очистки. Указанное свойство может служить положительным эффектом при использовании зубных паст с аминофторидом для улучшенной реминерализации поверхности эмали ввиду более длительного контакта фторид-ионов с эмалью.

ВЫВОДЫ

1. AmF в качестве источника активного фтора может отличаться по терапевтическому действию от других форм фторсодержащих соединений, что косвенно подтверждено результатами клинических испытаний [3].
2. Входящие в состав полимерные соединения могут оказывать влияние на активность фторид-ионов в исследуемых образцах.
3. Форма введения фторид-иона в виде различных неорганических соединений

показывает значимые различия между активностью фторид-иона в них.

4. Показана высокая вариативность содержания активного фтора в различных зубных пастах, что может значимо влиять на их реминерализующий эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Newbrun E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents // *J. Dental. Res.* – 1992. – V. 71. – p. 1255–1265.
2. Stephen K.W. Fluoride toothpastes, rinses, and tablets // *Adv. Dent. Res.* – 1994. – V.8. – p. 185–189.
3. Колесник А.Г. Системные методы профилактики кариеса зубов фторидами и безопасные границы их суточного поступления // *Новое в стоматологии.* – 1994. – №2. – С. 18–22.
4. Фториды и гигиена полости рта. – М.: Медицина, 1995. – 54 с.
5. Терехова Т.Н., Азиевцева С.В. Контроль за поступлением фторидов при системной профилактике кариеса зубов фторированной солью // *Новое в стоматологии.* – 1997. – №2. – С. 43–44.
6. Newbrun E. Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective // *J. Dental Educ.* – 2001. – V. 65. – p. 1078–1083.
7. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели зубные. – СПб.: Человек, 2002. – 296 с.
8. Аврамова О.Г. Сравнительная оценка влияния некоторых фторидсодержащих зубных паст на состояние полости рта // *Стоматология для всех.* – 2000. – №4. – С. 44–46.
9. Авдеева М.В., Скворцова К.М. Сравнительный анализ паст для профессиональной

- чистки зубов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. Т. 5, №10. – С. 1244–1245.
10. Егоров В.В., Качанович И.В., Назаров В.А. Определение фторид-ионов титрованием хлоридом алюминия до заданного потенциала // Журнал аналитической химии. – 2008. Т. 63, №9. – С. 990–994.
11. ГОСТ 7983–99. Пасты зубные. Общие технические условия. Дата введения 2001.01.01.

DETERMINATION OF THE CONTENT OF FLUORIDE IONS IN ORAL HYGIENE PRODUCTS BY POTENTIOMETRIC METHOD

V.Yu. Reshetnyak, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotov, I.N. Avertseva

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

The results of determining fluoride-ions activity in toothpastes for therapeutic and prophylactic purposes are considered in this paper. Potentiometric analysis of more than 18 toothpastes species of various manufacturers, both domestic and foreign, has been carried out. Various forms of fluoride-containing compounds introduction are considered.

A high variation in the activity of fluoride ions in pastes depending on the form of the introduced fluoride-containing compound is demonstrated. A high adsorption capacity of aminofluoride to the tooth enamel was detected. No correlation of fluoride ion activity to toothpaste pH (varied in the wide range – from 5 to 8) was detected. It was demonstrated that the fluoride-ion introduced in the form of Sodium Fluoride has the highest activity regardless of the component structure of the toothpaste used. The least active fluoride ion is registered when monofluorophosphate is used as a fluorinating component. The introduction of a fluoride ion in the form of organic compounds (aminofluoride, fluoronol) demonstrated an average value of fluoride ion activity comparable to the results of sodium fluoride introduction.

Keywords: fluoride ion, potentiometry, toothpaste, activity, monofluorophosphat

УДК 547.9:582.992:535.243

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ И НАСТОЕ КОЛОКОЛЬЧИКА КРУГЛОЛИСТНОГО (SAMRANULA ROTUNDIFOLIA L.)

В.Н. Бубенчикова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, fg.ksmu@mail.ru
Е.А. Никитин, аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, Evgeniy_nikitin_92@mail.ru

Проведены исследования по разработке методики количественного определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в траве колокольчика круглолистного и настое из нее. Установлены оптимальные условия для наиболее полного извлечения флавоноидов из травы колокольчика круглолистного: экстрагент – спирт этиловый 70%, нагревание на водяной бане в течение 60 минут, степень измельчения сырья 0,5 мм. Наилучшими условиями для комплексообразования явились: проведение реакции с 3 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида в течение 30 минут. Экспериментально установленным стандартным веществом при расчете суммы флавоноидов являлся 7-глюкозид лютеолина или цинарозид (стандартный образец фирмы Fitopanasea CAS №5373-11-5). Данная методика была адаптирована для анализа настоя, полученного из травы колокольчика круглолистного, путем изменения условий спектрофотометрирования.

Используя данную методику, определено количественное содержание флавоноидов в траве колокольчика круглолистного, которое варьируется от 3,2% до 3,6%. Содержание флавоноидов в лекарственной форме – настое – составляет 0,61%.

Ключевые слова: колокольчик круглолистный, флавоноиды, разработка методики, спектрофотометрия

В данной статье приведены результаты по разработке методики количественного определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в траве колокольчика круглолистного (*Samranula rotundifolia* L.) и настое, полученном из нее. В основе разработанной методики лежит реакция комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом. Расчет содержания флавоноидов вели в пересчете на цинарозид. Учитывая то, что лекарственное растительное сырье используется в медицинской практике, прежде всего в виде водных извлечений (настоя и отвара), и принципы сквозной стандартизации, разработанная методика количественного определения флавоноидов была адаптирована для количественного анализа настоя, полученного из травы колокольчика круглолистного.

Колокольчик круглолистный (*Samranula rotundifolia* L.) – многолетнее травянистое растение семейства колокольчиковые (*Samranulaceae*), встречающиеся по всей территории средней полосы России как обыкновенное растение. На открытых местообитаниях иногда становится фоновым растением благодаря способности хорошо размножаться вегетативно и при помощи семян [1].

Известно, что в народной медицине трава данного растения широко используется в качестве средства для лечения заболеваний нервной системы, при болевом синдроме,

новообразованиях и дыхательной недостаточности, а также в качестве гомеостатического средства [2].

Из литературы известно, что надземная часть растения содержит в своем составе флавоноидные соединения, они представлены лютеолином, цинарозидом и ротундизидом, которые, по данным литературы, являются одной из основных групп биологически активных веществ растений рода Колокольчик [3].

Однако данные о проведении исследований по разработке методики количественного определения флавоноидов в траве колокольчика круглолистного в литературе отсутствуют. Также актуальным является вопрос о возможности сквозной стандартизации сырья колокольчика круглолистного и его настоя.

Цель исследования заключалась в разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в траве колокольчика круглолистного и лекарственной форме на его основе (настое).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступала трава колокольчика круглолистного, заготовленная от дикорастущих растений в Курской области в 2015 г. в период массового цветения.

В основу количественного метода определения суммы флавоноидов положена реакция комплексообразования с алюминия хлоридом в среде 70% спирта этилового в сочетании с дифференциальным спектрофотометрическим способом определения оптической плотности полученного комплекса. То есть в качестве раствора сравнения использовали исходный раствор извлечения без алюминия хлорида, что позволяет исключить влияние на результаты исследования сопутствующих растительных веществ, имеющих оптическую плотность в области максимума поглощения извлечения из сырья [4–6]. При проведении

анализа анализируемые пробы подкисляли уксусной кислотой для перевода флавоноидов и сопутствующих веществ в недиссоциированную форму, в результате чего повышается воспроизводимость результатов определения.

При выборе стандарта для расчета содержания суммы флавоноидов были измерены спектры поглощения спиртового извлечения из травы колокольчика круглолистного с алюминия хлоридом и цинарозида с алюминия хлоридом как основного флавоноидного соединения, содержащегося в траве колокольчика круглолистного. В результате полученные спектры совпадали и максимум поглощения находился при длине волны 395 нм, что позволило нам в качестве стандартного вещества при расчете суммы флавоноидов использовать 7-глюкозид лютеолина или цинарозид (стандартный образец фирмы Fitopanacea CAS №5373-11-5) [7].

Разработка методики проводилась в две стадии: экстрагирование флавоноидов и спектрофотометрирование полученного извлечения.

Первой и одной из самых важных стадий в изучении флавоноидов является количественная экстракция, которая зависит от ряда факторов, в частности от типа экстрагента, измельчения сырья, времени экстрагирования.

Для выбора оптимального режима экстрагирования травы колокольчика круглолистного использовали последовательную смену экстрагента: вода, спирт этиловый 30%, 50%, 70%, 96%.

Устанавливая оптимальную степень измельченности травы колокольчика круглолистного, использовались следующие сита: 0,5 мм, 1 мм, 2 мм, 3 мм.

Также для полноты экстракции устанавливали оптимальный промежуток времени, необходимый для наиболее полной экстракции флавоноидов из сырья: 30 мин., 45 мин., 60 мин. и 75 мин.

Точную навеску сырья около 1,0 г определенной измельченности помещали в колбу

со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл воды или спирта соответствующей концентрации, взвешивали колбы с точностью до 0,001 и присоединяли к обратному холодильнику, нагревали на кипящей водяной бане с момента закипания установленный промежуток времени. Затем колбы охлаждали до комнатной температуры, доводили до первоначальной массы соответствующим растворителем и фильтровали через бумажный фильтр в конические колбы вместимостью 150 мл [8].

Вторая стадия заключалась в спектрофотометрировании полученных извлечений.

Аликвоты полученных растворов объемом 1,5 мл помещали в мерные колбы на 25 мл, прибавляли 2–3 капли разведенной уксусной кислоты и 3 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида. Растворы оставляли на 10 мин., после чего доводили до метки соответствующим растворителем и ожидали 30 мин. для прохождения реакции комплексообразования. Растворы сравнения готовились аналогично, но без алюминия хлорида [8].

Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 395 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. Пересчет содержания суммы флавоноидов производили на цинарозид.

Для комплексообразования необходим алюминия хлорид, концентрация и объем которого были подобраны экспериментально.

На следующем этапе разработанная методика количественного определения суммы флавоноидов из травы колокольчика круглолистного была адаптирована для анализа лекарственной формы – настоя.

Настой травы колокольчика круглолистного готовили в соответствии со статьей ГФ 13 «Настои и отвары» в соотношении 1:10, принимая во внимание коэффициент поглощения 2 мл/г [9].

Аликвоты настоев помещали в мерные колбы объемом 25 мл, прибавляли 2–3 капли

разведенной уксусной кислоты и 3 мл 3% раствора алюминия хлорида. Растворы выдерживались в течение 10 мин. и доводились спиртом этиловым 70% до метки и по истечении 30 мин. определяли оптическую плотность. Раствор сравнения готовился в аналогичных условиях, но без алюминия хлорида.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что наиболее полное извлечение флавоноидов из травы колокольчика круглолистного достигается при использовании 70% спирта этилового при нагревании на кипящей водяной бане в течение 60 мин. при степени измельчения сырья 0,5 мм (табл. 1). Оптимальными условиями для комплексообразования явились: проведение реакции с 3 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% в течение 30 мин. (табл. 1).

В результате проведенного исследования была разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в траве колокольчика круглолистного.

Около 1,0 (точная навеска) исследуемого сырья, проходящего сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, переносили в колбу объемом 250 мл, затем заливали 100 мл 70% спирта этилового и взвешивали с погрешностью в 0,001 г. Колбу подключали к обратному холодильнику и оставляли на кипящей водяной бане в течение 60 мин., периодически взбалтывая. По истечении времени колбу охлаждали до комнатной температуры и доводили до первоначальной массы соответствующим растворителем. Далее фильтровали через бумажный фильтр и по 1,5 мл извлечения переносили в мерные колбы на 25 мл, прибавляли 2–3 капли разведенной уксусной кислоты и 3 мл 3% раствора алюминия хлорида, включая раствор сравнения. Оставляли растворы на 10 мин., после чего доводили до метки

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ПОЛНОТУ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ТРАВЫ КОЛОКОЛЬЧИКА КРУГЛОЛИСТНОГО

Условия экстракции		Содержание суммы флавоноидов, в пересчете на цинарозид, %
Степень измельчения сырья, мм (экстрагент спирт этиловый 70%)	0,5	3,25±0,12
	1,0	3,16±0,03
	2,0	2,42±0,03
	3,0	1,86±0,07
Экстрагент – вода и спирт этиловый различной концентрации (степень измельчения 0,5 мм)	Вода	1,73±0,06
	30	2,48±0,04
	50	2,62±0,03
	70	3,26±0,03
	95	2,22±0,03
Время экстракции, мин. (70% спирт этиловый, соотношение «сырье – экстрагент» 1:100)	30	2,46±0,03
	45	2,83±0,02
	60	3,23±0,08
	75	3,26±0,04
Условия комплексообразования		Содержание суммы флавоноидов, %
Концентрация алюминия хлорида, %	1	1,32±0,02
	2	2,10±0,02
	3	3,24±0,04
	4	3,24±0,03
	5	3,24±0,02
Количество алюминия хлорида 3%, мл	1	2,29±0,03
	2	2,37±0,03
	3	3,22±0,02
	4	3,24±0,05
	5	3,22±0,03

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ЦИНАРОЗИД
В НАСТОЕ ИЗ ТРАВЫ КОЛОКОЛЬЧИКА КРУГЛОЛИСТНОГО (N=5)**

Объект исследования	Содержание суммы флавоноидов %	$\pm\Delta x$	Дисперсия	Среднее квадратичное отклонение	Относительная ошибка, %
Настой травы колокольчика круглолистного	0,61	0,03	0,0005	0,0114	0,92

70% спиртом этиловым. По истечении 30 мин. измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 395 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Расчет суммы флавоноидов в процентной концентрации (X) в пересчете на цинарозид проводили по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{345 \cdot V \cdot m \cdot 4(100 - W)},$$

где D – оптическая плотность анализируемого раствора при длине волны 395 нм; V – объем извлечения в мл; 345 – удельный показатель поглощения цинарозида с алюминия хлоридом; m – масса навески сырья в граммах; W – влажность сырья, %.

Результаты исследования были обработаны в соответствии с требованиями ГФ 13-го изд. [8]. Содержание флавоноидов в траве колокольчика круглолистного варьирует от 3,2% до 3,6%.

Методика определения суммы флавоноидов из травы колокольчика круглолистного при приготовлении лекарственной формы – настоя – была адаптирована изменением условий спектрофотометрирования.

Из готового настоя переносили аликвоты объемом 0,5 мл в мерные колбы на 25 мл, прибавляли 2–3 капли разведенной уксусной кислоты и 3 мл 3% раствора алюминия хлорида, исключая раствор сравнения. Растворы оставляли на 10 мин., после чего доводили

до метки 70% спиртом этиловым. По прошествии 30 мин. измеряли оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 395 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Результаты определения суммы флавоноидов в лекарственной форме – настое из травы колокольчика круглолистного – и его метрологические характеристики представлены в табл. 2.

Результаты исследования были обработаны в соответствии с требованиями ГФ 13-го изд. [9]. Содержание флавоноидов в настое из травы колокольчика круглолистного составляет 0,61%.

ВЫВОДЫ

1. Впервые была разработана методика спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в траве колокольчика круглолистного. Содержание флавоноидов в траве колокольчика круглолистного в пересчете на цинарозид колеблется от 3,2% до 3,6%.

2. Предложена адаптированная методика для определения содержания суммы флавоноидов в настое, полученном из травы колокольчика круглолистного. Содержание флавоноидов в настое из травы колокольчика круглолистного в пересчете на цинарозид составило 0,61%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тухомиров В.Н. *Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 3: Покрывосеменные (двудольные: раздельнолепестные)*. – М., 2004. – 288 с.
2. Буданцева А.Л., Лесиовской С.П. *Дикорастущие полезные растения России*. – СПб., 2001. – 663 с.
3. Теслов Л.С. Флавоноиды *Campanula rotundifolia* // *Химия природных соединений*. – 1980, №3. – С. 414–415.
4. Смирнова М.М. и др. *Определение суммы флавоноидов в траве пиона // Фундаментальные исследования*. – 2014. – №12–1. – С. 164–168.
5. Точкова Т.В., Бубенчикова В.Н. *Спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в цветках липы // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР. Науч. тр. Т. XXIX*. – М., – 1991. – С. 150–155.
6. Беликов В.В., Шрайбер М.С. *Методы анализа флавоноидных соединений // Фармация*. 1970. – №1. – С. 68–72.
7. Бубенчиков Р.А., Гончаров Н.Н. *Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в траве кульбабы осенней (Leontodon autumnalis L.) // Фармация и фармакология*. – 2016. – №1 (14).
8. Яницкая А.В., Митрофанова И.Ю. *Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве девясила германского // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»*. – 2013. – Т. 23. – №18 (161). – С. 211–214.
9. *Государственная фармакопея РФ. 13-е изд. Т. 1–3*. М. – 2015.

DETERMINATION FLAVONOIDS IN HERBS AND INFUSION OF CAMPANULA ROTUNDIFOLIA (CAMPANULA ROTUNDIFOLIA L.)

V.N. Bubenchikova, E.A. Nikitin

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Was studied the development of methods of quantitative determination of flavonoids by differential spectrophotometry in the herb Campanula rotundifolia and its infusion. The optimal conditions for better extraction of flavonoids from C. rotundifolia are following listed. Should be extracted the flavonoids with ethyl alcohol 70% solution, and it should be heat in a water bath for 60 minutes, the size of the raw material particles should be 0.5 mm. The best conditions for complexation were: reacting with 3 ml of a 3% alcohol solution of aluminum chloride during 30 minutes. The standard substance used in the experiments was experimentally established by the amount of flavonoids and it was 7-glucoside, luteolin or cynarozid (standard Fitopanacea CAS №5373-11-5 firms sample). This technique has been adapted for the analysis of infusions prepared with the herb harebell, by changing the spectral photometric conditions.

Using this technique to quantify the amount of flavonoids in the C. rotundifolia, was found that the quantity varies from 3,2% to 3,6%. In the infusion of the herb was found 0,61% of flavonoids.

Keywords: *Campanula rotundifolia, flavonoids, development methodology, spectrophotometric method*

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА ДУРНИШНИК (*XANTHIUM L.*)

Бушуева Г.Р., канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник отдела фитохимии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, gulnara.khab@mail.ru

Масляков В.Ю., канд. геогр. наук, заместитель руководителя Центра растениеводства, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, maslyakoff@mail.ru

Тертичная Ю.М., канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, tertichnaya@bk.ru

Объектом описания в настоящем обзоре являются лекарственные растения рода Дурнишник (*Xanthium L.*), некоторые представители которого распространены на территории РФ. Растения рода Дурнишник давно применяются в народной медицине разных стран. Приведены данные о высоком содержании в этих растениях биологически активных соединений: извлечения из дурнишника проявляют значительную антиоксидантную, противоопухолевую, анальгезирующую, гиполлипидемическую и антибактериальную активность. Это определяет перспективность растений рода Дурнишник как источника новых фитопрепаратов.

Ключевые слова: дурнишник, *Xanthium L.*, ресурсы, флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны, фармакологическая активность, онкология

Лекарственные растения представляют собой неисчерпаемый источник биологически активных соединений с различными свойствами. В развивающихся странах из-за экономических ограничений около 80% населения использует в терапии растительные экстракты в качестве источника природных лекарствен-

ных средств. Использование лекарственных растений по-прежнему является ключевым элементом в традиционных системах здравоохранения [1]. К тому же химические соединения из этих растений могут также служить в качестве предшественников для создания новых фармацевтических препаратов [2,3].

В этой связи слабоядовитые растения рода Дурнишник привлекают внимание исследователей из разных стран как потенциальное сырье для производства онкологических препаратов. Латинское родовое название дурнишника (репей колючий, овечий репьяк) происходит от греч. – «желтый», отражающего его использование в качестве красителя.

БОТАНИКО-РЕСУРСОВЕДЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Таксономическое положение – отдел *Magnoliophyta*, класс *Magnoliopsida*, порядок *Asterales*, семейство *Asteraceae*, род *Xanthium* [4].

Представителей рода Дурнишник (*Xanthium*) в мире насчитывается до 70 видов. Распространение – по всей Евразии и Северной Америке. На территории Российской Федерации

встречается семь видов дурнишника, в том числе наиболее часто следующие виды.

1. Дурнишник обыкновенный, дурнишник зобовидный (*Xanthium strumarium* L.) – однолетнее растение высотой до 120 см, которое может достигать 5 кг веса. Стебель крепкий, ветвистый, серовато-зеленый (как и листья) и коротко-шершаво-волосистый. Листья очередные, черешковые, трехлопастные, по краю надрезанно-зубчатые. Цветки дурнишника трубчатые мелкие, зеленоватые, в мелких корзинках (тычиночные и пестичные на одном растении), расположены пучками в пазухах листьев. Пестичные (женские) корзинки при плодах серо-зеленые, покрыты прямыми шипиками, на верхушке с двумя крупными крючковато изогнутыми шипами. Плоды – гладкие эллиптические семянки. Распространение: Европа, Украина, Молдова, Кавказ, Северная Америка, Африка, Австралия, Южная Америка (Бразилия), Индия, Малайзия, Китай.

Встречается дурнишник обыкновенный почти по всей южной и средней полосе Европейской России и на юге Западной Сибири.

Цветет дурнишник обыкновенный в июне-августе. Произрастает по песчаным берегам рек, прудов, канав, у дорог, на пустырях, в огородах. Чаще всего является сорняком пропашных культур [6].

2. Дурнишник колючий, дурнишник игольчатый (*Xanthium spinosum* L.) – однолетнее растение со стеблем до 70 см высоты, ветвистым, серовато-зеленым (как и листья), короткошершавоволосистым. Листья при основании сердцевидные, выше – трехлопастные, надрезанно-зубчатые, с 1–2 желтыми трехраздельными шипами у основания. Растение однодомное, соцветия однополые. Мужские – многоцветковые, почти шаровидные, с оберткой из одного ряда узких листочков; женские – двуцветковые со сростнолистной оберткой из яйцевидных пушистых листочков, покрытых шипами и снабженных прямыми толстыми колючками.

Распространение: Европа, Украина, Молдова, Северная Африка, Западная Азия, Китай, Япония, Южная и Северная Америка, Антильские острова, Азорские острова, Западное и Восточное Средиземноморье, Малая Азия, Южная Африка, Австралия, Новая Зеландия.

Произрастает на сорных местах в южной и средней полосе России, на Кавказе (Ставропольский край), в Средней Азии, в южной части Западной и Восточной Сибири.

Этот вид дурнишника можно выращивать из семян на садовых участках. Дурнишник колючий ядовит. Поэтому во время сбора сырья для лекарственных препаратов необходимо соблюдать правила безопасности. Сбор проводится в перчатках, а после того руки необходимо тщательно вымыть с антибактериальным мылом [7, 8].

3. Дурнишник беловатый, дурнишник эльбский (*Xanthium albinum* (Widder) Scholz & Sukopp) – однолетнее растение высотой 20–100 см. Стебель бороздчатый, светло-желтый, как и черешки листьев – с жесткими щетинистыми волосками. Листья 10–20 см длиной и до 15 см шириной, с треугольными или яйцевидными пластинками, иногда 3–5-лопастные, в основании клиновидные, вверху коротко заостренные, неравномерно пильчато-зубчатые, с обеих сторон с щетинистыми волосками и короткими золотисто-желтыми железками. Черешки 5–15 см длиной и 5 мм шириной. Корзинки однополые, собраны в колосовидные пазушные соцветия. В верхней части общего соцветия располагаются корзинки с мужскими цветками, в нижней – с женскими; в мужских корзинках по 5 цветков, в женских – по 2. Плоды – продолговатые семянки без хохолков, заключенные в твердеющую обертку. Соплодия – от соломенных до красновато-бурых, доверху густо покрытые прямыми и крючковидными шипами с щетинками и многочисленными железками.

Распространение: Северное полушарие. Родиной считают Северную Америку.

Адвентивный вид, в Средней России впервые обнаружен в 1922 году (недалеко от г. Пенза) и теперь встречается во всех областях средней полосы. Обнаружен в Прибалтике, на Украине.

Цветет и плодоносит в июле-сентябре. Растет на берегах рек, разбитых песках, в канавах, на насыпях, вдоль дорог, на пустырях [9].

4. Дурнишник сибирский (*Xanthium sibiricum* Patr. ex Willd.) – однолетнее растение высотой 40–60 см. Стебель прямой, жесткий, простой или немного ветвистый, внизу округлый, вверху бороздчатый. Листья треугольно-яйцевидные или сердцевидные, длиной 5–9 см, шириной 5–10 см, почти цельные или неясно пильчато-зубчатые, с обеих сторон более-менее густо покрыты короткими прижатыми волосками и точечными железками, на тонких черешках длиной 3–11 см. Женские корзинки особенные: с 2 женскими нитевидными цветками, заключенными в мешковидно-россыную обертку, снаружи усаженную крючковидными шипиками. При плодах обертки твердеют, достигают 12–15 мм длиной, 4–7 мм шириной, вместе с колючками железистоопушенные, реже голые, на верхушке с 2 прямыми клювиками.

Распространение: Закавказье, Средняя Азия, Китай, Япония, Корея [5].

На территории России произрастает в Западной и Восточной Сибири (Иркутская, Новосибирская область), на Дальнем Востоке (Приморский край).

Встречается на лугах, луговых склонах, по берегам и в долинах рек, по опушкам, на пустырях, сорных местах, в огородах, близ жилья [7].

РЕСУРСНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДУРНИШНИКА

Исследования ресурсного потенциала дурнишника проводились на р. Дон и ее правых притоках (от р. Красивая Меча (нет дурнишника), р. Сосна и до р. Снова) в южном направлении, на отрезке длиной около 80 км (Липецкая обл., проведено 9 учетов); на Челнавском водохранилище (Тамбовская обл.); на р. Выша, при впадении ее в р. Цна (Рязанская обл.). Ресурсный потенциал дурнишника повышается в южном направлении от Рязанской области к Воронежской. Были посчитаны показатели: количество экземпляров и масса на 1 кв. м; длина растения, количество соплодий и основных ветвей; проведены геоботанические описания учетных площадок. Основные показатели сырьевой базы представлены в табл. 1 (сырой вес, г).

Таблица 1

РЕСУРСНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДУРНИШНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

Местообитание	Кол-во (экз./м ²)	Урожайность (г/м ²)	Площадь зарослей (м ²)
Липецкая обл., р. Сосна (переправа к д. Черкасы):	42,2 (сред.)	3036 (сред.)	90
Площадка №1	23	1950	
Площадка №2	58	1730	
Площадка №3	46	6200	
Площадка №4	46	2600	
Площадка №5	38	2700	

Окончание таблицы 1

Местообитание	Кол-во (экз./м ²)	Урожайность (г/м ²)	Площадь зарослей (м ²)
р. Сосна (мост из г. Елец):	87 (сред.)	4700 (сред.)	140
Площадка №6	124	4100	
Площадка №7	79	4400	
Площадка №8	58	5600	
Липецкая обл., р. Дон (левый берег, Галичья Гора): №9	3	1700	90
р. Дон (левый берег, мост у Галичьей Горы):	3 (сред.)	4450 (сред.)	1230
Площадка №10	2	5200	
Площадка №11	5	4700	
р. Дон (правый берег, мост г. Задонск):	15,3 (сред.)	2800 (сред.)	900
Площадка №12	3	3000	
Площадка №13	21	3100	
Площадка №14	22	2300	
р. Дон (левый берег, ниже, у д. Затишье)	30,3 (сред.)	1533,3 (сред.)	250
Площадка №15	11	1400	
Площадка №16	18	2100	
Площадка №17	61	1100	
р. Дон (переправа, у д. Замятино): Площадка №18	3	3700	70
Средние оценки	34,5 ± 7,7 экз./м ²	3198 ± 306,7 г/м ²	Всего: 2770 м²
р. Дон (Сокольская Гора, Липецкая обл.)	На всей обнаруженной куртине площадью 18 м × 4 м = 72 кв. м – 54 экз. растений. Общий вес – 54 × 70 г = 3780 г. Растения невысокие и неплотно произрастают		
р. Снова (д. Ксизово, граница Липецкая – Воронежская обл.)	На р. Снова зарослей дурнишника не обнаружено. Лишь 1 экз. найден у переправы через реку (занос скотом)		
р. Выша (Быкова Гора, Рязанская обл.)	Обнаружена одиночная группа растений дурнишника площадью 1,8 м ² . Растения невысокие, до 50 см (зоохория)		

Высота растений 40–140 см. Заросли – от одиночных экземпляров до полос длиной до 300 м на низких песчаных берегах реки. Встречаемость дурнишника 0,5 экз/м². Вес одного растения от 30 г до 5000 г (в среднем до 100 г). Площади зарослей от 1 кв. м до 500 кв. м. На обследованных зарослях суммарной площадью около 3000 кв. м вес растений – до 8000 кг сырого сырья. Изъять можно до 20% растений в популяции, т.е. 1600 кг сырого сырья. С учетом коэффициента усушки (0,18) можно получить 290 кг сухого фитосырья со всех обнаруженных зарослей (9 точек), в пересчете на 1 га – 1044 кг/га (сплошных зарослей на всей площади). Но стоит отметить, что распределение зарослей дурнишника имеет не сплошной, а рассеянный характер, и при заказе фитосырья будет экономичнее его возделывать как однолетнюю культуру.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ РОДА ДУРНИШНИК (*XANTHIUM*)

Род Дурнишник был предметом изучения многих исследователей, что в итоге привело к выделению особого типа сесквитерпеновых лактонов (ксантанолиды) [10], дитерпенов [11], тиазиндионов [12] в качестве основных групп вторичных метаболитов.

Наиболее важными химическими компонентами дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium*) являются фенольные соединения и фенолкарбоновые кислоты (тиазолидиндионы, хлорогеновая кислота, феруловая кислота, производные кофейной и хлорогеновой кислоты: 3,5-ди-О-кофеилхинная кислота, 1-О-кофеолхинная кислота, 3-О-кофеолхинная кислота, 4-О-кофеилхинная кислота, 1,4-О-дикофеилхинная кислота, 1,5-О-дикофеилхинная кислота, 1,3,5-О-трикофеилхинная кислота, 3,4,5-О-трикофеилхинная кислота, ононин, формонетин) [13,14], а также изопреноиды

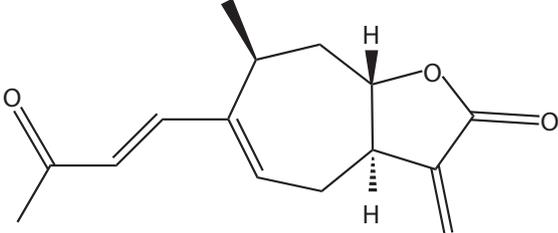
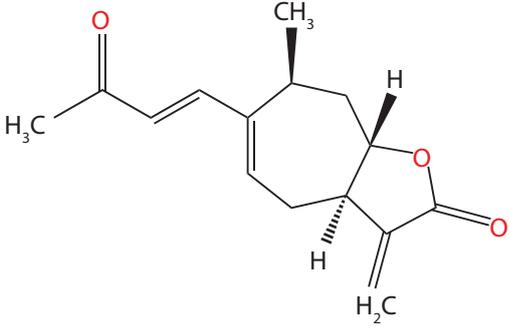
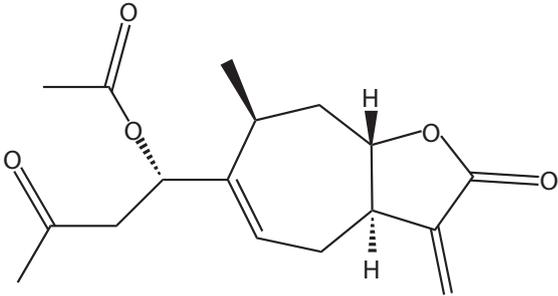
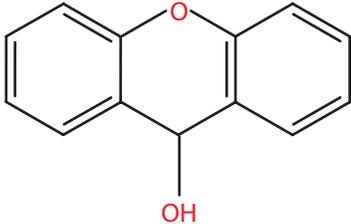
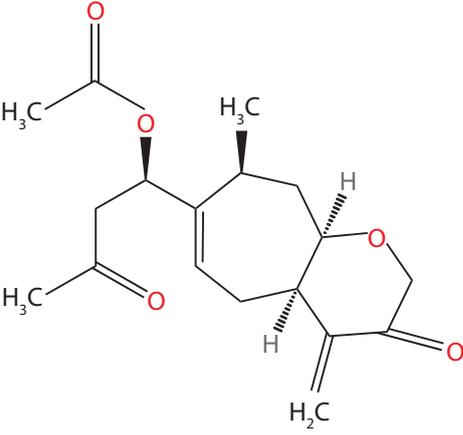
(струмастерол, β -ситостерол, α -амирин, гексадекановая кислота) [15], монотерпеновые и сесквитерпеновые лактоны (ксантинин, ксантострумарин, ксантатин, ксантанол, ксантинозин, ксантумин, эпиксантанол) [16,17], тритерпеновые сапонины [18]. Дурнишник также содержит производные мевалоновой кислоты, имеющие тетрациклическую структуру, каурановые дитерпены и их производные гликозиды [18]. Корейскими учеными Yoon H. N и др., кроме вышеперечисленных соединений, из этилацетатной фракции метанольного экстракта удалось выделить и идентифицировать протокатеховую кислоту, цитидин, патулетин-3-глюкоронид, кверцетин-3-О-глюкоронид [26], ученым из Индии – ксантиазон [29]. Ксантанолид и ди-норксантанолид были выделены из *Xanthium cavanillesii* [27]. Карбоксиатрактилозиды и атрактилозиды совместно с ксантатином, ксантанолом, изоксантанолом и их С-4-эпимерами были выделены из надземной части *Xanthium spinosum* [28], а ксанталидины и фитостерины – в *X. italicum* [64]. Структурные формулы основных биологически активных соединений представлены в табл. 2.

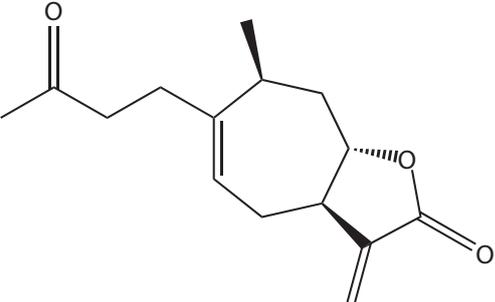
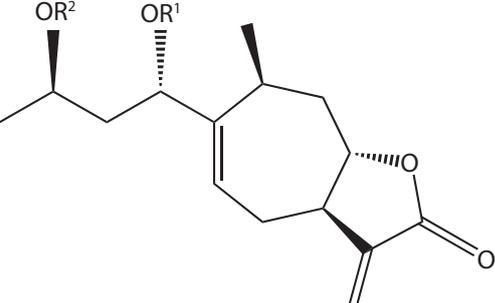
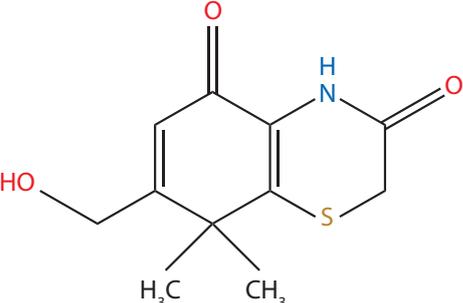
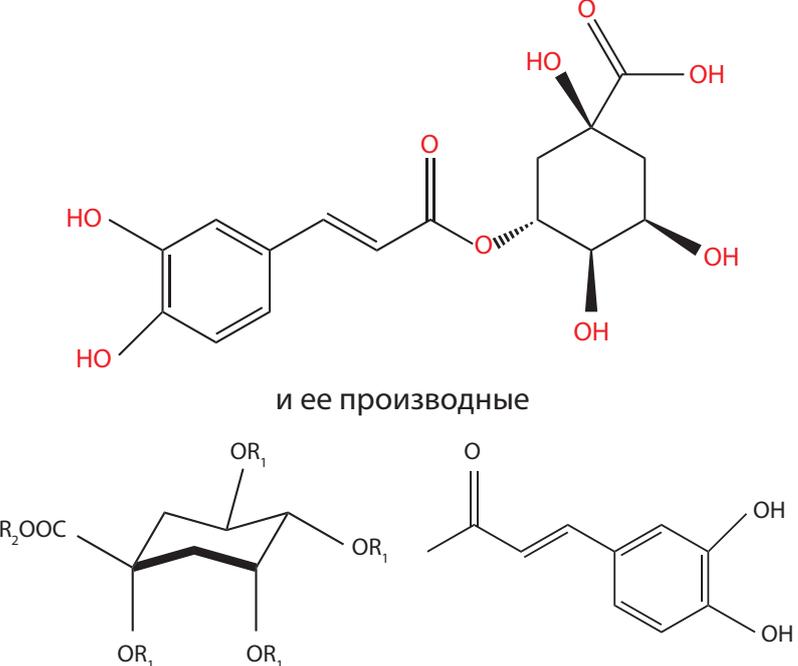
Фитохимический анализ всего растения рода *Xanthium* позволил установить содержание антрахинонов, карденолидов, лейкоантоцианов, простых фенолов, танинов, сапонинов, дубильных веществ, органических кислот, витаминов, алкалоидов, эфирного масла [19]. Было обнаружено девять свободных аминокислот в целом растении: глутаминовая кислота, глицин, аланин, треонин, аргенин, пролин, валин, изолейцин и метионин [20].

В диссертационной работе Салех Кассим Аль-Гифри различными методами хроматографии (бумажной, тонкослойной, ВЭЖХ) и ряда диагностических реактивов был изучен качественный и количественный состав фенольных соединений травы дурнишника обыкновенного (флора Центральной России) и дурнишника беловатого (флора Йемена),

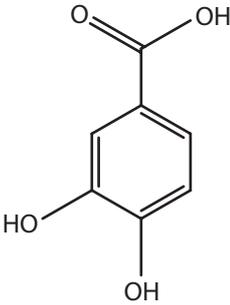
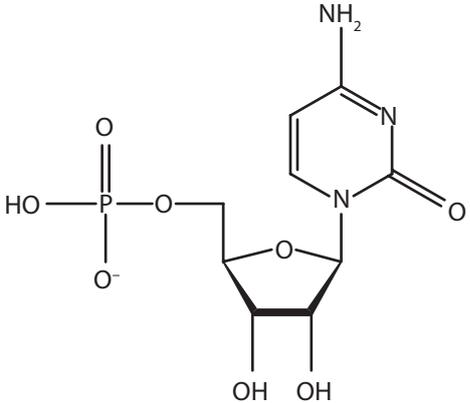
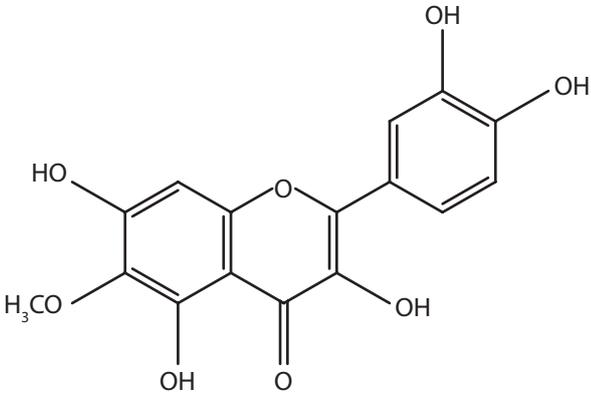
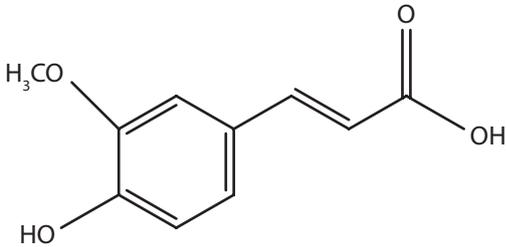
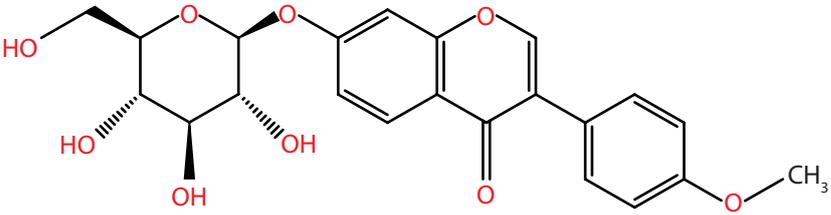
Таблица 2

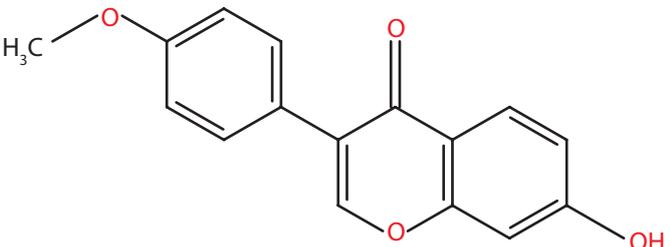
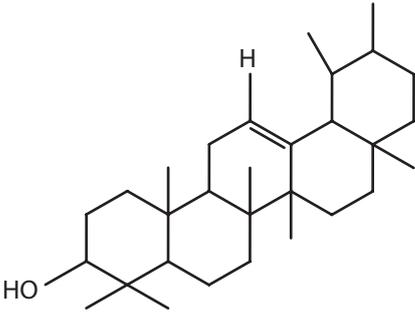
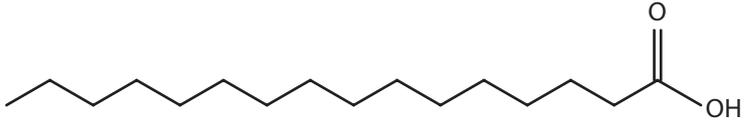
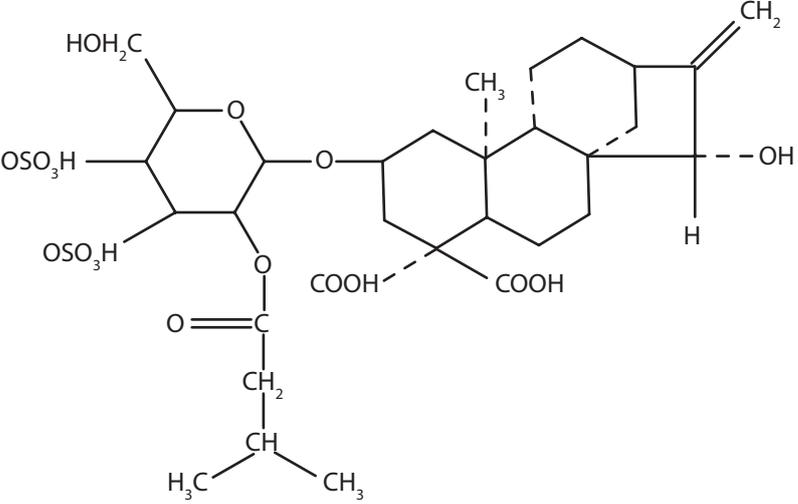
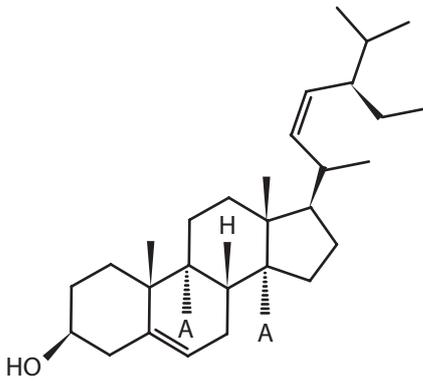
**СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ НЕКОТОРЫХ БАВ,
СОДЕРЖАЩИХСЯ В РАСТЕНИЯХ РОДА ДУРНИШНИК**

№	Химическое соединение	Формула
1	Ксантатин	
2	8-эпи-ксантатин	
3	Ксантинин	
4	Ксантанол или ксантгидрол	
5	Ксантумин	

№	Химическое соединение	Формула
6	Ксантинозин	
7	Эпиксантанол	
8	Ксантиазон	
9	Хлорогеновая кислота и ее производные (3,5-ди-О-кофеилхинная кислота, 1-О-кофеилхинная кислота и т.д.) (КХК)	

Продолжение таблицы 2

№	Химическое соединение	Формула
10	Протокатеховая кислота	
11	Цитидин	
12	Патулетин	
13	Феруловая кислота	
14	Ононин	

№	Химическое соединение	Формула
15	Формонетин	
16	α -амирин	
17	Гексадекановая кислота	
18	Карбоксиатрактилозиды	
19	Сигмастерол	

среди которых было идентифицировано 12 веществ фенольной природы. Среди них кумарины: дигидрокумарин, 7-метоксикумарин, кумарин; одна фенолокислота – галловая кислота, три оксикоричные кислоты: хлорогеновая, кофейная, феруловая; флавоноиды: рутин, кверцетин, дигидрокверцетин, лютеолин 7-глюкозид, апигенин. Такое разнообразие фенольных соединений с широким спектром фармакологической активности определяет перспективу применения растений рода *Xanthium* в медицине [21].

Наибольший интерес вызывают исследования по изучению состава эфирного масла дурнишника. Эфирное масло – это сложные смеси природных веществ, главными компонентами которых являются моно- и сесквитерпеноиды. Совместная работа ученых из Ирана и Италии Javad Sharifi-Rad и др. по изучению эфирного масла из листьев и стеблей дурнишника обыкновенного методом ГХ-МС доказала богатый состав эфирного масла. Исследования проводились на растениях, произрастающих на территории Бразилии и Ирана. Основными компонентами эфирного масла являются цис-β-гваян (34,2%), лимонен (20,3%), борнеол (11,6%), борнилацетат (4,5%), β-кубilen (3,8%), сабинен (3,6%), фитол (3,1%), β-селинен (2,8%), камфен (2,2%), α-куббен (2,4%), β-кариофиллен (1,9%), α-пинен (1,8%) и ксантинин (1,04%). В ходе данных исследований в стеблях растений было идентифицировано 28 соединений (86,4%), среди которых преобладали борнилацетат (19,5%), лимонен (15,0%) и β-селинен (10,1%), в листьях – 39 компонентов (85,2%), которые характеризовались повышенным содержанием лимонина (24,7%) и борнеола (10,6%). Из полученных данных можно сделать вывод, что в составе эфирных масел растений, несмотря на различные места произрастания, нет существенных качественных различий, в то время как количественное содержание веществ может быть обусловлено генетическими и экологическими факторами [22–24].

Наряду с изучением состава эфирных масел проводились исследования, подтверждающие их антибактериальную и противогрибковую активность. В работе Javad Sharifi-Rad и др. показана активность эфирного масла дурнишника обыкновенного в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger* (МИК = $0,5 \pm 0,1$, $1,3 \pm 0,0$, $4,8 \pm 0,0$, $20,5 \pm 0,3$, $55,2 \pm 0,0$ и $34,3 \pm 0,0$ мкг/мл, соответственно), что является немаловажным фактором в связи с появлением резистентности ко многим антибиотикам, а изучение новых эффективных природных химиотерапевтических агентов, таких как эфирное масло *X. strumarium*, возможно, с низкими побочными эффектами, представляет очень перспективный подход в дальнейших биомедицинских исследованиях [24,25].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Дурнишник и обыкновенный и другие виды рода *Xanthium* интересны в связи с содержанием сесквитерпеновых лактонов, так называемых ксантанолитов, которые ответственны за большую часть их биологической активности. Интерес к этим соединениям высок из-за открытия артемизинина из *Artemisia annua* для лечения малярии. Растения рода Дурнишник оказывают противовоспалительное и болеутоляющие [31], противоязвенное [32], противомаларийное [47], инсектицидное [48], противовирусное и антиоксидантное действие [33]. *X. spinosum* Linn и *X. strumarium* Linn применяют в Европе, Северной Америке и Бразилии, *X. canadens* Linn – в Северной Америке и Бразилии, *X. strumarium* Linn – в Китае, Индии, Малайзии [30].

Все части *X. strumarium* обладают седативными, потогонными и мочегонными свойствами. В литературе имеются

сведения о некоторых биологических свойствах *Xanthium strumarium* L., таких как противоязвенное [57], антигельминтное [56], противовоспалительное [58], диуретическое действие и довольно значительное угнетающее действие на центральную нервную систему. Кроме того, в Китае это растение (входит в Государственную фармакопею) его используют как потогонное, противоревматическое и успокаивающее средство, листья – при гнойничковых заболеваниях кожи, в качестве антисептического и фунгицидного средства, а плоды и семена входят в состав мазей, назначаемых для лечения ряда заболеваний кожи [49]. Плоды *Xanthium strumarium* использовались в традиционной медицине Кореи для лечения хронического ринита, головной боли, кашля, атопического дерматита, аллергического ринита и рака [34].

Многочисленные исследования были проведены для объяснения предполагаемого традиционного лекарственного использования *X. strumarium*. В литературе есть данные об антибактериальной активности метанольного экстракта [36], есть исследования об антиплазмодической активности метанольных и водных экстрактов *in vitro* [37], а также о цитостатическом действии экстрактов из дурнишника (метаноловые, этаноловые, дихлорметаноловые и хлороформные извлечения), исследования проводились *in vitro* на различных видах раковых клеток [38, 39]. Более того, исследование ученых из Индии показало, что метанольные и водные экстракты *X. strumarium* проявляют эффективную противомаларийную активность в исследованиях *in vitro*, что было доказано при применении данных экстрактов в смягчении некоторых случаев малярийной лихорадки [56]. Экстракты дурнишника обыкновенного обладают сильным антиоксидантным действием, в проводимом исследовании было отмечено уменьшение пероксидативного эффекта на культивируемые целевые клетки эритроцитов [52,53].

Особый интерес представляют данные о противогрибковой активности растений рода *Xanthium*, которая была описана в ранних работах Ким и соавторов, выделивших деацетил ксантумин, который и проявляет данную активность [20]. В совместных работах Shahidi Bonjar была также описана противогрибковая активность *X. strumarium* в отношении гриба *Candida albicans* [40]. S. Bahraminejad и соавторы, изучив водные и метанольные экстракты 121 вида растений из 41 семейства (собраны на западе Ирана) на наличие противогрибковой активности в отношении мицелия *Phytophthora drechsleri*, установили, что метанольный экстракт *Xanthium strumarium* показал максимальную ингибирующую активность ($17,79 \pm 1,35$ мм) по сравнению с растительными экстрактами *P. Drechsleri*, при этом водный экстракт обладал наименьшей противогрибковой активностью, чем метанольный, а извлечения из соцветий и плодов *X. strumarium* обладали наиболее значительной ингибирующей активностью, чем другие части растений в отношении данного гриба [36]. Нужно при этом отметить, что есть исследования, подтверждающие противогрибковую активность и для *X. sibiricum* [43], *X. brasiliicum* [44] и *X. cavanillesii* [45]. Ученые из Пакистана, изучив различные фракции метанольного экстракта *X. strumarium* (хлороформ, н-гексан, бутанол, вода и этилацетат) против различных бактериальных штаммов, а именно *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhoeae*, *P. Auriginosa*, также установили высокую противогрибковую активность [46]. Согласно исследованиям индийских ученых, тритерпеноиды, извлеченные петролейным эфиром из листьев *X. strumarium*, оказывают высокое антибактериальное и антиоксидантное действие [54]. Противогрибковая активность водного и водно-метанольного экстракта также была подтверждена учеными из Непала в отношении патогенных грибов *Alternaria brassicae*, *Botrytis*

cinerea, *Fusarium oxysporum*, *Phytophthora capsici* и *Sclerotium rolfsii* [59].

Исследовательская группа из Кореи во главе с H.N. Yoon, сообщила, что производные кофеолхинной кислоты, выделенные из метанольного экстракта *Xanthium strumarium*, оказывают сильное ингибирующее влияние на альдозоредуктазу [49], тогда как производные хлорогеновой кислоты (3-кофеоилхинная (изохлорогеновая), 4-кофеоилхинная и 5-кофеоилхинная кислоты – КХК), не проявляют ингибирующей активности против AGEs, РТР1β и ABTS+ соответственно.

Исследование, проведенное корейскими учеными Seung Hwan Hwang и др., показало, что КХК с двумя метильными группами кофеиновой кислоты эффективно ингибирует α-глюкозидазу, тем самым предполагается, что метил-3,5-ди-кофеинохиновая кислота потенциально отвечает за антидиабетическую активность *X. strumarium* [35]. В исследовании китайских ученых установлено, что н-бутанольная фракция этанольного экстракта *X. strumarium* обладает мощным обезболивающим эффектом, который, вероятно, опосредуется противовоспалительной активностью, скорее всего, за счет содержания в ней производных хлорогеновой кислоты (КХК) [51]. Ранее в работах Хан и др. сообщалось, что 3,5- и 4,5-О-кофеолхинные кислоты обладают значительной анальгетической активностью при низких дозах [50].

Хорошо известен тот факт, что сесквитерпеновые лактоны, имеющие в своей структуре метилен-гамма-лактон, например ксантатин, способны индуцировать апоптоз в различных клетках. При исследовании ксантатаина отмечена бактерицидная и фунгицидная активность, благодаря наличию в его химической структуре метил-γ-лактона [61]. Апоптоз-индуцирующая активность ксантатаина согласуется с результатами, полученными в исследованиях других сесквитерпеновых лактонов, имеющих в своей структуре

метилен-γ-лактон, которые были способны индуцировать апоптоз в раковых клетках с характерными особенностями. Присутствие ксантатаина у разных видов дурнишника сообщалось различными авторами [52–54]. Ксантатин ингибирует циклооксигеназу и 5-липоксигеназу, которые являются известными медиаторами воспаления, проявляя, таким образом, противовоспалительную активность. Ксантатин обладает цитопротективным действием при лечении язв у крыс, которые были спровоцированы абсолютным этанолом [57]. Также установлено *in vitro*, что ксантатин обладает противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток толстой кишки человека (WiDr клетки), молочной железы (MDA-MB-231) и клеток кожи.

В Центральной и Восточной Европе проведена скрининговая программа по поиску противоопухолевых соединений среди растений семейства *Asteraceae*. В рамках программы исследованы хлороформные экстракты листьев *X. Italicum*, из которых были выделены соединения ксантанолиты (ксантантин, 4-эпиксантанол, изоксантанол). У полученных соединений в исследованиях *in vitro* выявлена значительная ингибирующая активность к клеткам аденокарциномы шейки матки (HeLa), карциномы кожи (A431) и аденокарциномы молочной железы (MCF7) [55]. В исследовании Adriana Kovacs с соавторами было доказано, что максимальное противоопухолевое действие оказывают гексановые и хлороформные экстракты, полученные из листьев и цветков *X. Italicum* [55].

Соединения 8-эпи-ксантатин и 8-эпи-ксантатин эпоксид, которые являются эписмерами ксантатаина, отрицательно влияют на размножение насекомых и проявляют цитотоксическое действие [62]. На биологическую активность протестированы *in vitro* фракции из экстрактов *X. Strumarium*, доказано, что основным действующим компонентом является ксантатин, который с хорошим

индексом селективности продемонстрировал высокую активность в отношении трипаносом [63].

ВЫВОДЫ

Таким образом, из представленного выше литературного обзора следует, что растения рода *Xanthium* содержат широкий спектр БАВ разнонаправленного фармакологического действия, которое связано с наличием в траве дурнишника сесквитерпеновых лактонов.

В настоящее время исследователи во всем мире рассматривают растения рода *Xanthium* как перспективный источник новых препаратов в области лечения различных видов злокачественных опухолей, в связи с этим необходимо дальнейшее изучение растений рода Дурнишник с целью расширения отечественной сырьевой базы лекарственного растительного сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Adriana Kovacs, Andrea Vasas, Peter Forgo, Borbala Rethy, Istvan Zupky, Amerjothy S., Ezhilarsi R., Shanmugakumar S.D. Antimicrobial assay of the leaf extracts of *Xanthium indicum* Koen // *Pharmacogn. Mag.* 2007, p. 196–197.
2. Anjana Devkota and Ritu Kumari Das. 2016. Antifungal Activities and Phytochemical Screening of *Xanthium strumarium* // *Bio Bulletin. Vol. 2* (1): 121–127.
3. Bhogaonkar P.Y. and Ahmad S.A. Pharmacognostic studies on *Xanthium strumarium* L. – a folk unani medicinal herb // *Bioscience Discovery*, 3 (1): 101–106, Jan. 2012.
4. Bisht N.P.S., Singh R. Chemical investigation of the leaves of *Xanthium strumarium* L. // *J. Indian Chem. Soc.* 1977, 54, 797–798.
5. Caius J.F. Medicinal and poisonous plants of India // *Scientific Publishers, – Jodhpur (India)*. 375–376 (1986).
6. Cerdeiras M.P., Albores S., Etcheverry S., Lucian V., Soubes M., Vazquez A. 2007. Antimicrobial activity of *Xanthium cavanillesii* extract // *Pharm. Biol.* 45: 251–254.
7. Pandey D.P., and Rather M.A. Isolation and Identification of Phytochemicals from *Xanthium strumarium* // *J. Chem. Tech. Res.* 2012, 4 (1).
8. Eftekhar F., Nariman F., Habibi Z., Mohammadi N. 2007. Antibacterial activity of the aerial extracts from *Xanthium brasilicum* // *Iranian J. Pharmaceut. Res.* 6:65–68.
9. Endalkachew Nibret, Mahamoud Youns, R. Louise Krauth-Siegel and Michael Wink. 2011. Biological Activities of Xanthatin from *Xanthium strumarium* Leaves // *Phytother. Res.* 25: 1883–1890.
10. Esmaeili A., Rustaiyan A., Akbari M.T., Moazami N., Masoudi S., Amiri H. Composition of the essential oils of *Xanthium strumarium* L. and *Centaurea solstitialis* L. from Iran // *J. Essent. Oil Res.* 2006, 18, 427–429.
11. Favier L.S., Maria A.O., Wendel G.N., Borkowski E.J., Giordano O.S., Pelzer L. 2005. Antiulcerogenic activity of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* in rats // *Journal of Ethnopharmacology.* 100: 260–7.
12. Han T., Li H.L., Zhang Q.Y., Zheng H.C., Qin L.P. 2006. New thiazinediones and other components from *Xanthium strumarium* L. // *Chem. Nat. Comp.* 42 (5), 567–570.
13. Hsu F.L., Chen Y.C., Cheng J.T. Caffeic acid as active principle from the fruit *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats // *Planta Med.* 2000, 66, 228–230.
14. Hyacinth Highland, Simi Mathew, Dhara Jani, Linz-Buoy George. 2015. Potent in-vitro Anti-plasmodium Activity of Hydromethanolic and Aqueous Extract of *Xanthium strumarium* // *International Journal of Phytomedicine.* 7 (1). 90–99.
15. Javad Sharifi-Rad, Seyedeh Mahsan Hoseini-Alfatemi, Majid Sharifi-Rad, Mehdi Sharifi-Rad, Marcello Iriti, Marzieh Sharifi-Rad, Razieh Sharifi-Rad and Sara Raesi. Phytochemical Compositions and Biological Activities of Essential Oil

- from *Xanthium strumarium* L. // *J. Molecules*. 2015, 20, 7034–7047.
16. Jawad A.L.M., Mahmoud M.J., Al-Naib A. 1988. Antimicrobial activity of *Xanthium strumarium* extracts // *Fitoterapia*. 59: 220–221.
 17. Joshi S.P., Rojatkar S.R. and Nagasampagi B.A. 1997. Antimalarial activity of *Xanthium strumarium* // *J. Med. Aromatic Plant Sci.*, 19: 366.
 18. Kamboj A. and Saluja A.K. 2010. Phytopharmacological review of *Xanthium strumarium* L. (Cocklebur) // *Inter J. of green pharma*. 4: 129.
 19. Kim D.K., Shim C.K., Bae D.W., Kawk Y.S., Yang M.S., Kim H.K. 2002. Identification and biological characteristics of an antifungal compound extracted from cocklebur (*Xanthium strumarium*) against *Phytophthora drechsleri* // *Plant Pathology J*. 18: 288–292.
 20. Kim Y.S., Kim J.S., Park S.H., et al. 2003. Two cytotoxic sesquiterpene lactones from the leaves of *Xanthium strumarium* and their in vitro inhibitory activity on farnesyltransferase // *Planta Med*. 69: 375–377.
 21. Laura S.F., Alejandra O.M., Graciela H.W., Eduardo J.B., Oscar S.G., Lilian P. and Carlos E.T. Anti-ulcerogenic activity of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* // *Journal of Ethnopharmacology*. 100 (3). 260–267 (2005).
 22. Ma et al., 1998; Qin et al., 2006, Agata I., Goto S., Hatano T., Nishibe S., and Okuda T. 1993, 1,3,5-Tri-O-caffeoylquinic acid from *Xanthium strumarium* // *Phytochemistry*. 33, c. 508–509.
 23. Mandeep Kaur, Anjoo Kamboj, Aarti Rathour and Ajay Kumar Saluja. 2015. Isolation and Characterization of Constituents from the Leaves of *Xanthium strumarium* and their Evaluation for Antioxidant and Antimicrobial Potential // *J. Nat. Chem. Prod. Res*. 3: 168.
 24. Mandeep Kaur, Anjoo Kamboj, Aarti Rathour, and Ajay Kumar Saluja. 2015. Isolation and Characterization of Constituents from the Leaves of *Xanthium strumarium* and their Evaluation for Antioxidant and Antimicrobial Potential // *J. Natural Products Chemistry & Research*. Vol. 3. 168.
 25. Marco J.A., Sanz-Cervera J.F., Corral J., Carda M., and Jakupovic J. 1993. Xanthanolides from *Xanthium*: Absolute configuration of xanthanol, isoxanthanol and their C-4 epimers // *Phytochemistry*. 34, 1569–1576.
 26. Pharmacopoeia P.R. China I (English Edition), 2000. Chemical Industry Press, – Beijing, p. 91–92.
 27. Piacente S., Pizza C., De Tommasi N., and De Simone F. 1996. Sesquiterpene and diterpene glycosides from *Xanthium spinosum* // *Phytochemistry*. 41, 1357–1360.
 28. Piacente S., Pizza C., Tommasi N.D., and Simone F.D. 1996. Sesquiterpene and diterpene glycosides from *Xanthium spinosum* // *Phytochemistry*, 41 (5), 1357–1360.
 29. Pinel B., Landreau A., Seraphin D., Larcher G., Bouchara J.P., Richomme P. 2005. Synthesis of reduced xanthatin derivatives and in vitro evaluation of their antifungal activity // *J. Enzyme Inhib*. 20: 575–579.
 30. Qi L., Liu L., Yu P., Chen F. 2008. Preliminary studies on antifungal activity of *Xanthium sibiricum* and the endophytic fungi // *Agricultural Science and Technology*. 9: 144–148.
 31. Qin L., Hana T., Lib H., Zhanga Q., Zhenga H.A. New thiazinedione from *Xanthium strumarium* // *Fitoterapia*. 2006, 77, 245–246.
 32. Rad J.S., Hoseini Alfatemi S.M., Rad M.S., Iriti M. Free radical scavenging and antioxidant activities of different parts of *Nitraria schoberi*. *TBAP*, 2014, 4, 44–51.
 33. Ramirez-Erosa I., Huang Y., Hickie R.A., Sutherland R.G., Barl B. 2007. Xanthatin and xanthinosin from the burs of *Xanthium strumarium* L. as potential anticancer agents // *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 85: 1160–1172.
 34. Rehman Ullah, Waheed Murad, Hameed Ur Rehman and others. 2015. Antibacterial and Phytochemical Evaluation of the Crude Extract and Fractions of *Xanthium strumarium* // *American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences*. 7 (3): 184–187.
 35. Riscala E.C., Fortuna M.A., Catal C.A.N., Dhaz J.G., and Herz W., Pandey D.P. et al. Xanthanolide

- and bis-norxanthanolide from *Xanthium cavanillesii* // *Int. J. Chem. Tech. Res.* 2012, 4 (1) 271. *Phytochemistry.* 35 (6). 1588–1589 (1994).
36. Bahraminejad S., Abbasi S., Maassoumi S.M., Tabein S. 2012. Evaluation of inhibitory effects of extracts of plants from western Iran against *Phytophthora drechsleri* // *AJCS.* 6 (2): 255–260.
 37. Saxena V.K. and Mondal S.K. 1994. A xanthanolide from *Xanthium strumarium* // *Phytochemistry.* 35, p. 1080–1082.
 38. Scherer R., Wagner R., Meireles M.A.A., Godoy H.T., Duarte M.C.T., Filho J.T. Biological activity and chemical composition of hydrodistilled and supercritical extracts of *Xanthium strumarium* L. leaves // *J. Essent. Oil Res.* 2010, 22, 424–429. 33.
 39. Seung Hwan Hwang, Zhiqiang Wang, Ha Na Yoon and Soon Sung Lim. *Xanthium strumarium* as an Inhibitor of α -Glucosidase, Protein Tyrosine Phosphatase 1 β , Protein Glycation and ABTS+ for Diabetic and Its Complication // *J. Molecules.* 2016, 21, 1241.
 40. Shahidi Bonjar G.H., Aghighi S., Karimi Nik A. 2004. Antibacterial and antifungal survey in plants used in indigenous herbal-medicine of south east regions of Iran // *J. Biol Sci.* 4: 405–412.
 41. Sharifi-Rad J., Hoseini-Alfatemi S.M., Sharifi-Rad M., Setzer W.N. Chemical composition, antifungal and antibacterial activities of essential oil from *Lallemantia royleana* (Benth. In Wall.) Benth. // *J. Food Safety.* 2014, doi:10.1111/jfs.12139.
 42. Sharifi-Rad J., Miri A., Hoseini-Alfatemi S.M., Sharifi-Rad M., Setzer W.N., Hadjiakhoondi A. Chemical composition and biological activity of *Pulicaria vulgaris* essential oil from Iran // *Nat. Prod. Commun.* 2014, 9, 1633–1636.
 43. Sharma R. 2003. *Medicinal Plants of India.* Daya Publishing House, – Dehli, India, 5.
 44. Sheu S., Hsu F., Tai H., Sheu M., Huang M. Determination of xanthii constituents by high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis // *J. Food Drug Anal.* 2003, 11, 67–71.
 45. Sucheta Gaikwad, Rasika Torane, Kavita Munde. 2016. Preliminary screening and comparative evaluation of antioxidant potential of medicinally important plant *Xanthium strumarium* L. // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* 5 (2): 141–144.
 46. Hana T., Lib H.-L., Zhanga Q.-Y., Hana P., Zhenga H.-C., Rahmanc K., Qina L.-P., 2007. Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of *Xanthium strumarium* L. // *J. Phytomedicine.* 14. 825–829.
 47. Tran Q.L., Tezuka Y., Ueda J.Y., et al. In vitro antiplasmodial activity of antimalarial medicinal plants used in Vietnamese traditional medicine // *J. Ethnopharmacol.* 86, 2003. P. 249–252.
 48. Yadava R.N. and Jharbade J. 2007. Novel biologically active triterpenoid saponin from the leaves of *Xanthium strumarium* Linn. // *Asian Journal of Chemistry.* 19. 1224–1230.
 49. Yoon H.N., Lee M.Y., Kim J.K., Suh H.W., Lim S.S. Aldose reductase inhibitory compounds from *Xanthium strumarium* // *Arch. Pharm. Res.* 2013, 36, 1090–1095.
 50. Губанов И.А. и др. 1444. *Xanthium strumarium* L. – Дурнишник обыкновенный // *Иллюстрированный определитель растений Средней России: в 3 т. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. – Т. 3. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные).* – С. 508.
 51. Доброчаева Д.Н. В царстве флоры / Д.Н. Доброчаева, Б.В. Заверуха, Л.М. Сипайлова. – Киев: Наукова думка, 1982.
 52. Дурнишник игольчатый: Зеленые враги. Сорные растения Ставрополя и меры борьбы с ними. Ред. Докучаев В.М. и др. – Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1973. – 167 с.
 53. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, исполь-

- зование. – С.-Петербург: Наука. 1993. Т. 7. С. 204–206.
54. Салех Кассим Аль-Гифри. Фармакогностическое изучение растений рода Дурнишник: Автореф. ... дисс. фарм. наук. – Курск, 2010. – 10 с.
55. Смольянинова Л.А. Род 1507. Дурнишник – *Xanthium* // Флора СССР: В 30 т. / Начато при руководстве и под главной редакцией акад. В.Л. Комарова; ред. тома Б.К. Шишкин. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1959. – Т. XXV. – С. 521–530.
56. Ульянова Т.Н. Сорные растения во флоре России и других стран СНГ. – Санкт-Петербург: ВИР, 1998. – 344 с.
57. Флора СССР: в 30 т. Под ред. В.Л. Комарова. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1959. – Т. XXV / ред. тома Б.К. Шишкин. – С. 524–525. – 630 с.

THE MEDICINAL POTENTIAL OF SOME SPECIES OF PLANTS OF THE GENUS DURNISHNIK (*XANTHIUM* L.) (REVIEW)

Bushueva G.R., Maslyakov V.Yu., Tertichnaya Yu.M.

Federal State Budgetary Scientific Institute of Research and Development of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

*In this review the object of the study is medicinal plants of the genus Durnishnik (*Xanthium* L.), some of which are widely distributed in the territory of the Russian Federation. These plants have been used long and successfully in folk medicine of different countries. This is data testify to the high content of biologically active compounds into these plants. Extracts show significant antioxidant, antitumor, analgesic, lipid-lowering and antibacterial activity, it which determines the prospects of plants of the genus Durnishnik as a source of new phytopreparations.*

Keywords: *Xanthium* L., resources, flavonoids, sesquiterpene lactones, pharmacological activity, oncology

УДК 614.275

ПАТЕНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ

С.П. Комкова, аспирант, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, vision55555@yandex.ru

М.А. Джавахян, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovatarina13@mail.ru

Проведен анализ патентных данных, отражающий современное состояние разработок в области создания противогрибковых средств, в состав которых входят современные вспомогательные вещества. По итогам данного анализа проведена оценка актуальности разработки противогрибковых средств на основе активного вещества растительного происхождения.

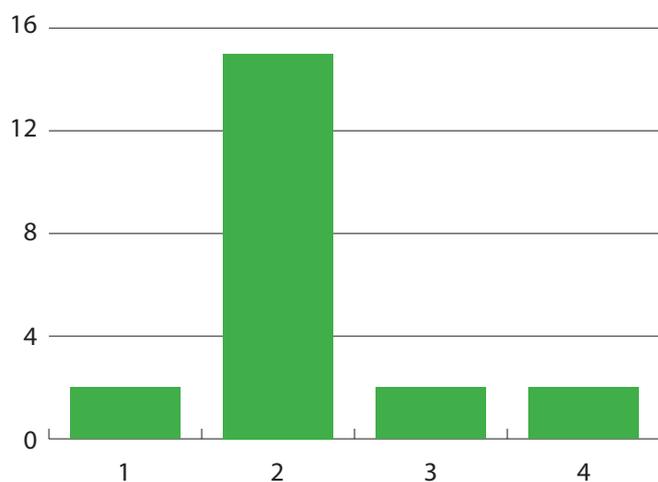
Ключевые слова: патентный поиск, противогрибковые препараты

В настоящее время инновационная экономика характеризуется степенью эффективности введения результатов интеллектуальной собственности в производство, которая

зависит от технического уровня и обеспечивает конкурентоспособность нового препарата. Необходимо отметить, что немаловажную роль играет и патентная чистота объекта на всех этапах жизненного цикла, позволяющая использование результатов интеллектуальной собственности исключительно патентообладателям (авторам). В этой связи анализ данных патентной литературы позволяет определить уникальность изобретения, особенно в условиях рыночной экономики.

Целью данного исследования явилось изучение современного состояния в области создания лекарственных препаратов для профилактики и лечения грибковых поражений.

В результате проведенного патентного поиска нами выявлено, что исследования



1 – создание новых способов терапии микозов,
2 – создание новых лекарственных препаратов наружного применения на основе действующих веществ синтетического происхождения,
3 – создание таблеток противогрибкового действия,
4 – два патента на разработку крема на основе растительных действующих веществ, один из которых является ветеринарным препаратом

РИС. 1. Результаты патентного поиска по России

Таблица 1

ЗАЯВКИ (ПО РОССИИ) НА ПАТЕНТЫ ПО ПРЕПАРАТАМ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ И СПОСОБАМ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№	Дата	Код	Название	Заявитель
1	27.08.2012	2011106753	Способы введения топических противогрибковых препаратов для лечения грибковых инфекций	Общество с ограниченной ответственностью «Фарм Инновационные Технологии» (RU)
2	10.05.2009	2354350	Косметическое средство	Общество с ограниченной ответственностью «Гамасинтез» (RU)
3	20.08.2010	2009104356	Перфторуглеродная эмульсия с коллоидным серебром для медико-биологических и косметических целей: состав и средство для применения	Воробьев Сергей Иванович (RU)
4	27.06.2003	2207124	Крем «Брамизил» противогрибкового действия	Закрытое акционерное общество «Брынцалов-А»
5	20.06.2003	2206315	Лечебно-косметический крем	Черных Сергей Львович, Попов Павел Владимирович (RU)
6	27.05.2006	2004137031	Состав противогрибкового, противомикробного и противовирусного средства с коллоидным серебром	Воробьев Сергей Иванович (RU)
7	20.09.2002	2189222	Мазь нистатина на полимерной основе, обладающая противогрибковым действием	Пятигорская государственная фармацевтическая академия
8	10.04.2015	2546001	Состав для ухода за кожей стоп, обладающий противогрибковыми свойствами	Коршикова Юлия Ивановна (RU)
9	10.08.2012	2457831	Противогрибковый гель для местного нанесения	Remedia pharmatec Ltd. (CY)
10	20.06.2009	2358718	Противогрибковое покрытие для ногтей и способ его применения	Nexmed holdings, Inc. (US)
11	10.06.2010	2008146786	Противогрибковый пластырь	Nitiban Ltd. (JP)

№	Дата	Код	Название	Заявитель
12	10.09.2011	2010107408	Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальным, противовирусным и противогрибковым действием	Пшеничников Виталий Георгиевич (RU)
13	27.07.2005	2257204	Противогрибковая гелевая фармацевтическая композиция и способ ее получения	Открытое акционерное общество «Фармакон» (ОАО «Фармакон») (RU)
14	10.10.2004	2237476	Противогрибковая фармацевтическая композиция	Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»
15	27.05.2010	2008145723	Лекарственное средство, обладающее противогрибковой активностью	Закрытое акционерное общество «БИОКОМ» (RU)
16	10.07.2003	2207842	Противогрибковое средство в виде мази и способ его получения	Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез»
17	10.06.2003	2205644	Фармацевтическая композиция, обладающая противогрибковой активностью, и способ ее получения (таблетки)	Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез»
18	27.05.2003	2205008	Противогрибковое средство «Бризорал» (таблетки)	Закрытое акционерное общество «Брынцалов-А»
19	10.06.2012	2452477	Антибактериальная и антимикотическая композиция широкого спектра действия на основе солей фосфония и замещенного бензофуросана	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU)
20	10.09.2006	2283133	Лечебное средство	Общество с ограниченной ответственностью «Ферон» (RU)
21	20.02.2003	2198654	Способ лечения онихомикозов	Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

в Российской Федерации в 2000–2017 гг. велись в трех основных направлениях: создание новых способов терапии микозов (2 патента), создание новых лекарственных препаратов для наружного применения на основе активных субстанций синтетического происхождения (15 патентов), создание таблеток противогрибкового действия (2 патента), и только 2 патента на разработку крема на основе растительных действующих веществ, один из которых является ветеринарным препаратом (см. табл. 1, рис. 1). Наряду с этим изучены

составы лекарственных форм для наружного применения и установлено, что одним из широко используемых вспомогательных веществ является изопропилмирикат, способствующий проникновению активных веществ: всего 40 исследований, из них 4 патента на средства наружного применения противогрибкового действия, 8 патентов на трансдермальные терапевтические системы, что говорит о пригодности данного вещества для использования в креме для лечения грибковых инфекций (см. табл. 2).

Таблица 2

ЗАЯВКИ (ПО РОССИИ) НА ПАТЕНТЫ ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДИТ ИЗОПРОПИЛМИРИКАТ

№	Дата	Код	Название	Заявитель
1	27.05.2014	2517520	Средство наружной терапии для больных атопическим дерматитом	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «УрНИИД-ВиИ» Минздрава России) (RU)
2	20.04.2015	2013145216	Косметическое средство	Брынцева Ирина Александровна (RU), Самотруева Марина Александровна (RU)
3	27.08.2014	2013103475	Лекарственное средство для лечения дерматозов (варианты)	Открытое акционерное общество «Татхимфармпрепараты» (RU)
4	10.11.2014	2013119965	Трансдермальный абсорбируемый препарат	Toyama chemical co., Ltd. (JP)
5	27.10.2014	2013119202	Трансдермальное средство для лечения и профилактики болезней суставов и мягких тканей, способ его получения и комбинированный трансдермальный препарат для лечения и профилактики болезней суставов и мягких тканей	Закрытое акционерное общество «ФармФирма «Сотекс» (RU)

№	Дата	Код	Название	Заявитель
6	20.09.2014	2013110595	Фармацевтическая композиция для лечения вагинального кандидоза и способ ее получения	Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (RU)
7	20.07.2014	2013100996	Композиция фармацевтического аэрозоля, включающая аналог витамина D и кортикостероид	Leo pharma a/c (DK)
8	10.12.2012	2011111206	Композиции для местного применения, содержащие комбинацию по меньшей мере двух агентов, усиливающих проникновение	Mobeg derma AB (SE)
9	27.03.2011	2414884	Композиция на основе пиритиона цинка и способ ее получения	Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН») (RU)
10	10.12.2013	2012121708	Трансдермальные фармацевтические композиции, содержащие активные агенты	«Безен хелткэр люксембург сарл» (LU)
11	27.11.2013	2012120745	Трансдермально абсорбируемый состав, содержащий донепезил	Teikoku seiyaku co., Ltd. (JP)
12	27.11.2012	2011120054	Композиции для лечения эпителиальной ткани	«Новодермикс интернэшнл лимитед» (GB)
13	20.11.2013	2011151967	Наружное бальзамическое средство	ОАО «Завод экологической техники и экопитания «ДИОД»» (RU)
14	27.07.2013	2012102284	Топическая композиция, содержащая ибупрофен	Strategic science and technologies LLC (US)
15	27.07.2013	2011152511	Силиконовый препарат для лечения рубцов	Advanced Bio-Technologies Inc. (US)
16	20.06.2013	2011149983	Фармацевтический состав для лечения инфекционных воспалительных заболеваний в гинекологии и способ его получения	Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН») (RU)

Продолжение таблицы 2

№	Дата	Код	Название	Заявитель
17	27.05.2009	2356553	Способ получения препарата и препарат для трансдермального введения никотина	Тенгис Каш (DE), Берт Уве Хартман (DE), Хасин Анатолий Залманович (RU)
18	27.05.2009	2356537	Фармацевтический состав дозированных аэрозолей, содержащий противоастматические лекарственные средства в виде суспензий, растворов, эмульсий, растворов и эмульсий	Закрытое акционерное общество «Пульмомед» (RU)
19	20.06.2012	2010149497	Фармацевтическая композиция для лечения инфекционных воспалительных заболеваний в гинекологии и способ ее получения	Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН») (RU)
20	27.06.2007	2301659	Лечебно-косметический бальзам	Открытое акционерное общество «Завод экологической техники и экопитания «ДИОД»» (RU)
21	10.10.2011	2010112238	Пригодная для распыления композиция, содержащая экстракт из листьев красного винограда	Boeringer Ingelhime International GmbH (DE)
22	27.06.2011	2009147019	Эмульсия масло-в-воде с рН 3–5,5	L'Oreale (FR)
23	20.04.2011	2009138045	Местнодействующая полиафроновая композиция с витамином D и кортикостероидом	Drag delivery solutions, Ltd. (GB)
24	27.09.2009	2008104180	Фармацевтический состав с высокой стабильностью и растворимостью и процесс производства	Boram pharm Co., Ltd. (KR)
25	10.06.2009	2007143420	Применение состава для распыления, содержащего пропионат клобетазола, для лечения псориаза	Anakor pharmaceuticals, Inc. (US)

№	Дата	Код	Название	Заявитель
26	10.05.2009	2007140233	Улучшенная доставка агентов, полезных для кожи	Unilever NV (NL)
27	10.06.2003	2205627	Крем для лица, выводящий токсины	Открытое акционерное общество «Косметическое объединение «Свобода»
28	10.08.2008	2007103730	Косметическое средство	Общество с ограниченной ответственностью «Гамасинтез» (RU)
29	10.06.2008	2006141830	Трансдермальные стероидные композиции	Hanter-fleming, Ltd. (GB)
30	27.05.2006	2005136438	Применение ивермектина для лечения дерматологических расстройств	Galderma S.A. (CH)
31	10.09.2005	2004129593	Офтальмическая композиция, содержащая аскомицин	Novartis A.G. (CH)
32	10.02.2006	2004126705	Композиции и способы лечения или предупреждения воспалительных заболеваний	Engiotec pharmaceutical, Inc. (CA)
33	10.04.2005	2004118667	Лекарственное средство для лечения вирусных кожных и опухолевых заболеваний	Medigene accienezellshadt (DE)
34	20.04.2005	2004106780	Способ и пластырь для профилактики и/или лечения дисфункции и/или нарушения роста ногтей (варианты)	Tromsdorf GmbH und Co. Kg (DE)
35	27.07.2003	2001127440	Чрескожная терапевтическая система, содержащая нейтрализованные склеивающие при надавливании клеящие вещества на основе акрилата	Lts Lomann therapie-systeme AG (DE)
36	20.05.2003	2001118049	Содержащие аскомицины композиции для местного применения	Novartis AG (CH)

Окончание таблицы 2

№	Дата	Код	Название	Заявитель
37	27.02.2011	2009131749	Многофазные фармацевтические композиции плохо растворимых в воде лекарственных соединений для уменьшения variability при приеме после еды/натошак и для улучшения пероральной биодоступности	Novawax Inc. (US)
38	10.01.2009	2342953	Трансмукозная система доставки лекарственных средств	Pharmaceutical productions, Inc. (US)
39	20.04.2015	2548763	Косметическое средство для кожи в виде эмульсии типа «вода в масле»	Schiseido company, Ltd. (JP)
40	20.10.1997	2093152	Антимикотическая фармацевтическая композиция (варианты)	Sanoz AG (CH)

В результате проведенного международного патентного поиска по таблеткам (препаратам для приема внутрь) противогрибкового действия, зарегистрированным с 2000-го по 2017 г., отобрано 19 патентов – распределение по странам следующее: Китай (6 патентов), США (4 патента), Япония (3 патента), Россия (2 патента), Корея (2 патента), Индия (1 патент), Новая Зеландия (1 патент) (рис. 2). При этом препаратов, содержащих активные вещества растительного происхождения, не найдено. Данные свидетельствуют о том, что Китай лидирует в разработке противогрибковых средств для приема внутрь.

В случае препаратов для наружного применения было отобрано 38 релевантных патентов 7 стран-заявителей. По этим данным был проведен анализ патентной ситуации, показавший следующие результаты: лидирует США (16 патентов), затем следуют Корея (8 патентов), Индия (3 патента), Китай (3 патента),

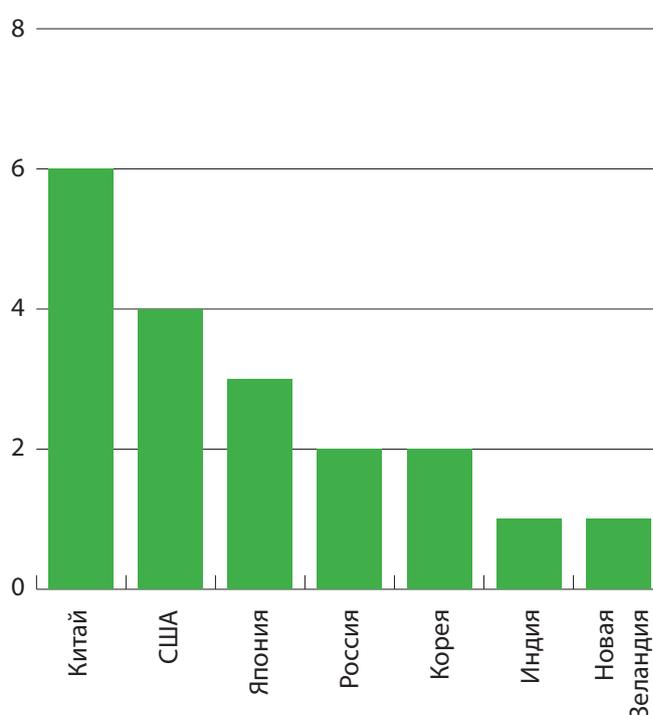


РИС. 2. Результат проведенного международного патентного поиска по таблеткам (препаратам для приема внутрь) противогрибкового действия

**ЗАЯВКИ (МЕЖДУНАРОДНЫЕ) НА ПАТЕНТЫ
ПО ТАБЛЕТКАМ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ**

№	Дата	Код	Название	Страна-заявитель
1	27.01.2014	UA104292 (C2)	Растительная композиция для приема внутрь против кандидоза полости рта	Индия
2	25.07.2012	CN102600310 (A)	Освежающая таблетка для полости рта и метод ее изготовления	Китай
3	14.05.2012	KR20120047619 (A)	Фармацевтическая композиция, содержащая пчелиный яд, для предотвращения и лечения грибковых поражений кожи и косметическая композиция	Корея
4	28.09.2011	CN102198111 (A)	Метод приготовления противогрибковых таблеток	Китай
5	16.04.2009	US2009098203 (A1)	Мукоадгезивный тетрациклиновый препарат	США
6	09.04.2009	US2009092568 (A1) US8318806 (B2)	Дезодорирующая композиция и метод ее производства	США
7	07.04.2005	US2005074494 (A1)	Препарат с мгновенным выделением итраконазола	США
8	12.02.2004	US2004029843 (A1)	Быстро дезинтригрирующаяся формула для предотвращений грибка	США
9	20.10.2003	RU2214237 (C1)	Противогрибковый препарат «Брамизил»	Россия
10	27.08.2000	RU2155038 (C1)	Фармацевтическая композиция противогрибкового действия и метод ее приготовления	Россия
11	27.08.2004	NZ530915 (A)	Твердая противогрибковая композиция для диспергирования воды	Новая Зеландия
12	09.01.2002	KR100321617 (B1)	Смесь противогрибковых агентов и органических кислот и фармацевтический продукт	Корея
13	28.09.2006	JP2006257068 (A)	Таблетки с высоким содержанием тербинафина и метод их производства	Япония
14	26.12.2000	JP2000355599 (A)	Новая противогрибковая субстанция	Япония
15	19.01.2011	JP4616426 (B2)	Формула раифампицина для приема внутрь	Япония

Окончание таблицы 3

№	Дата	Код	Название	Страна-заявитель
16	18.05.2005	CN1616081 (A) CN1277580 (C)	Применение противогрибкового дипептида в лечении грибковых заболеваний	Китай
17	19.01.2000	CN1241405 (A)	Пластинка для полости рта как сильное противобактериальное средство	Китай
18	11.02.2004	CN1473561 (A)	Быстро разрушающаяся таблетка для вагинального применения	Китай
19	13.02.2002	CN1335181 (A)	Противогрибковое средство и метод его применения	Китай

Чехия (2 патента), Россия (1 патент). Эти данные свидетельствуют о том, что США и Корея являются ведущими в разработке противогрибковых средств наружного применения, а также о том, что в мировой практике растительные препараты в данной области тоже редко

встречаются (см. табл. 3, 4, рис. 3). Анализ динамики патентования изобретений данного рода за период с 1995-го по 2017 г. показывает, что с 2010 г. активность изобретателей в области противогрибковых средств наружного применения значительно растет, особенно в США.

Таблица 4

ЗАЯВКИ (МЕЖДУНАРОДНЫЕ) НА ПАТЕНТЫ ПО ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

№	Дата	Код	Название	Страна-заявитель
1	12.06.2013	CN103142585 (A)	Противогрибковый крем	Китай
2	16.02.2012	US2012040927 (A1)	Медицинский противогрибковый и стероидный крем с биополимерами и процесс его производства	США
3	09.02.2012	US2012035144 (A1)	Медицинский крем с фузидиновой кислотой с применением натрия фузидата с биополимерами, кортикостероидами и противогрибковыми агентами и процесс его производства	США (13 патентов)
4	25.08.2011	US2011207768 (A1)	Фармацевтическая комбинация антибактериального и противогрибкового крема	США
5	10.03.2011	WO2011027247 (A1)	Противогрибковый крем с тербинофином гидрохлоридом	Индия

№	Дата	Код	Название	Страна-заявитель
6	25.08.2011	US2011207768 (A1)	Фармацевтическая комбинация противогрибкового и антибактериального крема	США
7	30.09.2010	WO2010109418 (A1)	Медицинский крем и процесс его производства	Индия
8	27.06.2003	RU2207124 (C1)	Крем «Брамизил» с противогрибковым эффектом	Россия
9	13.12.2006	CZ16944 (U1)	Гель или крем, содержащий коллоидное серебро и улучшающий регенерацию, обладающий противогрибковой и противовирусной активностью	Чехия
10	12.02.2015	WO2015021005 (A1)	Противогрибковая, антибактериальная композиция для предотвращения или лечения кожных заболеваний	США
11	25.12.2014	US2014377195 (A1)	Полимерная композиция натуральных действующих веществ в фармацевтической формуле	США
12	12.06.2013	CN103142585 (A)	Противогрибковый крем против акне	Китай
13	03.04.2013	KR20130033228 (A)	Композиция для лечения кожных заболеваний	Корея
14	17.10.2012	CN102735791 (A)	Качественный метод анализа противогрибкового крема	Китай
15	04.06.2012	KR20120056314 (A)	Противогрибковая композиция для наружного применения, содержащая соль тербинафина	Корея
16	14.05.2012	KR20120047619 (A)	Фармацевтическая композиция на основе пчелиного яда для предупреждения и лечения грибковых дерматитов	Корея
17	24.10.2011	MX2011007689 (A)	Дерматокосметический крем на основе натрия фузидата против грибковых заболеваний	Индия
18	25.08.2011	US2011207768 (A1)	Фармацевтическая комбинация для наружного применения	США
19	24.06.2010	KR20100069314 (A)	Композиция для наружного применения антибактериального и противогрибкового действия	Корея

Окончание таблицы 4

№	Дата	Код	Название	Страна-заявитель
20	01.07.2009	KR20090071529 (A)	Косметическая композиция, содержащая витамины К1 и К3 антигрибкового действия	Корея
21	27.06.2000	US6080744 (A)	Наружный противогрибковый крем	США
22	07.05.2008	KR20080039371 (A)	Антибактериальная и противогрибковая композиция, содержащая экстракт софоры алопекуроидов и dracoscephalum foetidum	Корея
23	24.01.2004	KR20040007044 (A)	Композиция для наружного применения, отбеливающая и обладающая противогрибковым действием	Корея
24	04.09.2002	KR20020069378 (A)	Противогрибковый препарат наружного применения	Корея
25	10.10.2001	JP2001278803 (A)	Новая противогрибковая композиция для лечения онихомикозов	Япония

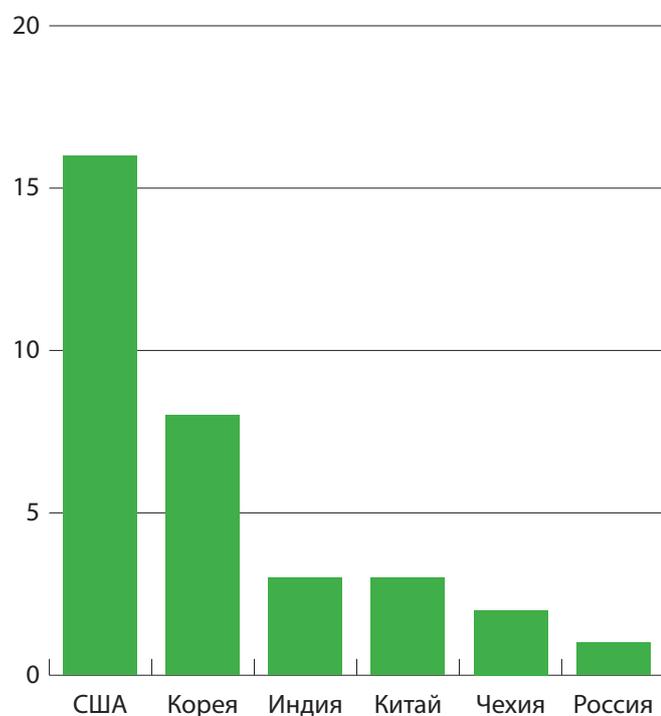


РИС. 3. Результат проведенного международного патентного поиска по противогрибковым препаратам для наружного применения

Далее на основе отобранных релевантных патентных документов были проанализированы тенденции развития в области препаратов для лечения грибковых инфекций.

На основании анализа данных отечественных и зарубежных патентов, касающихся создания противогрибковых препаратов, можно сделать вывод о том, что в настоящее время лекарственные препараты для наружного применения преобладают над препаратами для приема внутрь, что может объясняться достаточно высокой токсичностью противогрибковых веществ, а также тем, что грибок имеет свойство к локализации на определенном участке кожного покрова, что не требует применения препаратов резорбтивного действия.

Фармакотерапию пероральными лекарственными формами, в состав которых входят преимущественно субстанции синтетического происхождения, в основном назначают

при кандидозе различной локализации или в комплексном лечении наряду с наружными лекарственными формами. Кроме того, определяющими фармакологический эффект факторами являются вид лекарственной формы и состав вспомогательных веществ, обеспечивающий биодоступность лекарственного средства за счет введения в состав лекарственной формы современных пенетраторов для усиления проникновения субстанций. Разработки с использованием субстанций растительного происхождения в противогрибковых препаратах как у нас в стране, так и за рубежом практически не ведутся. В связи с этим поиск новых источников получения современных и безопасных лекарственных средств является

перспективным направлением фармацевтической науки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Скорняков Э.П., Горбунова М.Э. Проведение патентных исследований – необходимое условие обеспечения конкурентоспособности продукции: методическое пособие. – М.: ИНИЦ «ПАТЕНТ», 2012.
2. Электронный ресурс: www.fips.ru (дата последнего обращения: 01.06.17).
3. Электронный ресурс: www.worldwide.espacenet.com (дата последнего обращения: 01.06.17).

PATENT RESEARCH IN THE FIELD OF DEVELOPMENT OF MEDICINAL PREPARATIONS OF ANTIFUNGAL ACTION

S.P. Komkova, M.A. Javakhyan

Federal state budgetary scientific institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (VILAR), Moscow, Russia

Patent analysis was performed in order to show contemporary state of investigations in field of antifungal medicines with modern excipients. Was made evaluation of actuality exploration of antifungal drug with phytogetic active substance of plant origin.

Keywords: patent analysis, antifungal medicine

УДК 615.012:615.322:582.683.2

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧЕСНОЧНИЦЫ ЧЕРЕШКОВОЙ

В.Н. Бубенчикова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Курск, fg.ksmu@mail.ru

И.Н. Маравина, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Курск

Н.В. Попова, доктор фарм. наук, зав. кафедрой нутрициологии и фармацевтической броматологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, pharmsy1@rambler.ru

Представлены экспериментальные данные по разработке технологии производства жидкого экстракта травы чесночницы черешковой. Определены технологические свойства лекарственного растительного сырья, подобраны оптимальная степень измельчения сырья и концентрация экстрагента, рассчитаны все параметры и спрогнозирована эффективность процесса экстрагирования. Предложены два метода производства жидкого экстракта чесночницы черешковой травы.

Ключевые слова: чесночница черешковая, расчеты, процесс экстрагирования, жидкий экстракт

Исследования, направленные на разработку, стандартизацию и применение лекарственных средств растительного происхождения, по-прежнему являются актуальными. Фитопрепараты входят более чем в 85 фармакотерапевтических групп лекарственных препаратов и в большинстве своем не имеют равноценных синтетических заменителей. Вместе с тем даже при возможности синтеза таких соединений фитопрепараты обладают преимуществами благодаря наличию комплексов основных веществ с сопутствующими, усиливающими их биологическую активность.

Препараты из растительного сырья, как правило, менее аллергенны, чем синтетические лекарственные средства. Они обладают рядом неоспоримых достоинств: низкой токсичностью, легкой усвояемостью, возможностью длительного применения без риска возникновения побочных явлений, мягкостью и надежностью действия.

Несомненный интерес для российской медицины представляет такое растение, как чесночница черешковая. Чесночница черешковая (*Alliaria petiolata* Bieb.) семейства капустных (*Brassicaceae*) – двулетнее травянистое растение с чесночным запахом, широко распространенное в областях средней полосы России [1]. В исследованиях ряда зарубежных ученых установлено антиоксидантное действие чесночницы черешковой и рекомендовано использовать ее при некоторых онкологических заболеваниях [2,3].

Получение препаратов из лекарственного растительного сырья осуществляется с использованием методов экстрагирования. В настоящее время в медицинской практике используются различные фитопрепараты, среди которых экстракты занимают одно из ведущих мест. В связи с этим исследования, направленные на получение жидкого экстракта из сырья чесночницы черешковой с целью создания рекомендаций для дальнейшего

использования растения в медицинской практике, являются актуальными.

Целью настоящей работы явилось изучение методов экстрагирования травы чесночницы черешковой с целью разработки технологии получения жидкого экстракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были использованы образцы чесночницы черешковой травы, собранные в фазу цветения растения в Курской области в 2015 г. Сушку сырья осуществляли воздушно-теневым способом.

При выборе методик экстрагирования были использованы методы перколяции и реперколяции [4,5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Товароведческие и технологические свойства сырья оказывают большое влияние на эффективность процесса экстрагирования. Определение данных показателей лежит в основе выбора оптимального способа получения жидкого экстракта с максимальной степенью истощения сырья и в итоге получения готового продукта высокого качества.

При определении технологических показателей лекарственного растительного сырья чесночницы черешковой исследовали оптимальную степень измельчения сырья, проводили выбор экстрагента, рассчитывали коэффициенты спиртопоглощения, образования внутреннего сока, увеличения объема при растворении экстрактивных веществ.

Большую роль в процессе экстрагирования играет степень измельчения растительного сырья. Уменьшение размера частиц приводит к увеличению их поверхности, вследствие чего ускоряется процесс экстрагирования и увеличивается выход действующих веществ. Однако

сильно измельчать сырье нецелесообразно, так как увеличивается число разрушенных клеток, из которых наблюдается большой выход балластных веществ, что впоследствии приводит к осложнению процесса очистки извлечения и в конечном итоге – к снижению качества готового продукта [6]. Поэтому в эксперименте использовали сырье со степенью измельчения 1, 2, 3 и 5 мм.

Одновременно с изучением степени измельчения сырья проводили выбор оптимальной концентрации экстрагента, в качестве которого использовали спирт этиловый в концентрациях 30%, 50%, 70% и 96%.

Процесс экстрагирования осуществляли следующим образом: около 10,0 г воздушно-сухого сырья с различной степенью измельчения помещали в цилиндр, заливали 30 мл экстрагента, герметично закрывали. Оставляли настаиваться при периодическом перемешивании на 7 суток, после отстаивания извлечение полностью сливали, фильтровали и оценивали его качество по содержанию экстрактивных веществ [7].

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что максимальный выход экстрактивных веществ наблюдается из сырья со степенью измельчения 1 мм при экстрагировании его 70% спиртом этиловым.

Определение коэффициентов спиртопоглощения (K_p), образования внутреннего сока (K) и увеличения объема при растворении экстрактивных веществ (Z) необходимо для расчета количества используемого экстрагента, для прогнозирования степени истощения сырья при получении жидкого экстракта [8]. Данные коэффициенты определяли по методике, разработанной Ю.Г. Пшуковым. Для этого брали около 100 г сырья (с известным содержанием влаги и экстрактивных веществ, измельченного до 1 мм, помещали в предварительно взвешенный с пробкой и кранами диффузор с уложенным на дно

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ СЫРЬЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЭКСТРАГЕНТА НА ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧЕСНОЧНИЦЫ ЧЕРЕШКОВОЙ ТРАВЫ

Степень измельчения сырья, мм	Концентрация спирта этилового, %			
	30	50	70	96
	Содержание экстрактивных веществ, %			
1	21,87±0,67	22,38±3,81	25,87±2,59	11,47±0,43
2	20,56±0,43	20,53±0,43	22,91±3,83	22,99±4,10
3	16,72±0,34	18,38±0,88	18,74±1,01	7,02±0,25
5	12,27±0,42	20,24±0,75	14,86±0,25	8,00±0,25

небольшим ватным тампоном, сверху на сырье клали уплотняющую решетку, закрывали диффузор и взвешивали. При закрытом кране в диффузор заливали экстрагент до образования слоя жидкости над поверхностью сырья высотой около 50 мм. Диффузор закрывали пробкой, сырье прижимали решеткой, взвешивали.

Сырье настаивали 72 часа, перемешивали жидкую фазу не менее 6 раз в сутки путем опрокидывания диффузора вверх дном. Затем открывали спускной кран и извлечение собирали в предварительно взвешенную колбу. Массу и объем слитого извлечения фиксировали. Плотность профильтрованного извлечения устанавливали в пикнометре емкостью около 25 мл, при этом отдельно фиксировали массу извлечения в пикнометре и его объем. Содержимое пикнометра количественно переносили в бюкс, пикнометр промывали трижды небольшими порциями соответствующего экстрагента и присоединяли смыв к содержимому бюкса. Извлечение в бюксе выпаривали на кипящей водяной бане досуха и высушивали при температуре 100°C до постоянного веса, бюкс охлаждали 30 мин. в эксикаторе и взвешивали [9]. По результатам анализа проводили вычисление K_p , K и Z .

Коэффициент спиртопоглощения рассчитывали по следующей формуле:

$$K_n = \frac{V - a}{G} = \frac{40,75 - 20}{10,065} = 2,06,$$

где

K_n – коэффициент спиртопоглощения, V – объем экстрагента, залитый в диффузор с зеркалом 30 мм, мл; a – объем собранного извлечения, мл; G – масса сырья.

Коэффициент образования внутреннего сока рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{100(f - d) + G(X + b)}{100\rho G} = \frac{100(36,08 - 18,15) + 10,065(15,47 + 6,8)}{100 \cdot 0,9075 \cdot 10,065} = 2,21 \text{ г/см}^3,$$

где

f – масса экстрагента, залитого в диффузор с зеркалом 30 мм, г; d – масса извлечения, собранного, г; G – масса сырья, г; X – количество экстрактивных веществ, %; b – влажность сырья, %; ρ – плотность извлечения.

Для расчета **коэффициента увеличения объема при растворении экстрактивных веществ** использовали формулу:

$$Z = \frac{V \cdot \rho + b - C}{b \cdot \rho} = \frac{25 \cdot 0,8858 + 1,329 - 22368}{1,329 \cdot 0,8858} = 0,672 \text{ см}^3/\text{г},$$

где

V – объем извлечения, мл; ρ – плотность растворителя; b – масса сухого остатка, г; C – масса извлечения, г.

При определении K_n , K и Z проводили серию из пяти опытов. Масса лекарственного растительного сырья в каждом опыте составила около 50,0 г (точная навеска). В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%.

Средние результаты промежуточных исследований и расчетов представлены в табл. 2.

Таким образом, определены коэффициенты: спиртопоглощения, который составил 2,060; образования внутреннего сока – 2,210 г/см³; увеличения объема при растворении экстрактивных веществ – 0,672 см³/г.

Следующим этапом исследований было прогнозирование эффективности процесса экстрагирования при производстве жидкого экстракта чесночницы черешковой травы. В ходе нашего исследования были использованы методы реперколяции и перколяции. При этом были определены коэффициенты: съема готовой продукции и распределения веществ между твердой и жидкой фазами.

При изготовлении жидких экстрактов обычно из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают одну объемную часть экстракта. Это означает, что экстрагирование сырья следует проводить при коэффициенте съема готовой продукции, равном 1 см³/г. Учитывая это, был рассчитан коэффициент съема готовой продукции

для процесса экстрагирования чесночницы черешковой травы. Для чего брали около 10,0 г сырья с известным содержанием влаги и экстрактивных веществ, измельченного до 1 мм, помещали в предварительно взвешенный с пробкой и кранами диффузор с уложенным на дно небольшим ватным тампоном, сверху на сырье клали уплотняющую решетку. Экстрагент подавали снизу до образования свободного слоя жидкости над поверхностью сырья 30 мм. Фиксировали уровень экстрагента. Диффузор закрывали пробкой и настаивали до прекращения уменьшения уровня экстрагента над слоем сырья. Затем открывали спускной кран, и извлечение собирали в два приема: 1-й – до совмещения уровня экстрагента с сырьем; 2-й – сливали полностью [7]. Проводили расчеты.

Коэффициент съема готовой продукции рассчитывали по следующей формуле:

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ СПИРТОПОГЛОЩЕНИЯ (K_n), ОБРАЗОВАНИЯ ВНУТРЕННЕГО СОКА (K) И УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ПРИ РАСТВОРЕНИИ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (Z)

Параметры		Значение параметра
Обозначения	Размерность	
V_1	см ³	25,000
C	Г	22,680
ρ_u	г/см ³	0,908
D	Г	18,150
A	см ³	20,000
ρ_p	г/см ³	0,886
B	Г	6,800
K_n	см ³ /г	2,060
K	см ³ /г	2,210
Z	см ³ /г	0,672

$$y = \frac{a}{G} = \frac{8,1}{10,065} = 0,81,$$

где
 y – коэффициент распределения веществ;;
 a – объем, слитый с сырья после совмещения
 уровня, мл; G – масса сырья, г.

Используя коэффициенты съема готовой
 продукции и образования внутреннего сока,
 рассчитывали **коэффициент распределе-**
ния веществ между твердой и жидкой фа-
зами.

$$\eta = \frac{y}{K_n} = \frac{0,81}{2,06} = 0,39,$$

где
 η – коэффициент распределения веществ;
 y – коэффициент съема готовой продукции;
 K_n – коэффициент поглощения сырья.

Данный коэффициент позволил провести
 расчет эффективности процесса экстрагиро-
 вания травы чесночницы черешковой мето-
 дом реперколяции с незаконченным циклом
 и числом диффузоров в батарее от 3 до 5. Сте-
 пень истощения сырья в зависимости от коли-
 чества используемых экстракторов (n) при ко-
 эффициенте распределения веществ 0,39
 рассчитывали по формуле [5,8]:

$$S = 54,425\eta - 2,496 + \frac{\eta \cdot I_{gn}}{0,0071 - 0,001375 \cdot \eta + 0,017021 \cdot \eta^2},$$

где
 S – степень истощения сырья (при интерва-
 ле значений η от 0,3333 до 1,0).

$$S_3 = 54,425 \cdot 0,39 - 2,496 + \frac{0,48 \cdot I_3}{0,0071 - 0,001375 \cdot 0,39 + 0,017021 \cdot (0,39)^2} = 65,53\%$$

$$S_4 = 54,425 \cdot 0,39 - 2,496 + \frac{0,39 \cdot I_4}{0,0071 - 0,001375 \cdot 0,39 + 0,017021 \cdot (0,39)^2} = 77,80 \%$$

$$S_5 = 54,425 \cdot 0,39 - 2,496 + \frac{0,39 \cdot I_5}{0,0071 - 0,001375 \cdot 0,39 + 0,017021 \cdot (0,39)^2} = 87,37 \%$$

Результаты расчетов представлены
 в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что с увеличением
 числа диффузоров выход экстрактивных ве-
 ществ из сырья возрастает.

С учетом всех вышеизученных технологи-
 ческих показателей сырья и прогнозирова-
 ния процесса экстрагирования был получен
 жидкий экстракт чесночницы черешковой
 травы методом реперколяции с законченным
 циклом и делением сырья на равные части.

Таблица 3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ТРАВЫ ЧЕСНОЧНИЦЫ ЧЕРЕШКОВОЙ
 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ДИФFUЗОРОВ**

Коэффициент съема готовой продукции, y (см ³ /г)	Коэффициент распределения веществ, η	Степень истощения сырья при использовании диффузоров, %		
		3	4	5
0,81	0,39	65,53	77,80	87,37

Для проведения реперколяции сырье делили на 5 равных частей и загружали в 5 перколяторов. В пусковой период ежедневно загружали по одному перколятору. Сырье делили на равные части по 10,0 г. Первую порцию намачивали равным по отношению к сырью объемом экстрагента (спирт этиловый 70%). Набухшее сырье загружали в головной перколятор, заливали двойным объемом экстрагента и оставляли на сутки. На следующий день из I перколятора собирали два отпуска: один – для намачивания порции сырья для II перколятора, второй – для настаивания сырья. В I перколятор подавали чистый экстрагент. На третий день из II перколятора собирали два отпуска для работы с третьей порцией сырья, предназначенной для загрузки в III перколятор. Из I перколятора отпуска подавали во II перколятор, а из него в III и т.д. После настаивания сырья в V перколяторе (шестые сутки) начинался рабочий период с получением первой порции готового продукта в объеме, равном массе загруженного сырья в перколяторе. Во II перколятор переводили весь отпуск из I перколятора, который разгружали. II перколятор становился головным, куда подавали чистый экстрагент. Новую порцию сырья загружали в I перколятор, который становился хвостовым, и через сутки из него получали вторую порцию готового продукта. Таким образом, каждый день получали слив готового продукта из хвостового перколятора со свежезагруженным сырьем.

Готовый продукт отстаивали в течение 3-х суток при температуре не выше 10°C, фильтровали и определяли содержание экстрактивных веществ [4,5].

Выход экстрактивных веществ в жидком экстракте составил не менее 85,35%, что практически совпадает с теоретическими расчетами и соответствует содержанию экстрактивных веществ в жидком экстракте $29,71 \pm 0,60\%$.

Метод перколяции включал стадии набухания в течение 4 часов, мацерационной паузы 24 часа и собственно перколяции. Для этого 20 г измельченного сырья замачивали в 20 мл экстрагента в течение 4 часов, затем загружали в перколятор, заливали 40 мл экстрагента «до зеркала» и настаивали в течение 24 часов. Перколяцию проводили со скоростью 1/24 рабочего объема перколятора оставшимся экстрагентом (120 мл). При этом извлечение собирали в два этапа: первую вытяжку в количестве 18 мл оставляли как готовый продукт, вторую (слабое извлечение) – упаривали до 2 мл. Оба извлечения объединяли, отстаивали 3 суток при температуре не выше 10°C, фильтровали и анализировали [4,6].

Выход экстрактивных веществ в жидком экстракте, полученном методом перколяции, составил не менее 81%, что соответствует содержанию экстрактивных веществ в жидком экстракте $28,31 \pm 0,36\%$.

Если рассмотреть изученные методы получения жидкого экстракта чесночницы черешковой травы (1:1) в сравнительном аспекте, то следует отметить, что оба метода (реперколяция в батарее из пяти экстракторов и перколяция) позволяют достичь высокого выхода экстрактивных веществ в готовом продукте.

ВЫВОДЫ

При производстве жидкого экстракта чесночницы черешковой травы (1:1) возможно использование двух методов экстрагирования, выбор которых зависит от условий и возможностей производства, а также сырьевой базы. В условиях малых производств оптимальным является такой метод экстрагирования, как перколяция. В условиях крупного производства и достаточно большой сырьевой базы перспективным способом экстрагирования можно считать реперколяцию с незаконченным циклом в батарее из пяти экстракторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. – М.: Товарищество научных изданий КМК, – 2006. – 600 с.
2. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность: в 4 т. – СПб.: Товарищество научных изданий КМК, – 2011. – Т. 4. – 630 с.
3. Haribal M. A cyanallyl glucoside from *Alliaria petiolata*, as a feeding deterrent for larvae of *Pieris napi oleracea* / M. Haribal, Zh. Yang, A.B. Attygalle, J.A. Renwick, J. Meinwald // *J. Nat Prod.* – 2001. – Vol. 64. – №64. – P. 440–443.
4. Дубашинская Н.В. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация / Н.В. Дубашинская, О.М. Химова, О.М. Шимко // *Вестник фармации.* – 2007. – №2 (36). – С. 70–79.
5. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация: монография / под ред. В.П. Багировой, В.А. Северцова. – СПб.: СпецЛит; Межрегион. фонд «Адаптация», – 2001. – 223 с.
6. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учеб. пособие для вузов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – М.: ГЭОТАР-мед, – 2004. – 560 с.
7. Шестаков Г.Н. Фитохимическое изучение клевера посевного и создание на его основе лекарственных препаратов: дисс... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Шестаков Геннадий Николаевич. – Пятигорск, 2002.
8. Пшуков Ю.Г. Инженерные методы расчета промышленных способов экстрагирования / Ю.Г. Пшуков. – Пятигорск, – 1996. – 30 с.
9. Пшуков Ю.Г. Методика одновременного определения коэффициентов поглощения, образования внутреннего сока и увеличения объема при растворении экстрактивных веществ / Ю.Г. Пшуков // *Фармация,* – 1990. – №4. – С. 24–28.
10. Федосеева Л.М. Расчет эффективности процесса экстракции бурых листьев бада-на толстолистного / Л.М. Федосеева // *Химия растительного сырья,* – 2000. – №1. – С. 117–119.

DEVELOPMENT OF FLUID EXTRACT TECHNOLOGY OF (*ALLIARIA PETIOLATA*) HERBS

V.N. Bubenchikova¹, I.N. Maravina¹, N.V. Popova²

¹ *Kursk State Medical University, Kursk, Russia*

² *National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine*

*Experimental data on the development of technology for production of fluid extract from the herbs of *Alliaria petiolata* is presented. The technological properties of medicinal vegetable raw materials are determined; the optimum degree of raw material grinding and concentration of the alcoholic solvent are defined, all the parameters are calculated and the efficiency of the extraction process is predicted. Two methods of producing the fluid extract of *Alliaria petiolata* herbs are proposed.*

Keywords: *Alliaria petiolata*, calculations, extraction process, fluid extract

УДК 615.322:582.675.1

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ТРАВЫ КАЛУЖНИЦЫ БОЛОТНОЙ (CALTHA PALUSTRIS L.)

А.М. Мартынов, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ИГМАПО – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Иркутск, martinov_irk@mail.ru

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

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, профессор, гл. научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, dvnslava@rambler.ru

Е.В. Чупарина, канд. хим. наук, ст. научный сотрудник, Институт геохимии им. А.П. Виноградова, Сибирское отделение Российской академии наук, г. Иркутск, e-mail: Ichup@igc.irk.ru

Изучены фенольные соединения и элементный состав травы калужницы болотной – *Caltha palustris* L. В траве калужницы болотной идентифицировано 16 соединений фенольной структуры: фенольные кислоты – кофейная, хлорогеновая, галловая, цикориевая, изохлорогеновая, феруловая и о-кумаровая; флавоноиды – апигенин, апигенин-3-гликозид, лютеолин-7-гликозид, кемпферол, рутин; а также катехин, эпикатехин, эпигаллокатехин галлат и кумарин. Преобладающими среди фенольных кислот являются цикориевая и галловая кислоты, а из флавоноидов доминирует апигенин. Методом рентгенофлуоресцентного анализа определено содержание 22 элементов: Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr, Ba и Pb.

Ключевые слова: *Caltha palustris* L., фенольные соединения, ВЭЖХ, рентгенофлуоресцентный анализ

Лекарственные растения, применяемые в народной и традиционной медицине, служат источником получения биологически

активных веществ, которые позволяют разработать современные эффективные лечебные средства на их основе. Во флоре Сибири широко представлена калужница болотная – *Caltha palustris* L. сем. лютиковые (Ranunculaceae) [1]. Одним из представителей лекарственных растений, применяемых в различных традиционных системах в виде настоев и чаев, является калужница болотная. Как известно, после изучения химического состава, фармакологических свойств и других исследований такие растения вводились в реестр средств, разрешенных к применению в медицинской практике.

Растение издавна используется при простудных заболеваниях, ревматизме в виде ванн, а также при нейродермитах и экземе [2,3]. Водные извлечения применяются внутрь с соблюдением дозировки. Калужницу болотную применяют в народной медицине в качестве болеутоляющего, противовоспалительного, противосудорожного, мочегонного и противоопухолевого средства, в гомеопатической практике – при кашле и бронхите. В тибетской медицине используют при асците.

Известно, что растение содержит алкалоиды и другие азотистые соединения – холин; витамин С, каротин, флавоноиды. В корневищах и корнях обнаружены тритерпеновые сапонины, алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, гамма-лактоны (анемонин, протоанемонин) [4,5].

В целом химический состав растения изучен недостаточно, в том числе фенольных соединений. В этой связи в задачу исследования входило исследовать фенольный состав травы калужницы болотной.

Цель работы: изучение фенольных соединений и элементного состава калужницы болотной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использована трава калужницы болотной, заготовленная в период цветения в Иркутском сельском районе Иркутской области в 2016 г.

Качественными реакциями в растительном объекте обнаружены флавоноиды и фенольные кислоты. Состав этой группы соединений изучался с использованием химических и физико-химических методов (БХ, ТСХ, ВЭЖХ и УФ-спектроскопия) [6].

В дальнейшем исследование состава БАВ калужницы проводили методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы GILSON, модель 305 (Франция), инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 (США), с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Мультихром» для Windows. неподвижной фазой служила металлическая колонка 4,6x250 мм KROMASIL C18, размер частиц – 5 микрон. В качестве подвижной фазы использована система «ацетонитрил – вода – кислота фосфорная концентрированная» в соотношении 20:80:0,05. Анализ проводили при комнатной температуре со скоростью

подачи элюента 0,5 мл/мин. Продолжительность анализа составляла 30 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора GILSON UV/VIS, модель 151, при длине волны 254 нм.

Для исследования воздушно-сухое сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. В колбу объемом 250 мл помещали 5,0 г сырья, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. Полученное извлечение охлаждали, фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Объем извлечения доводили до метки 70% спиртом этиловым, перемешивали и фильтровали (исследуемый раствор).

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в 70% спирте этиловом: рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-гликозида, гиперозида, геспередина, апигенина, апигенин-3-гликозида, кемпферола, дигидрокверцетина; фенольных кислот: галловой, кофейной, хлорогеновой, изохлорогеновой, о-кумаровой, феруловой, цикориевой; кумаринов: умбеллиферона, дигидрокумарина, скополетина, эскулетина, кумарина, дикумарина; катехина, эпикатехина, эпигаллокатехин галлата.

Исследуемый раствор и растворы сравнения вводили по 20 мкл в хроматограф и хроматографировали в вышеприведенных условиях.

Элементный состав травы калужницы определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА), который является экспрессным и многоэлементным аналитическим методом. К достоинствам РФА относится недеструктивная пробоподготовка, исключая химическое или температурное воздействие на пробу. При механической обработке (измельчение, прессование) сохраняется исходное состояние

материала без потерь элементов при кислотном вскрытии и отсутствует загрязнение образца реактивами [7,8].

В соответствии с методикой РФА [8] были приготовлены таблетки-излучатели. Поступающий на анализ материал растительного образца вначале измельчали в агатовой ступке до размера частиц менее 100 мкм. Далее брали навеску 0,5 г и прессовали излучатель на подложке из борной кислоты при усилии 18 тонн. Стандартные образцы, используемые для построения градуировочной зависимости и контроля правильности, готовились к РФА таким же способом.

Аналитические линии элементов Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr Ba и Pb измеряли на рентгеновском спектрометре S4 Pioneer (Bruker, Германия).

Рентгеновская трубка с Rh-анодом работала в режимах: при возбуждении элементов от Na до K напряжение составляло 30 кВ, сила тока – 60 мА; для элементов Ti, Ba и Cr – 40 кВ и 50 мА соответственно, и интенсивности линий остальных элементов измеряли при 50 кВ и 40 мА. Для отбора флуоресцентного излучения линий Na K α и Mg K α применили кристалл-анализатор OVO-55. Излучения линий элементов Al, Si, P, S выделяли кристаллом PET и при измерении остальных линий использовали LiF 200. Интенсивности излучения K α -линий элементов от Na до Ti и Ba L α -линии регистрировали проточным пропорциональным счетчиком; элементов от Cr до Pb – сцинтилляционным детектором. Время измерения составило 30–60 с, в зависимости от элемента. Градуировочная

Таблица 1

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАЛУЖНИЦЫ БОЛОТНОЙ

№	Время, мин.	Высота, mV	Площадь, mV · сек.	Концентрация в смеси, %	Название соединения
1	4,531	126,38	2101,87	6,94	Кофейная кислота
2	4,844	97,13	962,50	3,18	Хлорогеновая кислота
3	5,26	242,16	3031,85	10,01	Галловая кислота
4	6,83	201,36	3363,69	11,10	Цикориевая кислота
5	7,435	79,39	1019,83	3,37	Катехин
6	7,698	26,53	305,35	1,01	Эпикатехин
7	8,45	147,61	2151,89	7,10	ЭГКГ
8	9,247	20,09	264,22	0,87	Изохлорогеновая кислота
9	10,2	92,19	1423,50	4,70	Феруловая кислота
10	12,13	55,93	947,47	3,13	Кумарин
11	12,45	19,19	308,37	1,02	Лютеолин-7-гликозид
12	15,67	231,90	6017,96	19,86	Апигенин
13	17,4	5,11	93,95	0,31	Апигенин-3-гликозид
14	18,49	3,76	77,83	0,26	о-кумаровая кислота
15	21,23	2,14	49,35	0,16	Рутин
16	29,0	1,40	50,62	0,17	Кемпферол

зависимость строилась по образцам сравнения: зерен пшеницы СБМП-02 (ГСО 3171-85), клубней картофеля СМК-02 (ГСО 3169-85), листа березы ЛБ-1 (ГСО 8923-2007), луговой травосмеси Тр-1 (ГСО 8922-2007), элодеи канадской ЕК-1 (ГСО 8921-2007), а также веток и листьев тополя (GBW 07603, GBW 07604), листьев чая (GBW 07605).

Пределы обнаружения рассчитывались по 3 σ -критерию с учетом погрешности измерения фона рядом с линией [9]. Их значения составили, %: Na (0,003), Mg (0,001), Al (0,002), Si (0,003), P (0,002), S (0,002), K (0,002), Cl (0,004), Ca (0,001), Ti (0,0004), Cr (0,0003), Mn (0,0005), Fe (0,001), Ni (0,0002), Cu (0,0002), Zn (0,0003), Br (0,0003), Rb (0,0003), Sr (0,0003), Ba (0,0004), Zr (0,0002) и Pb (0,0003). Правильность методики контролировали с помощью стандартных

образцов (СО): китайского СО веток кустарника (GBW 07602) и ГСО злаковой травосмеси СБМТ-02 (ГСО 3170-85).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных исследований в траве *Caltha palustris* идентифицировано 16 соединений фенольной структуры: фенольные кислоты – кофейная, хлорогеновая, галловая, цикориевая, изохлорогеновая, феруловая и о-кумаровая; флавоноиды – апигенин, апигенин-3-гликозид, лютеолин-7-гликозид, кемпферол, рутин; а также катехин, эпикатехин, эпигаллокатехин галлат и кумарин. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1 и на рис. 1.

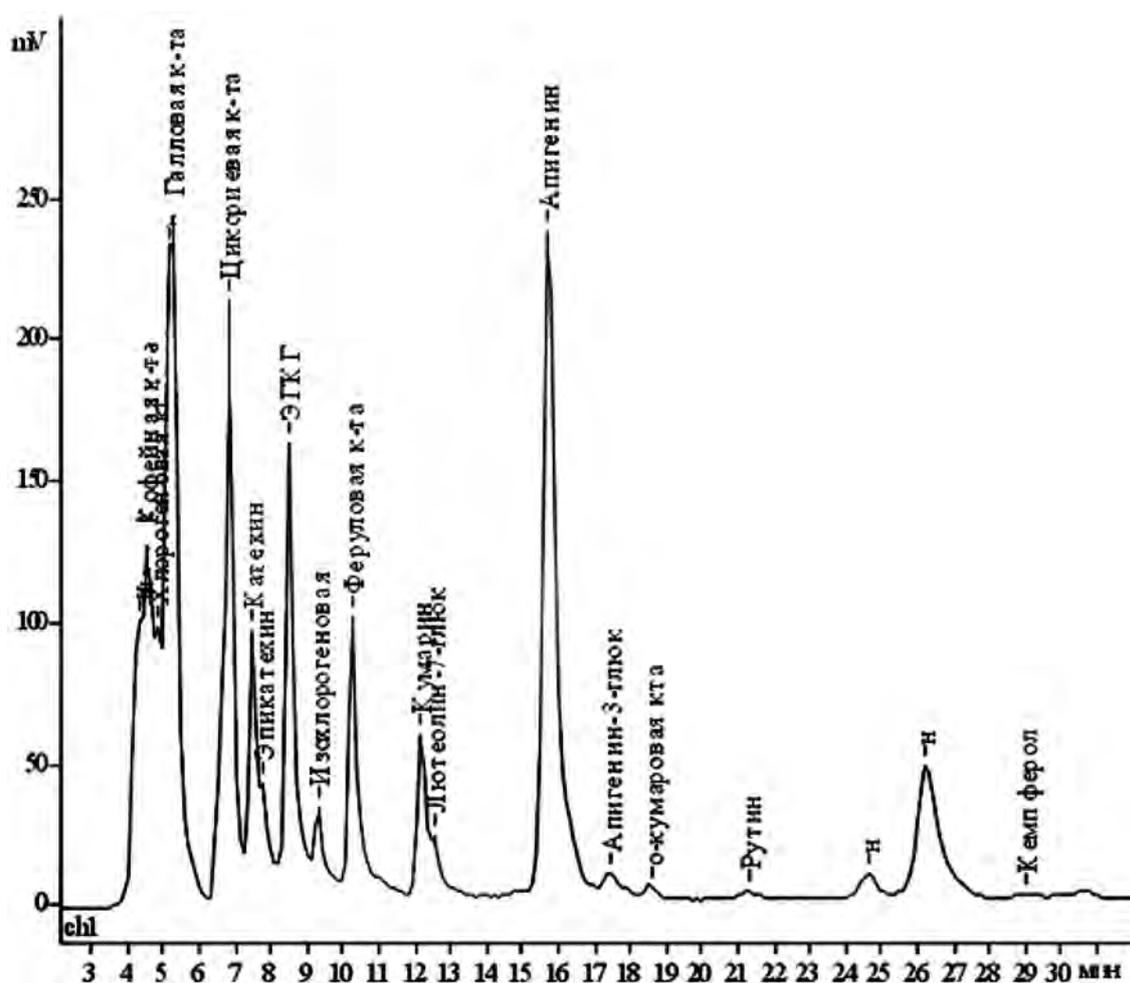


РИС. 1. ВЭЖХ хроматограмма водно-спиртового извлечения из травы калужницы болотной

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КАЛУЖНИЦЫ БОЛОТНОЙ

Элемент	Содержание, %	Элемент	Содержание, мкг/г
Натрий (Na)	0,0132±0,0018	Титан (Ti)	8,4±2,4
Магний (Mg)	0,376±0,003	Хром (Cr)	<2
Алюминий (Al)	0,0148±0,0015	Никель (Ni)	2,7±0,7
Кремний (Si)	0,085±0,006	Медь (Cu)	10,5±2,4
Фосфор (P)	0,508±0,008	Цинк (Zn)	44,5±4,2
Сера (S)	0,473±0,003	Бром (Br)	8,5±3,2
Хлор (Cl)	1,540±0,030	Рубидий (Rb)	87,3±4,2
Калий (K)	4,092±0,063	Стронций (Sr)	103,1±10,8
Кальций (Ca)	0,848±0,018	Цирконий (Zr)	1,4±0,7
Марганец (Mn)	0,0030±0,0006	Барий (Ba)	5,1±3,7
Железо (Fe)	0,0189±0,0010	Свинец (Pb)	<3

Методом внутренней нормализации установлено, что преобладающими среди группы фенольных кислот является цикориевая и галловая кислоты, а из флавоноидов доминируют апигенин, в значительном количестве накапливается эпигаллокатехин галлат.

Апигенин снижает тревожность, при более высоких дозах производит седативный эффект, также является мощным соединением в борьбе против рака. Эпигаллокатехин галлат, эпикатехин и другие природные соединения оказывают антиоксидантное действие, снижая содержание свободных радикалов в организме.

Методом рентгенофлуоресцентного анализа в изучаемом объекте установлено содержание 22 элементов. Результаты определений приведены в табл. 2.

В испытуемых образцах обнаружено значительное содержание калия, кальция, фосфора, магния, относящихся к жизненно важным элементам. Калий обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой и нервной системы, кальций участвует в формировании костной ткани, в процессах свертывания крови, при сокращении скелетных

и гладких мышц, передаче нервных импульсов. Фосфор входит в состав аденозинтрифосфорной кислоты и является составной частью фосфолипидов, которые играют важную роль в организме человека, выступая главным структурным компонентом клеточных мембран. Магний является кофактором многих ферментных реакций, принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения.

Исследуемый объект представляет интерес для углубленного изучения его фармакологических свойств с целью создания новых лекарственных растительных средств поливалентного действия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Флора Сибири. *Salicaceae-Amaranthaceae* / Сост. М. Н. Ломоносова, Н. М. Большаков, И. М. Красноборов и др. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1992. – Т. 5. – 312 с.
2. Мазнев Н. И. *Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия.* – М.: Эксмо, 2012. – 608 с.

3. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений. Пер. с нем. – М.: Мир, 1998. – 467 с.
4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование. Семейства Magnoliaceae-Limnaceae. – Л.: Наука, 1984. – С. 55–57.
5. Телятьев В. В. Целебные клады. – Иркутск, Восточно-Сибирское книжное издательство, 1991. – 400 с.
6. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е. Е. Сироткиной. – Томск: ТГУ, 1987. – 184 с.
7. Ревенко А. Г. Рентгенофлуоресцентный анализ природных материалов. – Новосибирск: Наука, 1994. – 264 с.
8. Chuparina E. V., Martynov A. M. Application of Nondestructive X-Ray Fluorescence Analysis to Determine the Element Composition of Medicinal Plants // J. of Analytical Chemistry. – 2011. – Vol. 66, – №4. – P. 389–395.
9. Смагунова А. Н., Карпукова О. М. Методы математической статистики в аналитической химии. – Иркутск, изд. ГОУ ВПО «Иркутский государственный университет», 2008. – 339 с.

STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF MARSH MARIGOLD GRASS (*CALTHA PALUSTRIS* L.)

A.M. Martynov¹, V.N. Dul², T.D. Dargaeva², Ye.V. Chuparina³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

³ Vinogradov Institute of Geochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

*Phenol compounds and the element composition of the marsh marigold grass (*Caltha palustris* L.) were studied. Sixteen phenol-structure compounds were identified in the grass of *Caltha palustris* L., such as phenol acids: coffee, chlorogenic, gallic, chicory, isochlorogenic, ferulic and o-coumaric acid as well as flavonoids: apigenin, apigenin-3-glucoside, luteolin-7-glucoside, kaempferol, rutin and catechin, epicatechin, epigallocatechin gallate and coumarin. The chicory and gallic acids are dominant among phenol acids. Apigenin is predominant in flavonoids. The contents of 22 elements Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr, Ba and Pb were determined by x-ray fluorescence method.*

Keywords: *Caltha palustris* L., phenolic compounds, HPLC, x-ray fluorescence analysis

УДК 616-005:616-08-035

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ О ПРЕДПОЧТЕНИЯХ ВРАЧЕЙ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАГНОЗОМ «ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»

О.В. Матвиевская, канд. мед. наук, врач-психотерапевт высшей категории, Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека», г. Москва, multis1973@mail.ru

Статья содержит сводные эпидемиологические данные, полученные в результате открытой неинтервенционной наблюдательной программы для оценки предпочтений врачей при назначении терапии пациентам с диагнозом: «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения» (ХНМК). Были изучены и оценены критерии предпочтений врача и пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК.

Ключевые слова: вазобрал, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, предпочтения врачей, предпочтения пациентов

Разработка патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний головного мозга по-прежнему остается одним из актуальнейших направлений современной неврологии. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в России, их последствия носят не только медицинский, но и медико-социальный

экономический характер [1]. Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в различных регионах мира колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год [2]. Социально значимыми являются и последствия инсультов: развитие стойкой инвалидности с потерей трудоспособности, повторных нарушений мозгового кровообращения, сосудистой деменции [3]. До 80% выживших после ОНМК остаются инвалидами [4]. Значительные сложности вызывает выбор адекватной терапевтической тактики, с одной стороны, позволяющей снизить риск развития эпизодов острой церебральной ишемии и в первую очередь ишемического инсульта, а с другой – замедлить прогрессирование хронического сосудистого поражения головного мозга и улучшить качество жизни пациентов [5]. В последнее время в профилактике инсульта нашли широкое применение препараты, обладающие нейротрофическими свойствами, улучшающие нейропластичность и метаболические процессы в нервной системе, а также препараты комбинированного действия, нормализующие микроциркуляцию: вазобрал, мексидол, танакан и другие. Так, вазобрал оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС, обладает нейропротективным, антигипоксическим и вазоактивным действием. При применении препарата уменьшается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, улучшается кровообращение

и процессы метаболизма в головном мозге, повышается устойчивость тканей мозга к гипоксии. Отечественными и зарубежными исследователями накоплен определенный опыт использования препарата вазобрал в терапии различных неврологических заболеваний [6,7].

Целью исследования было собрать и оценить эпидемиологические данные о предпочтениях врачей при назначении лекарственной терапии пациентам с диагнозом «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательной программе по оценке эпидемиологических данных о предпочтениях врачей при назначении терапии пациентам с диагнозом «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения» приняли участие 300 врачей из 26 регионов Российской Федерации и 15650 пациентов, страдающих ХНМК, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения. Общая продолжительность исследования составила 3 месяца.

В качестве критериев оценки предпочтений пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК использовались такие показатели, как: удовлетворенность проводимым лечением, удобство применения препарата, оценка его доступной стоимости и наличия в аптеках. В качестве критериев предпочтений врача при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК использовались такие показатели, как: общая терапевтическая эффективность препарата, быстрота наступления эффекта, переносимость, приверженность, влияние на выбор препарата указания о включении его в стандарты лечения, а также качественная оценка активностей, проводимых компанией-производителем.

В качестве сравнения использовались лекарственные препараты для лечения ХНМК:

вазобрал, мексидол, танакан. Если сопутствующая патология не являлась критерием исключения, а используемые лекарственные препараты разрешались к приему одновременно с вазобралом, при этом лечение сопутствующей патологии проводилось по обычной схеме, а дополнительные лекарственные препараты, принимаемые пациентом, фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Полученные данные были статистически обработаны при помощи компьютерной программы STATISTICA 5.0 for Windows. Для обработки данных применялись параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона – Манна – Уитни, соответственно, корреляционный анализ. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,1$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В программе приняли участие 15650 пациентов, из которых женщины составили 64%, мужчины – 36%. В зависимости от возраста достоверно наиболее часто – в 73% случаев – дисциркуляторная энцефалопатия III степени выявлялась у лиц старше 65 лет, а ДЭП I степени – в возрасте до 54 лет. Чуть менее чем в половине случаев у пациентов возрастной категории 55–64 года выявлялась ДЭП II степени.

Были проанализированы основные причины развития ХНМК по частоте их встречаемости у обследованных пациентов. Результаты представлены в табл. 1 и диаграмме 1.

Оценка предыдущего опыта лечения

Одной из задач исследования было оценить эпидемиологические данные о предпочтениях назначений врачей и мнении пациентов с диагнозом ХНМК при назначении лекарственной терапии. В качестве сравнения

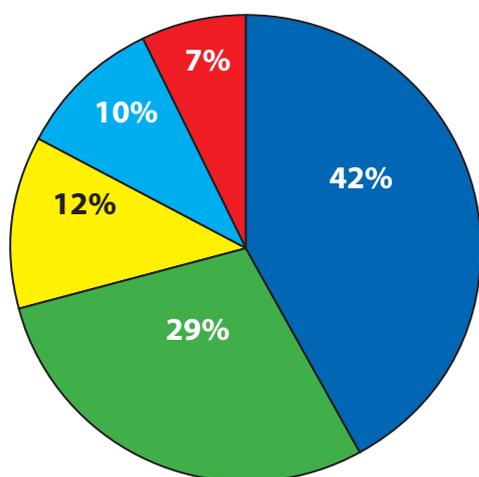
Таблица 1

АНАЛИЗ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХНМК

Этиология	Кол-во пациентов
Артериальная гипертензия	13609
Церебральный атеросклероз	9525
Сахарный диабет II типа	3827
Стенозирующие поражения магистральных артерий головы	3347
Заболевания сердца, сопровождающиеся ХСН и нарушениями ритма	2313
Всего	32621

при выборе лекарственной терапии ХНМК наряду с вазобралом использовались такие препараты, как мексидол и танакан.

Были проанализированы предыдущий опыт лечения ХНМК, удовлетворенность врача и пациента проведенным лечением и другие показатели. При оценке предыдущего



- Артериальная гипертензия
- Церебральный атеросклероз
- Сахарный диабет II типа
- Стенозирующие поражения магистральных артерий головы
- Заболевания сердца, сопровождающиеся ХСН и нарушениями ритма

РИС. 1. Анализ причин возникновения ХНМК

опыта лечения ХНМК врач руководствовался анамнестическими сведениями и данными медицинской документации (в случае первичного обращения), а также собственным опытом динамического наблюдения и лечения (в случае повторного обращения). В табл. 2 и 3 представлен анализ предшествующего опыта лечения пациентов различными препаратами нейрометаболической терапии.

Как видно из таблиц, мексидол назначался врачами ранее практически в два раза чаще, чем другие препараты. При этом более эффективным был признан вазобрал по сравнению с мексидолом и танаканом.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕПАРАТА, КОТОРЫЙ ИСПОЛЬЗОВАЛСЯ В ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ ОПЫТЕ ЛЕЧЕНИЯ ХНМК

Препарат	Вазобрал	Мексидол	Танакан	Другие
Количество пациентов	4795	8649	4492	4088

Таблица 3

АНАЛИЗ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ ХНМК: НАЛИЧИЕ/ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА ПО ПРЕПАРАТАМ В АНАМНЕЗЕ

Препарат	Есть эффект (количество пациентов)	Нет эффекта (количество пациентов)	Наличие эффекта, %
Вазобрал	4659	136	97%
Мексидол	7304	1345	82%
Танакан	3354	1138	66%
Другие	3184	904	72%

Таблица 4

ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТА

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	9749	46	48	280	1463	4305
Мексидол	7363	262	563	2084	3386	2233
Танакан	11535	317	507	1191	1346	995

Оценка предпочтений пациента

Следует отметить, что у пациентов, участвовавших в программе, практически не наблюдалось нежелательных явлений при использовании указанных лекарственных препаратов. Поскольку нежелательные явления отсутствовали, то субъективная оценка пациентом качественных критериев в большей степени основывалась на его эффективности и ожидаемых от терапии результатах, нежели на оценке профиля переносимости. Представляется важным подчеркнуть, что при оценке качественных критериев программы не всегда проводилась корреляция процентного соотношения данных, поскольку вазобрал и танакан применяли сопоставимое количество пациентов (4795 и 4492 соответственно), а число

больных, принимавших мексидол, превосходило их практически в два раза – 8649. Сказанное касается анализа всех последующих качественных критериев оценки программы.

Оценка удовлетворенности пациента проводилась врачом посредством устного расспроса о приобретенном опыте лечения и основывалась на субъективных ощущениях пациента и его суждениях об эффективности проводимого лечения и профиля индивидуальной переносимости препарата для лечения ХНМК. Оценка проводилась только по отношению к пациентам, которые имели в анамнезе опыт использования препарата. Данные опроса представлены в табл. 4 и диаграмме 2. В раздел «Нет оценки» были вынесены пациенты, не имевшие в анамнезе опыта приема.

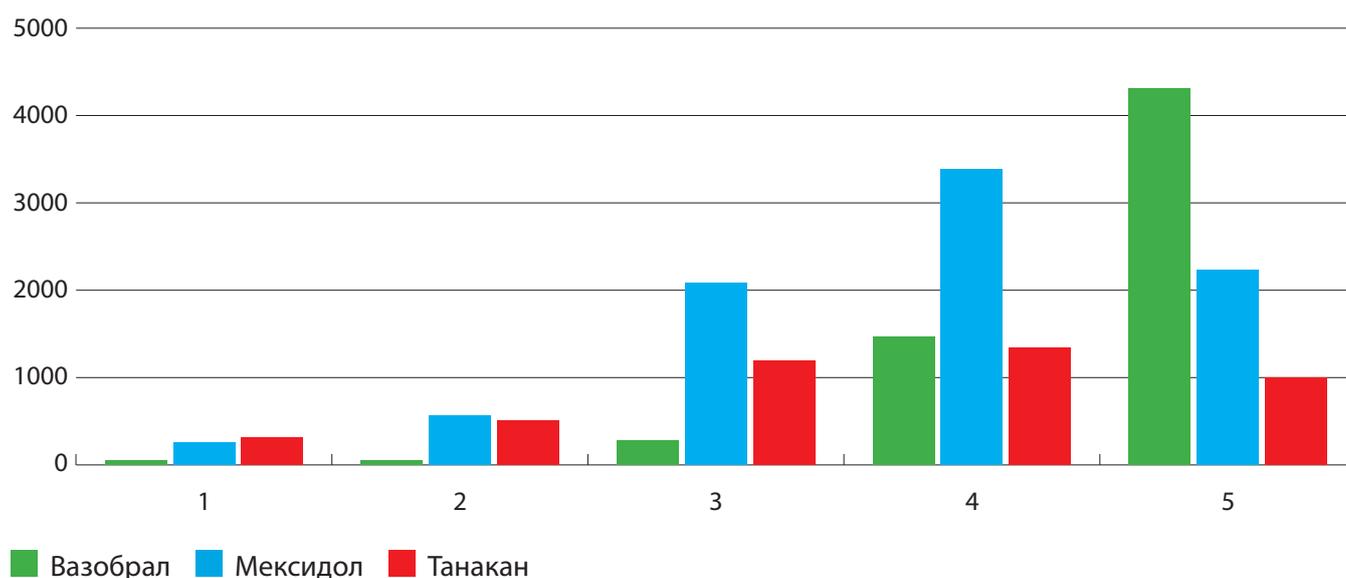
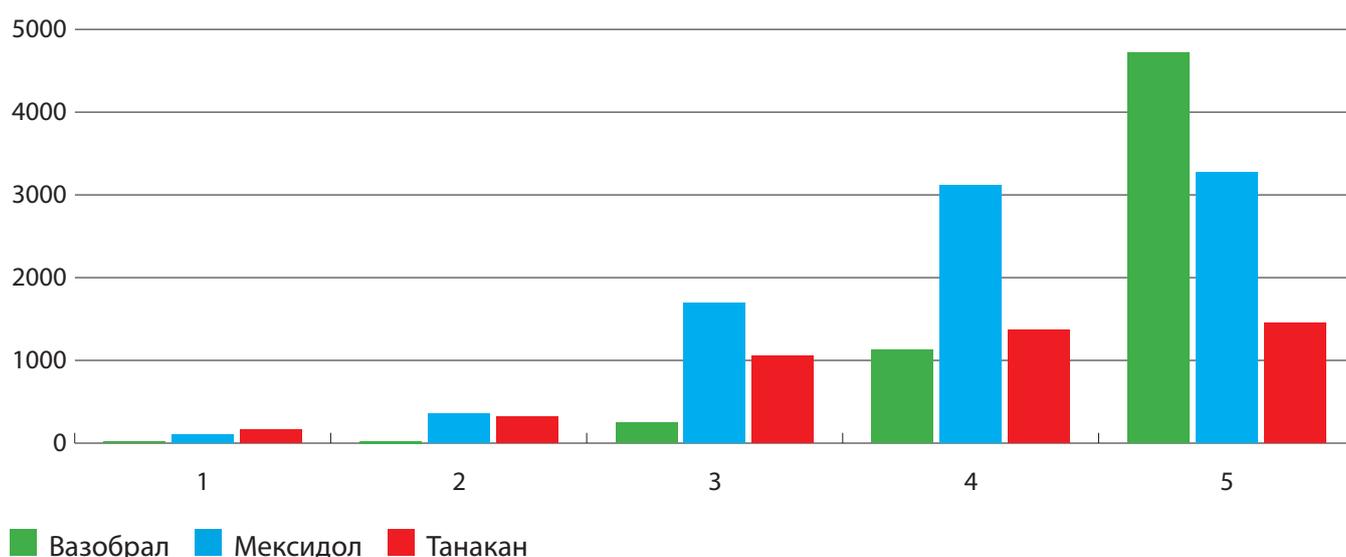


РИС. 2. Оценка удовлетворенности пациента при использовании лекарственного препарата для терапии ХНМК

Таблица 5

ОЦЕНКА УДОБСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	9744	22	25	248	1132	4720
Мексидол	7364	99	353	1690	3117	3268
Танакан	11537	168	318	1053	1367	1448

**РИС. 3.** Оценка удобства применения лекарственного препарата для терапии ХНМК

Как следует из данных табл. 4 и диаграммы 2, наиболее удовлетворены лечением были пациенты, использовавшие ранее вазобрал (4305 пациентов с ХНМК), по сравнению с оценкой удовлетворенности от лечения препаратами мексидол (2233 пациента) и танакан (995 пациентов).

Оценка пациентом удобства применения препарата также проводилась врачом посредством устного расспроса о приобретенном в анамнезе опыте лечения этим препаратом, данные представлены в табл. 5 и диаграмме 3.

Оценка пациентом доступности лекарственного препарата складывалась из его

Таблица 6

ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХНМК

Оценка/препарат	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	9753	152	451	1024	1726	2785
Мексидол	7372	135	508	2026	3065	2785
Танакан	11541	656	875	1253	869	697

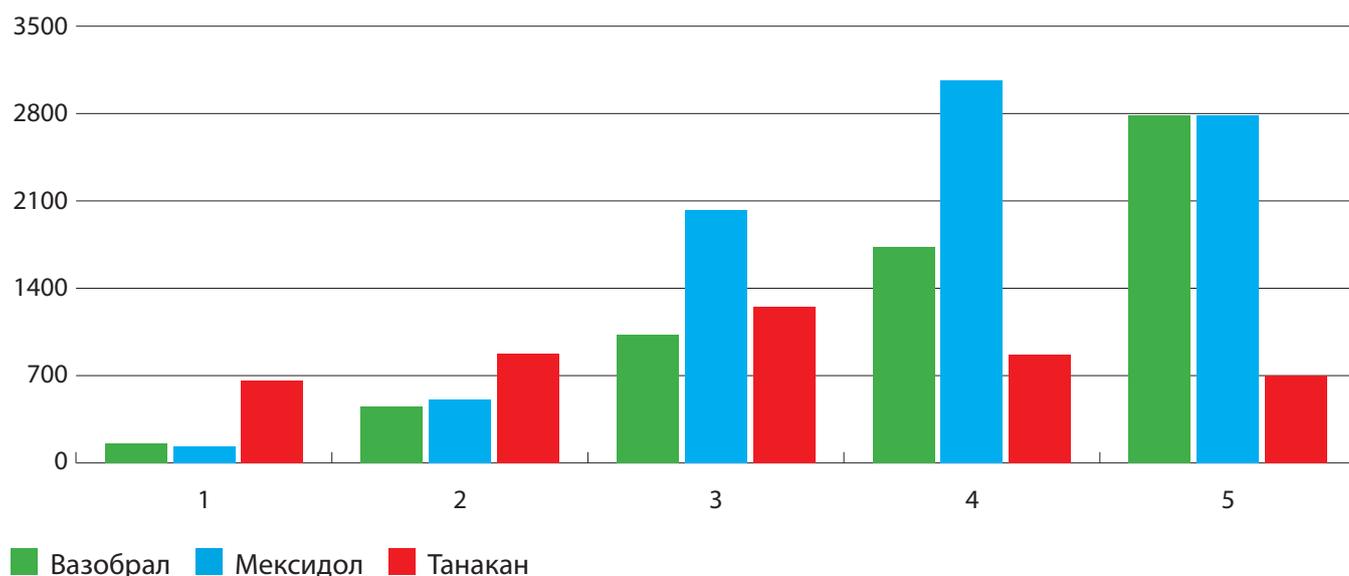


РИС. 4. Оценка доступности для пациента лекарственного препарата для терапии ХНМК

личного опыта, основывающегося на следующих критериях: стоимость упаковки лекарства в розничной сети, субъективное мнение пациента о соотношении «цена/качество» и других. В некоторых случаях (при наличии федеральной льготы по утрате трудоспособности) пациенты судили о доступности лекарства по тому, насколько легко было получить на него льготный рецепт у своего лечащего врача. Данные по доступности представлены в табл. 6 и диаграмме 4. В раздел «Нет оценки» были вынесены пациенты, не принимавшие препаратов.

Таким образом, наименее доступным сочли препарат пациенты, использовавшие ранее танакан (697 пациентов), по сравнению с оценкой доступности препаратов мексидол и вазобрал, где данные распределились поровну

(по 2785 пациентов и на том, и на другом препарате).

Оценка наличия в аптеках производилась по субъективным ощущениям пациента. Этот критерий не ставил собой целью проанализировать количественные характеристики наличия препарата на аптечных складах различных регионов РФ. При оценке пациент руководствовался удобством приобретения лекарства в аптеке шаговой доступности района своего проживания. Данные представлены в табл. 7 и диаграмме 5.

Оценка предпочтений врача

Оценка предпочтений врача при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК основывалась на данных по общей

Таблица 7

ОЦЕНКА НАЛИЧИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В АПТЕКАХ

Оценка/препарат	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	9757	21	51	203	1029	4830
Мексидол	7371	21	78	706	2137	5578
Танакан	11541	46	166	654	1131	2353

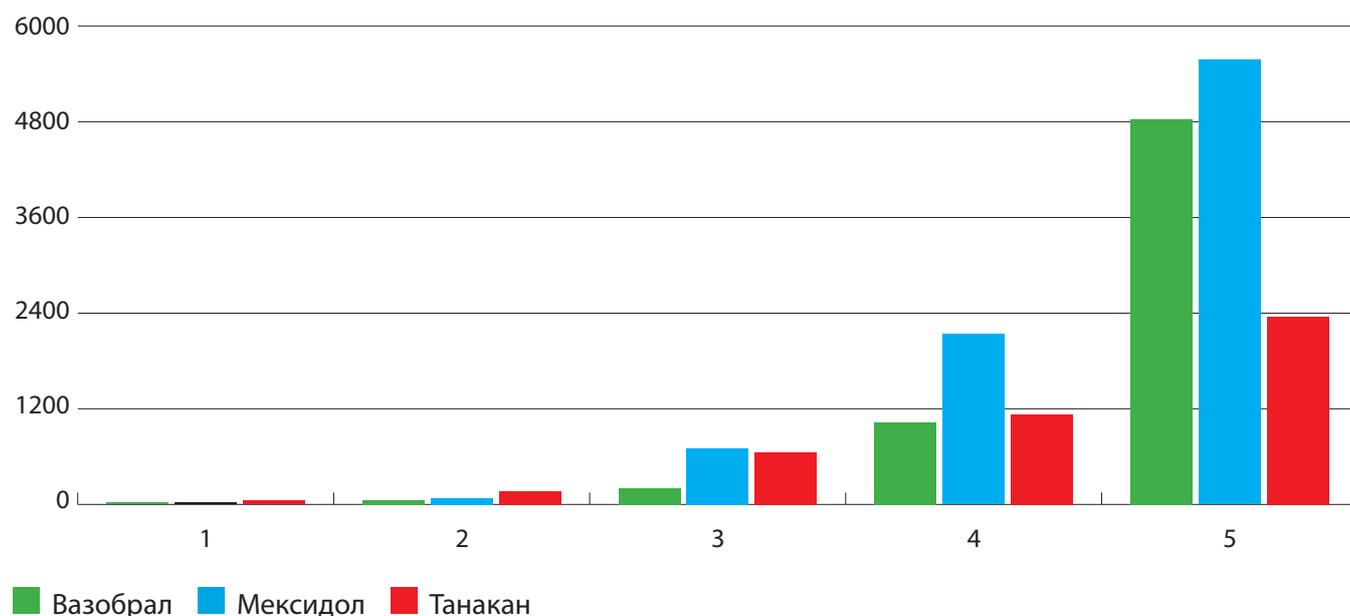


РИС. 5. Оценка наличия лекарственного препарата в аптеках

терапевтической эффективности и переносимости, скорости наступления эффекта, приверженности пациента к проводимой терапии, возможности выписать пациенту препарат по федеральной льготе при условии наличия таковой, проводимым внутри врачебного сообщества активностям и другим критериям.

Лекарственные рекомендации врача при текущем визите оценивались как количественно, так и в процентном соотношении. Были проанализированы врачебные лекарственные назначения при визитах всем 15650 пациентам. Результаты представлены в табл. 8 и диаграмме 6.

Как следует из полученных данных, чуть более трети (31% – 4853 пациента) из всех 15650 больных с ХНМК, участвовавших в программе, стали получать назначенный врачом при визите вазобрал, назначение других препаратов распределилось практически поровну (около 23% для каждого случая).

Таблица 8

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТУ ПРИ ВИЗИТЕ

Препарат	Количество пациентов	Процент
Вазобрал	4853	31%
Мексидол	3601	23%
Танакан	3599	23%
Другое	3597	23%

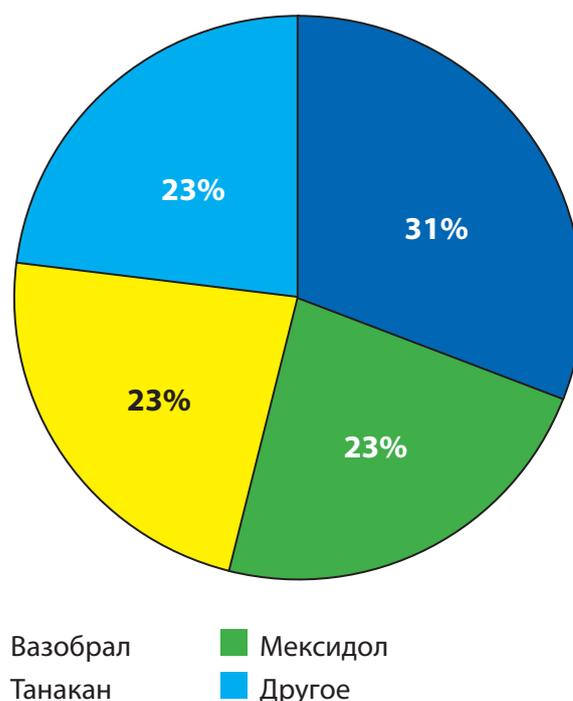
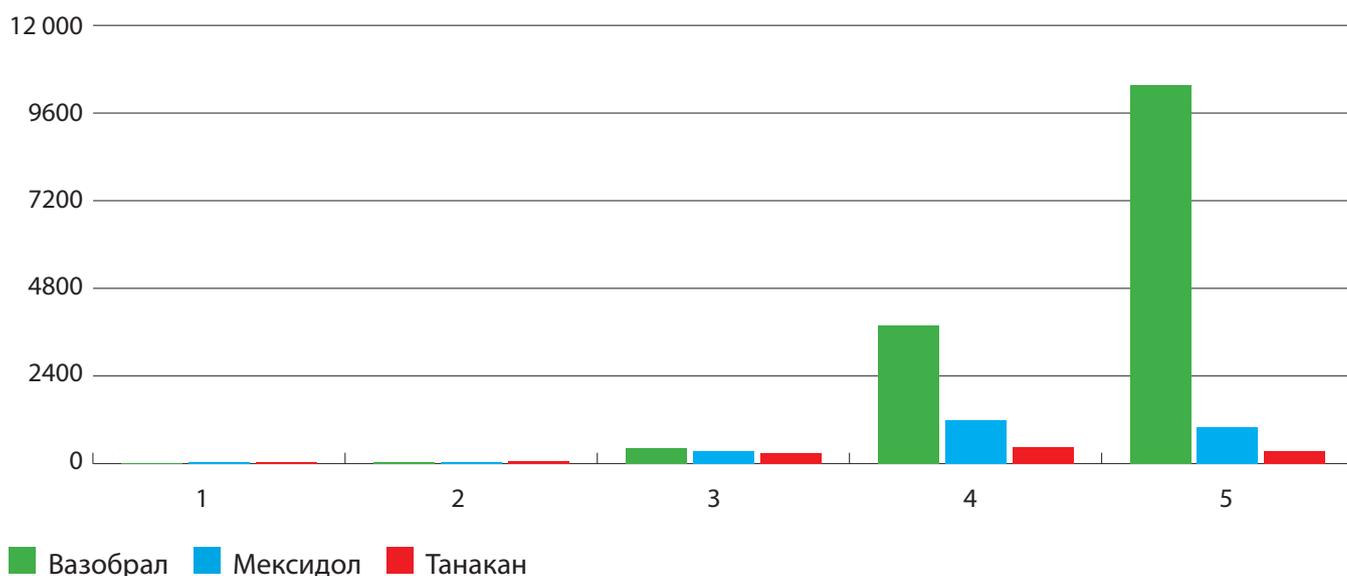


РИС. 6. Лекарственные рекомендации пациенту при визите

Таблица 9

ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	1065	8	32	434	3770	10352
Мексидол	11040	30	28	343	1201	1009
Танакан	12241	31	65	299	452	340

**РИС. 7.** *Общая терапевтическая эффективность препарата*

Оценка предпочтений врача по терапевтической эффективности была проанализирована при его выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК в зависимости от профиля общей терапевтической эффективности данного препарата. Данные представлены в табл. 9 и диаграмме 7.

Оценка предпочтений врача по скорости наступления эффекта при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК была проанализирована в зависимости от скорости наступления терапевтического эффекта. Данные представлены в табл. 10 и диаграмме 8.

Таблица 10

БЫСТРОТА НАСТУПЛЕНИЯ ЭФФЕКТА ОТ ПРЕПАРАТА

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	1065	19	127	1125	3916	9413
Мексидол	11041	38	68	532	1030	946
Танакан	12242	53	116	388	359	269

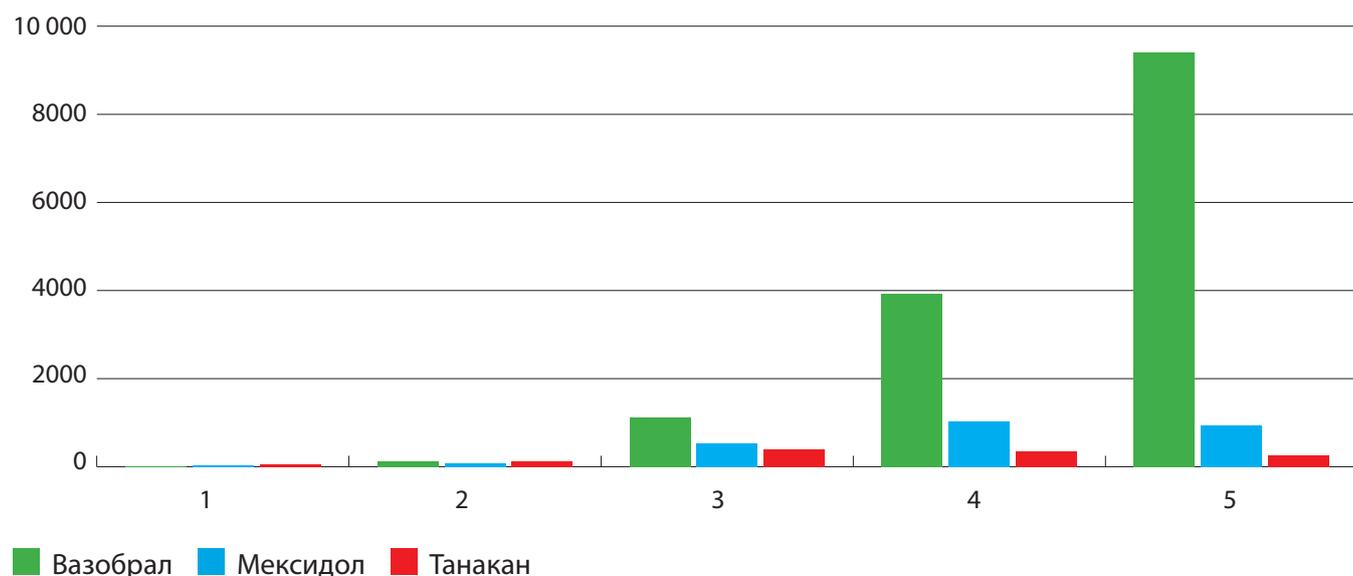


РИС. 8. Быстрота наступления эффекта от препарата

Оценка предпочтений врача по профилю переносимости при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК была также проанализирована при последующих визитах.

Данные представлены в табл. 11 и диаграмме 9.

Оценка предпочтений врача по приверженности пациента к лечению была про-

Таблица 11

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ПАЦИЕНТОМ

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	1065	14	66	609	3011	10898
Мексидол	11041	33	14	279	845	1442
Танакан	12243	28	33	234	389	499

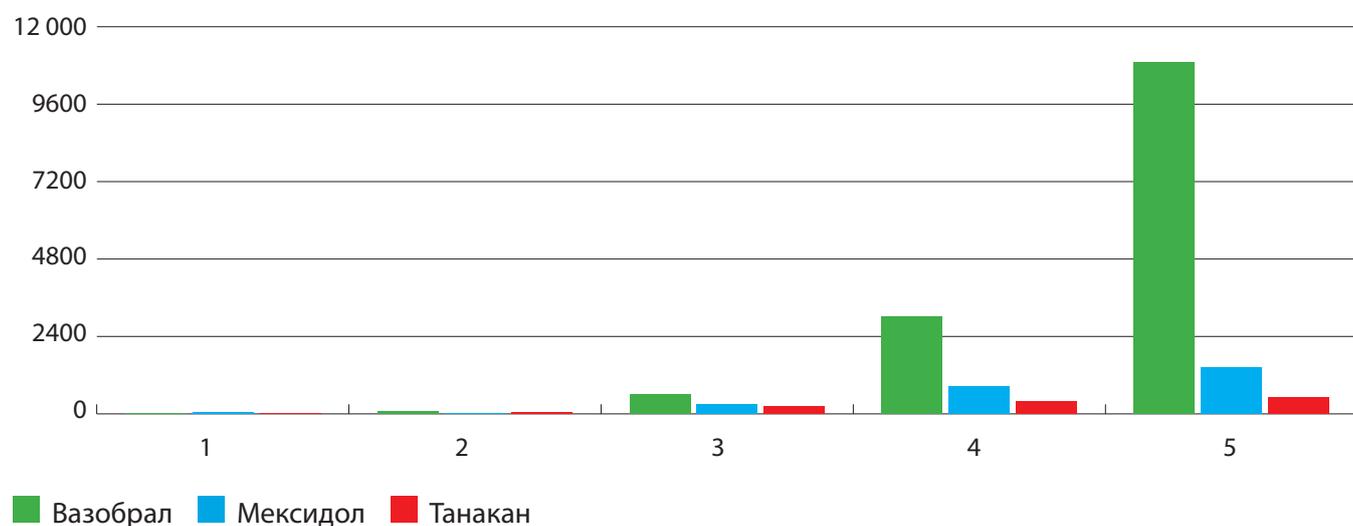
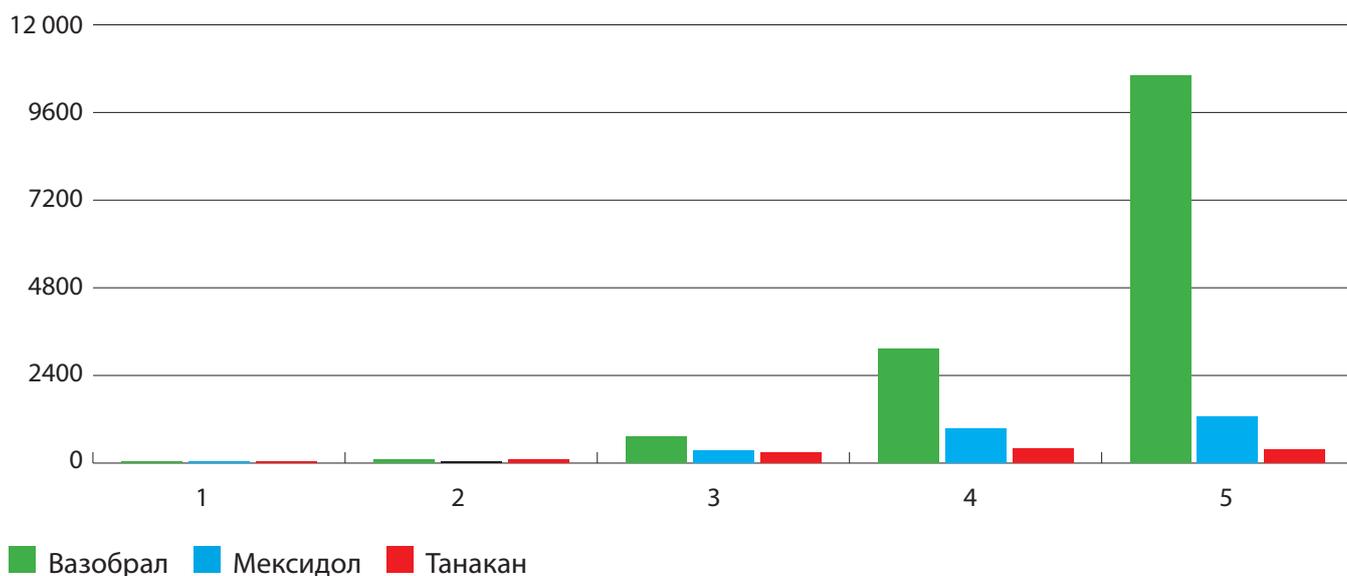


РИС. 9. Оценка переносимости препарата пациентом

Таблица 12

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТА ПРОВОДИМОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	1066	30	107	722	3132	10604
Мексидол	11045	35	47	335	929	1265
Танакан	12243	39	86	298	398	365

**РИС. 10.** Приверженность пациента проводимому лечению

анализирована врачом исходя из критериев приверженности в ходе расспроса пациента при последующих визитах. Данные представлены в табл. 12 и диаграмме 10.

Оценка предпочтений врача по критерию включения препарата в медико-экономические стандарты лечения ХНМК проводилась с учетом включения его в Клинические

рекомендации и медико-экономические стандарты лечения ХНМК, в некоторых случаях учитывались также особенности льготного лекарственного обеспечения особых категорий граждан (включение в «Перечень» по федеральной льготе, возможность выписки по ВК и т. д.). Результаты представлены в табл. 13 и диаграмме 11.

Таблица 13

ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ПРЕПАРАТА УКАЗАНИЯ О ВКЛЮЧЕНИИ ЕГО В СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	1152	472	595	1895	2478	8584
Мексидол	11072	48	81	434	758	1250
Танакан	12260	76	80	277	369	360

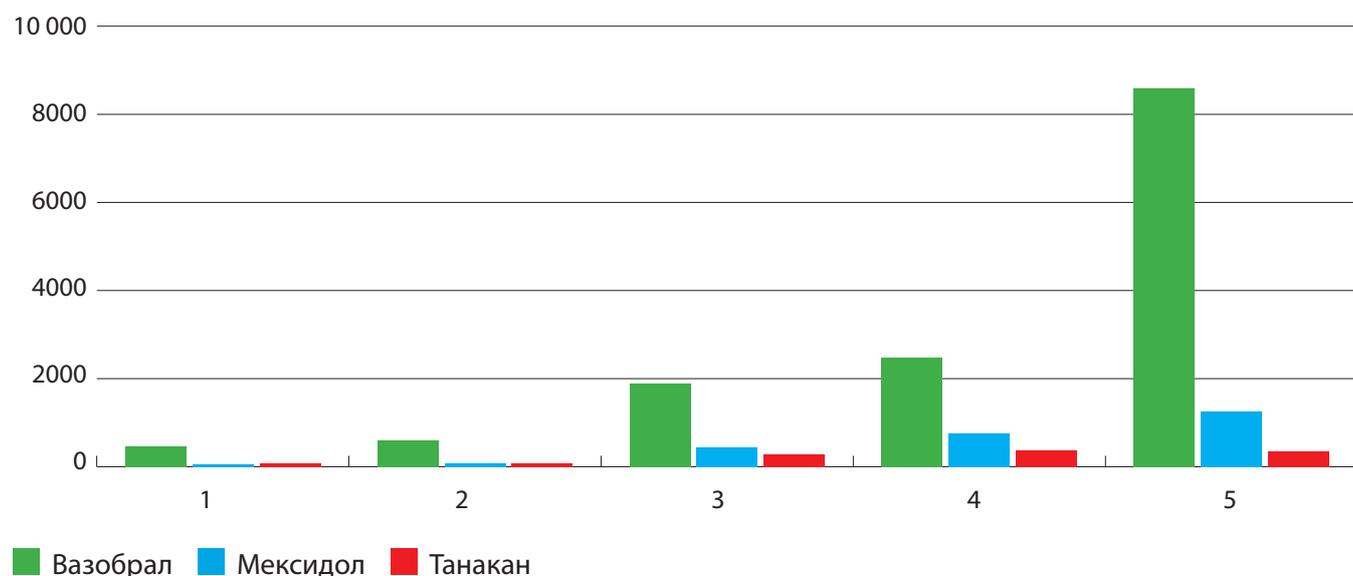


РИС. 11. Влияние на выбор препарата указания о включении его в стандарты лечения

Оценка врачом активностей, проводимых компанией – производителем препарата. Было также проанализировано отношение врачей к наличию и частоте активностей, проводимых компанией – производителем препарата внутри профессионального врачебного сообщества, и влияние этого критерия на оценку предпочтений врача при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК. Данные представлены в диаграмме 12 и табл. 13.

Таким образом, при назначении препарата для терапии ХНМК в зависимости от наличия активностей, проводимых компанией – производителем, врачи отмечали наибольшее внимание к себе со стороны компании, производящей мексидол (283 врача оценили активности на 5 баллов). Чуть меньше, но без достоверных различий, пользовались популярностью активности по препарату вазобрал (244 врача оценили активности компании на 5 баллов). С существенным отрывом врачи отметили

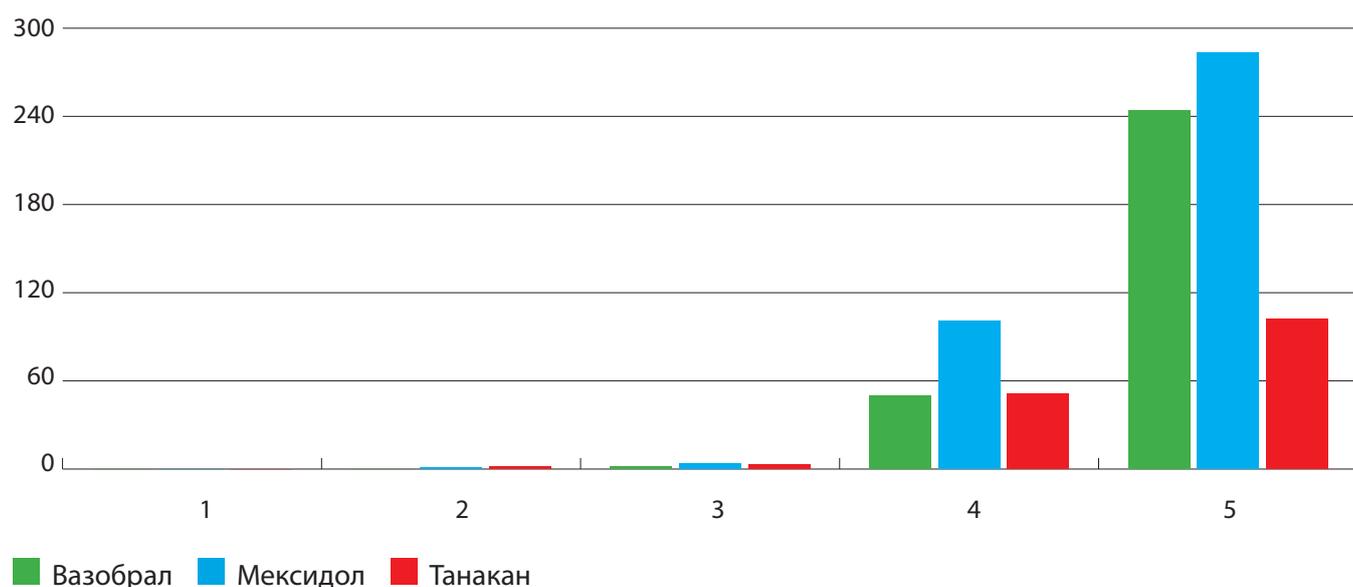


РИС. 12. Оценка врачами активностей, проводимых компанией – производителем лекарственного препарата

Таблица 13

ОЦЕНКА ВРАЧАМИ АКТИВНОСТЕЙ, ПРОВОДИМЫХ КОМПАНИЕЙ – ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оценка в баллах	Нет оценки	1	2	3	4	5
Вазобрал	0	0	0	2	50	244
Мексидол	0	0	1	4	101	283
Танакан	0	0	2	3	51	102

наименьшее количество активностей, проводимых по поводу препарата танакан (всего 102 врача). Следует отметить, что корреляция абсолютных цифр с относительными (в процентах) в данном случае не проводилась, учитывая, что некоторые врачи оценивали по одному, а некоторые – по два или три препарата одновременно.

ВЫВОДЫ

1. В соответствии с основной целью исследования были собраны и проанализированы эпидемиологические данные о предпочтениях врачей и пациентов при назначении лекарственной терапии больным с диагнозом «Хроническая недостаточность мозгового кровообращения», дана качественная и количественная оценка критериям предпочтений пациента при выборе лекарственного препарата для терапии ХНМК, проведено сравнение критериев выбора и предпочтения длительного применения средств нейрометаболической терапии у пациентов с ХНМК.

2. Анализ полученных данных показал высокую оценку предпочтений пациента при выборе вазобрала для лечения ХНМК по таким показателям, как: удовлетворенность проводимым лечением; удобство применения препарата и его доступная стоимость; а также по критерию наличия препарата в аптеках шаговой доступности.

3. При анализе критериев предпочтений врача при выборе вазобрала для терапии ХНМК высокую оценку врачебного сообщества препарат получил по таким критериям, как: терапевтическая эффективность и переносимость препарата; быстрота наступления эффекта; приверженность пациента проводимому лечению.

4. Отмечена хорошая переносимость вазобрала и отсутствие серьезных нежелательных явлений при его пероральном приеме. Таким образом, вазобрал в полной мере может быть показан как препарат выбора для лечения пациентов, страдающих хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батышева Т. Т., Костенко Е. В., Ганжула П. А. и др. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта: место комбинированного препарата вазобрал // *Consilium medicum*. 2007. Т. 2. №2. С. 93–96.
2. Micale V., Incognito T., Ignoto A. et al. Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2006; 16: 3: 195–203.
3. Аведисова А. С., Файзуллоев А. А., Бугаева Т. П. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении

- вазобралом // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. №2. С. 42–47.
4. Чуканова Е. И. Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ, Москва. Хроническая ишемия мозга: возможности использования препарата вазобрал. Клинический опыт // Журнал «Фарматека». №7. 2009, с. 54–58.
 5. Табеева Г. Р., Азимова Ю. Е. Профилактическое лечение мигрени вазобралом: многоцентровое исследование // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 110 (11 ч. 2): 26–30.
 6. Левин О. С., Баранцевич Е. Р., Бельская Г. Н., Васенина Е. Е. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (10): 25–29.
 7. Nyholm D. Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease: an update // Clin. Pharmacokinet. 2006; 45:2:109–136.
-
-

ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL FINDINGS ABOUT THE PREFERENCES OF PHYSICIANS IN PRESCRIBING THERAPY FOR PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF «CHRONIC INSUFFICIENCY OF CEREBRAL CIRCULATION»

O.V. Matvievskaya

Regional public organization of disabled people «Human Health», Moscow, Russia

The article contains summary epidemiological information obtained as a result of open reinterventions observational program to assess preferences of physicians in prescribing therapy for patients with a diagnosis of «Chronic insufficiency of cerebral circulation». Was examined and evaluated the criteria preference of the doctor and the patient when selecting a drug for this therapy.

Keywords: vazobral, chronic cerebrovascular insufficiency, doctor preferences, patients preferences

УДК 615.322

ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ОРЗ НА ЧАСТОТУ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЗРОСЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ.

Н.Б. Лазарева, доктор мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, г. Москва, natalia.lazareva@gmail.com

В.М. Ахунов, канд. мед. наук, ассистент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, г. Москва

В последние несколько лет отмечается рост случаев самолечения среди пациентов в Европе и России. Среди наиболее распространенных препаратов для самолечения остаются антибактериальные препараты системного применения. Согласно литературным данным наиболее частой причиной самостоятельного применения антибактериальных препаратов пациентами является боль в горле. В исследовании показано, что большинство пациентов (52% случаев) имело в аптечке системные антимикробные препараты. Те пациенты, которые имели в анамнезе боль в горле в течение последних 3 месяцев, но не применяли системные антибиотики, активно использовали местные средства от боли в горле, в их различных формах выпуска. На основании этого было оценено насколько местные препараты влияют на мотивацию российского пациента к применению самолечения антибиотиками. Для этого был выбран препарат Тантум® Верде (спрей, 0,51 мг/доза), который продемонстрировал выраженное снижение боли в горле у пациентов с 52 баллов до 21 балла по ВАШ в среднем, в том числе и при глотании, а также особо отмечается скорость наступления этого эффекта – 72% пациентов почувствовали эффект уже в интервале

30–50 секунды, а до 60 секунды – все пациенты почувствовали этот эффект (100%). В итоге, пациенты оценивали, в среднем, свое желание применять антибиотики всего на 2,76 балла по 10 бальной шкале после применения препарата Тантум® Верде.

Ключевые слова: боль в горле, самолечение, антибиотикорезистентность, Тантум Верде, ОРЗ

Высокая распространенность нерационального применения антибиотиков медицинскими специалистами, недостаточная грамотность населения относительно правил использования препаратов данной фармакологической группы вносят ключевой вклад в глобальную проблему селекции микроорганизмов, резистентных к воздействию современных антибактериальных препаратов [1–3].

Свободный доступ к антибиотикам в аптечных организациях Российской Федерации поддерживает высокую распространенность самолечения данными препаратами среди населения и, как следствие, потенциально является наиболее распространенной причиной развития резистентности к патогенам [4].

Самолечение определяется как «прием лекарств, лекарственных трав или домашних (народных) средств по собственной инициативе или по совету другого человека без предварительной консультации с врачом» [5]. Это подразумевает применение антимикробных препаратов по собственному усмотрению или предоставление рекомендаций со стороны членов семьи, включая детей и пожилых людей [6]. Результаты проведенных в мире исследований свидетельствуют, что распространенность самолечения наиболее велика в странах с невысокими темпами роста экономики [7,8]. При этом, по данным ВОЗ, 95% россиян имеют антибиотики в домашней аптечке и половина применяют их без назначения врача [9].

Европейские исследования по изучению распространенности самолечения показали, что регионы Южной и Восточной Европы имели сравнительно более высокие показатели случаев самостоятельного применения антибиотиков, чем северные и западные районы Европы [8]. Широко распространено самолечение также в Латинской Америке [10]. В странах Азии, напротив, доля пациентов, использующих лекарственные препараты без назначения врача, невелика и составляет всего около 4,75% [11].

В 2002 году по инициативе Генерального директората по вопросам здравоохранения и прав потребителей Европейской комиссии в 15 странах Европейского союза осуществлено специальное исследование под названием «Евробарометр», в ходе которого проведен опрос населения европейских стран об их личном опыте применения антибиотиков [11]. Самый высокий процент респондентов, которые принимали антибиотики без рецепта врача, был в Испании и Греции. Эти же европейские страны характеризуются максимальными показателями распространенности резистентных штаммов.

В аналогичном исследовании «Самолечение антибиотиками и резистентность»,

проведенном в странах Европы в 2006 году, выявлено, что максимальные показатели самостоятельного применения антибактериальных препаратов были зафиксированы среди населения Литвы, Румынии и Испании [12]. Результаты данного исследования представлены на рис. 1.

Кроме того, ввиду роста доступности цифровых технологий все больше людей подвергается влиянию информации из внешней среды, что зачастую и определяет их выбор в отношении приема тех или иных лекарственных средств, как правило, без грамотного учета показаний и противопоказаний к применению этих препаратов [13]. Соответственно, низкая социальная ответственность при наличии свободного доступа к информации является еще одним стимулирующим фактором, приводящим к росту эпизодов самолечения. Самостоятельно решив применять антибактериальный препарат, пациент направляется в аптечные учреждения, где в ряде стран, включая до недавнего времени Россию, возможно приобретение этих препаратов без рецепта [14–17].

В Испании были опубликованы результаты анализа 3537 статей, посвященных изучению информированности пациентов (более 5000 человек) о современном состоянии проблемы рационального использования антибиотиков и угрозах роста резистентности микроорганизмов [13]. Было отмечено, что около 70% респондентов слышали о резистентности микроорганизмов к антибиотикам в прошлом, 88% респондентов характеризовали данную проблему как связанную с какими-либо физическими изменениями в организме и лишь 12% полагали, что рост резистентности связан с чрезмерным использованием антибиотиков. При этом подавляющее большинство (84%) респондентов понимало, что данную проблему возможно решить только путем ограничения использования антибактериальных препаратов,

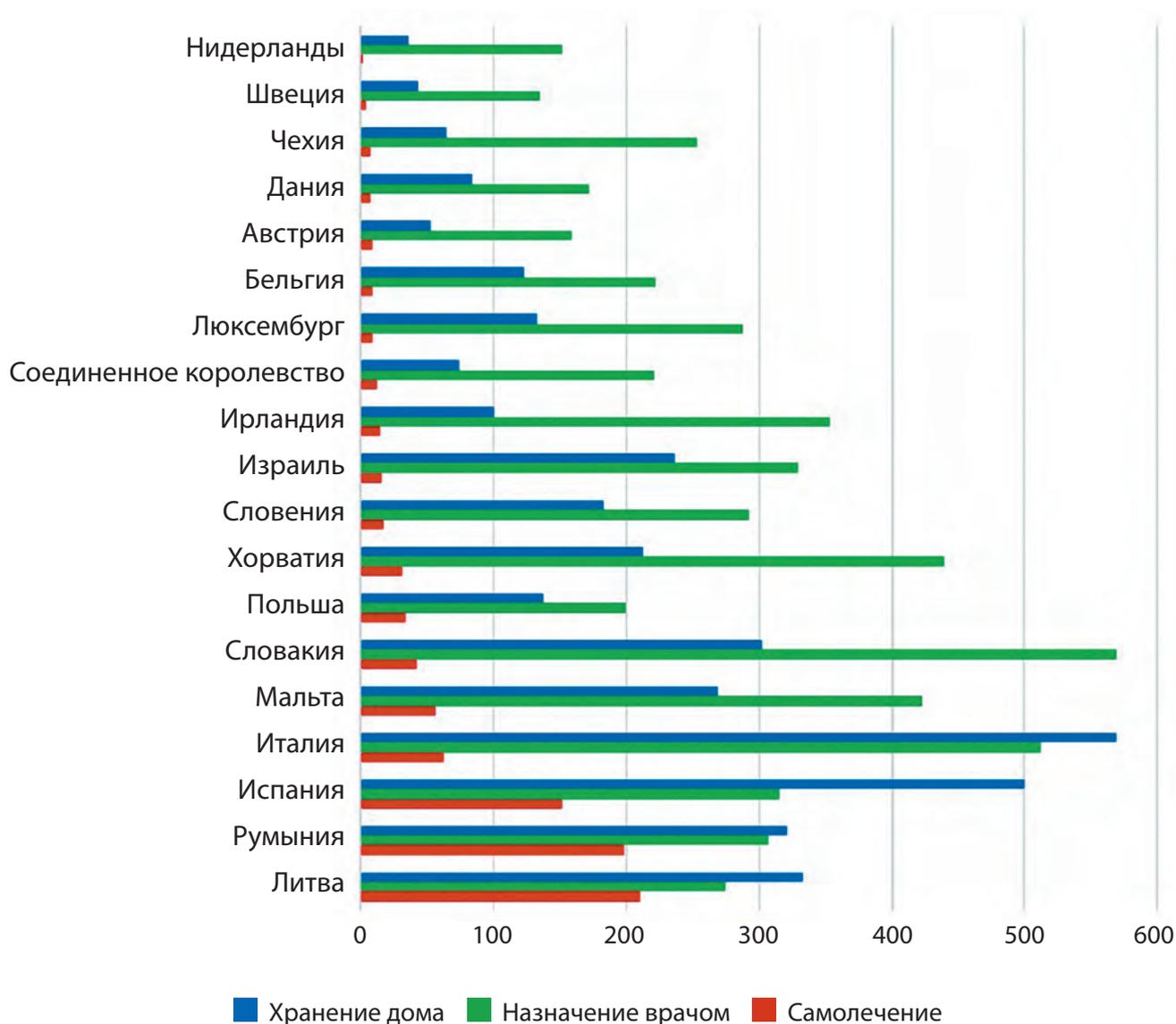


РИС. 1. Распространенность самостоятельного назначения антибиотиков пациентами, назначения антибиотиков врачом и хранения антибиотиков в домашней аптечке в странах ЕС (на 1000 человек)

в первую очередь за счет своевременного обращения к специалисту [13].

Учитывая крайне высокую актуальность данной проблемы, на территории РФ было принято распоряжение правительства России (№2045-р от 25 сентября 2017 г.) «О внедрении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». С целью ограничения свободного отпуска антибактериальных лекарственных препаратов населению аптечными учреждениями Министерством здравоохранения РФ был издан приказ

№403 от 11.07.2017 г. «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

Но, несмотря на новые инструменты, ограничивающие доступность антимикробных средств в аптеках, ключевым вопросом все равно остается следующий – как повлиять на высокую вовлеченность населения в самолечение. Важным фактором, стимулирующим самостоятельный прием лекарств, является желание быстрее справиться с симптомами, беспокоящими пациента. Этот вывод можно

сделать на основании результатов исследования населения 19 стран ЕС, где показано, что основным симптомом, приводящим пациента к самостоятельному приему антибиотиков, является боль в горле [12].

В России в 2015 году проведено исследование [18], посвященное изучению розничного сегмента российского рынка антибактериальных препаратов для системного применения и анализу приверженности пациентов к самостоятельному применению данных лекарственных препаратов.

В ходе изучения поведения пациентов выявлены многочисленные признаки принятия ими нерациональных решений в отношении приема антибактериальных препаратов. Так, распространенность самолечения антибиотиками подтверждается тем, что 40,5% посетителей аптек приобретали антибактериальные препараты без назначения врача. При этом 7,6% потребителей отметили, что не знают, как принимать купленный препарат, а 41,4% респондентов указали, что не знают о побочных эффектах препарата, что свидетельствует о низком уровне знаний пациентов об антибиотиках.

Ассортимент приобретаемых посетителями аптек антибактериальных препаратов представлен в основном препаратами широкого спектра действия: полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоридами, макролидами, фторхинолонами. Среди факторов, влияющих на выбор антибиотика, предыдущий опыт приема препарата по значимости занимает третье место, лишь незначительно уступая таким факторам, как назначение врача и цена препарата.

Низкий уровень осведомленности населения в вопросах самолечения инфекционных заболеваний усугубляется также тем, что медицинские и фармацевтические работники недостаточно четко выполняют свои обязанности в отношении назначения и отпуска рецептурных препаратов ранее. Так,

42,4% пациентов утверждают, что врач никогда не выписывает рецепт на антибиотик, а 51,6% – что фармацевтический работник никогда его не требует [18,19].

Боль в горле является ключевым симптомом, провоцирующим пациента на самолечение, так как на боль в горле при остром респираторном заболевании (ОРЗ) жалуются до 95% пациентов в амбулаторной практике [20]. При этом 84,5% пациентов ждут от врача препарат, снимающий боль, и только потом – воздействующий на ее этиологическую причину [21]. Это становится фактором, стимулирующим самостоятельный прием антибиотиков пациентами, что подтверждается результатами европейского исследования, где показано, что боль в горле – самая частая причина самостоятельного приема антибиотиков [12].

При этом Кокрейновским обществом (Cochrane Database) в 2013 году проведен метаанализ 27 клинических исследований, включавший 12835 пациентов с болью в горле [22]. Результаты данного метаанализа продемонстрировали, что боль в горле проходила на фоне применения антибиотиков лишь на третьи сутки с момента начала их использования (коэффициент риска (RR) 0,68), 95% интервал достоверности (CI 0,59–0,79), и лишь у каждого 6-го пациента в выборке.

Использование антибиотика на протяжении 7 дней у пациентов с болью в горле давало результат только у каждого 21 пациента. При этом результаты эффективности антибиотиков при боли в горле были сопоставимыми при анализе как открытых, так и слепых клинических исследований и, таким образом, не зависели от дизайна самого исследования (RR 0,65, 95% CI от 0,54 до 0,78 и RR 0,79, 95% CI от 0,60 до 1,05, соответственно).

Таким образом, кроме осуществляющихся сегодня мер по профилактике антибиотикорезистентности со стороны профессиональных медицинских сообществ и Минздрава РФ, направленных на повышение грамотности

врачей и контроля их практической деятельности, а также ограничение свободного доступа к антимикробным препаратам населения в аптеках, проблема распространенности самолечения среди населения все равно сохраняет свою высокую актуальность. Зарубежный опыт свидетельствует, что решение проблемы самостоятельного применения антибиотиков населением должно быть связано с эффективным устранением симптомов ОРЗ, в первую очередь боли в горле.

С этой целью мы провели изучение потребности к самостоятельному лечению системными антибактериальными препаратами у пациентов с ОРЗ и сопутствующей болью в горле. Оценивалось желание пациентов самостоятельно принимать антибиотики в случае отсутствия консультации врача, также изучался анамнез пациента за последние 3 месяца – была ли боль в горле и назначался ли в связи с этим антибиотик, и изучалось, какие формы местной терапии пациент при этом использует.

Также была проведена оценка мнений пациентов о необходимости использования антимикробных препаратов, вне зависимости от рекомендаций врача, после применения местного препарата Тантум® Верде (бензидамин) в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза), который вызывал облегчение за счет первичного анальгезирующего действия, с чем связан известный обезболивающий эффект препарата. Данная оценка мнения пациентов проводилась по 10-балльной шкале, где «0» – потребности в антибиотике нет, «10» – максимальная потребность в антибиотике.

Оценка интенсивности болевого синдрома оценивалась по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), она заполнялась пациентом до применения препарата и в течение 60 секунд после применения препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза). ВАШ представляет собой вариант 10-сантиметрового отрезка и 100-балльной системы,

в начале которой стоит «0» баллов – нет боли, а в конце «100» баллов – максимально возможная боль. Результат оценивается врачом путем измерения линейкой на отрезке расстояния от «0» до места отметки пациентом в миллиметрах (1 балл = 1 мм). Также в течение 10–15 минут после начала использования препарата врачом оценивались любые жалобы и объективные нежелательные явления.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–99 лет, вызвавшие врача-терапевта на дом в связи с жалобами на острую боль в горле и другими симптомами ОРЗ. Данным пациентам по рекомендации лечащего врача был назначен препарат Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза) в составе комбинированной терапии с их добровольного согласия на участие в данном исследовании.

Для диагностики и оценки состояния пациентов проводился однократный стандартный врачебный осмотр на дому: сбор жалоб, анамнестических и демографических данных, оценивалось состояние слизистых оболочек ЛОР-органов (гиперемия, отек и т. д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 50 пациентов: 17 мужчин (34%) и 33 женщины (66%). Средний возраст составил $39,82 \pm 16,09$ лет (от 18 до 77 лет).

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование: температура тела на момент осмотра составила $37,6^\circ\text{C}$ ($37\text{--}38,5^\circ\text{C}$, SD 0,407).

В большинстве случаев визит врача был проведен на вторые сутки от момента появления первых симптомов заболевания – у 19 пациентов (38%), на третьи сутки – у 11 пациентов (22%), на первые сутки – у 8 пациентов (16%), на четвертые сутки – у 5 пациентов (10%), на пятые сутки и позже пяти суток было



РИС. 2. День визита врача от момента появления симптомов ОРЗ у пациентов, включенных в исследование (дни)

по 2 пациента (4%). Три пациента (6%) затруднились дать ответ. Данные представлены на рис. 2.

Пациенты жаловались на боль в горле, общую слабость, повышение температуры тела, дискомфорт при глотании, сухость и жжение в горле, сухой кашель, заложенность и боль в ушах. Среднее количество жалоб от одного пациента – не менее 5. Структура жалоб пациентов представлена рис. 3.

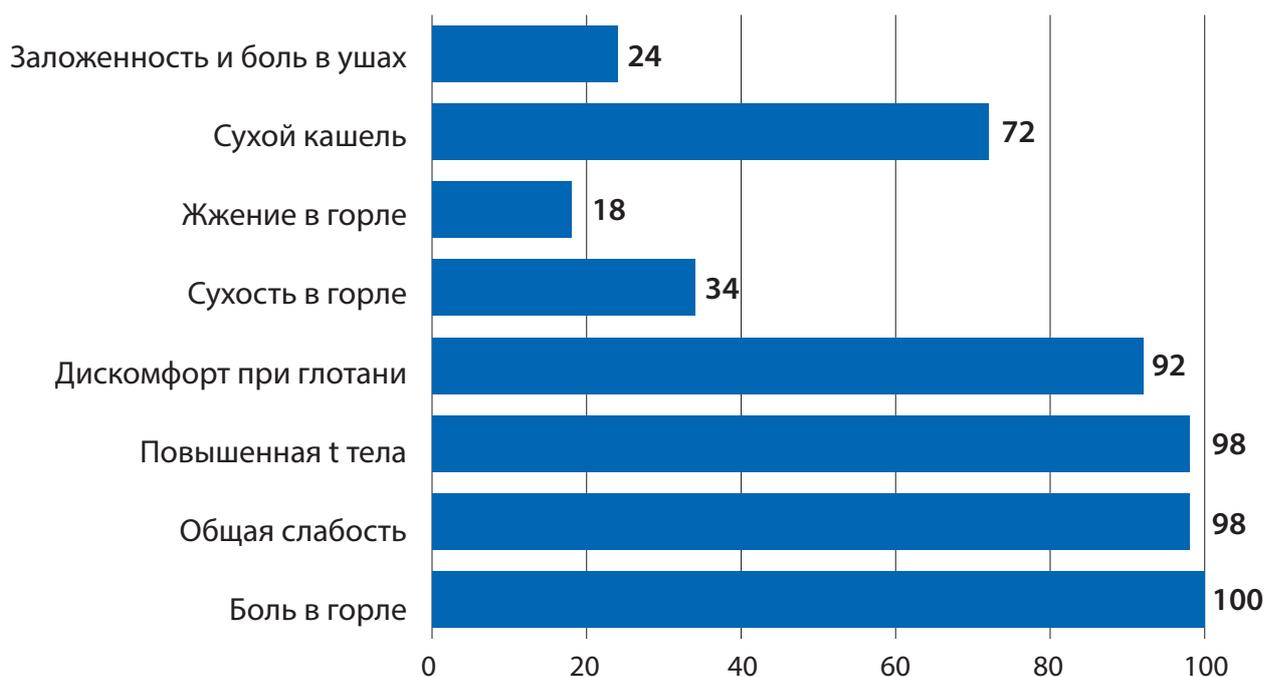


РИС. 3. Структура распределения жалоб пациентов в исследовании (%)

Причина развития ОРЗ, по мнению пациентов, в большинстве случаев была связана с контактом с больным ОРЗ – у 33 пациентов (66%), а также с переохлаждением – у 9 пациентов (18%).

По результатам фарингоскопии у всех 50 пациентов отмечалась гиперемия слизистой глотки (100%), а также у большинства пациентов гиперемия небной дужки – у 47 пациентов (94%), увеличение миндалин – у 42 пациентов (84%), а их гиперемия наблюдалась у 49 пациентов (98%). У 5 пациентов отмечался гной в лакунах миндалин (10%), у остальных 45 пациентов там содержимого не было (90%).

По результатам оценки потребности пациентов с ОРЗ и сопутствующей болью в горле к самостоятельному применению системных антибактериальных препаратов выявлено, что:

Системные антибактериальные препараты в аптечке находились у 26 пациентов (52%), у 23 пациентов (46%) таких препаратов дома не было. Один пациент (2%) затруднился ответить на данный вопрос. Распределение

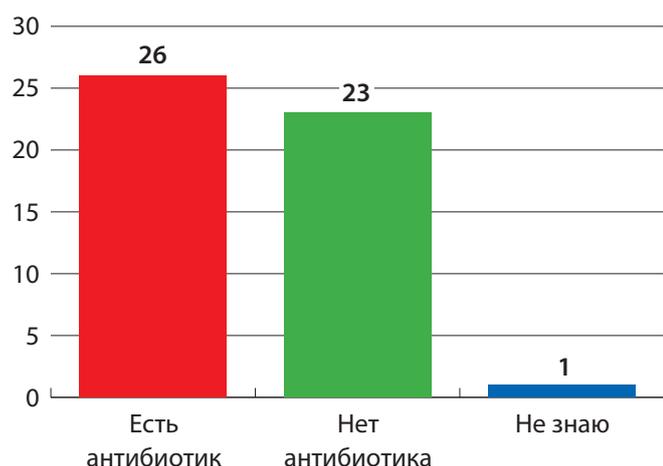


РИС. 4. Распределение количества пациентов по наличию антибиотиков в домашней аптечке

пациентов по наличию антибиотиков в домашней аптечке представлено на рис. 4.

При этом 14 пациентов (28%) приняли бы самостоятельно решение о применении системных антибактериальных препаратов без консультации с врачом, в то время как 36 пациентов (72%) отметили, что не стали бы это делать.

У большинства пациентов – 34 пациента (68%) в анамнезе не было эпизодов боли в горле за последние 3 месяца, у 16 пациентов (32%) такие эпизоды были. Данные приведены на рис. 5.

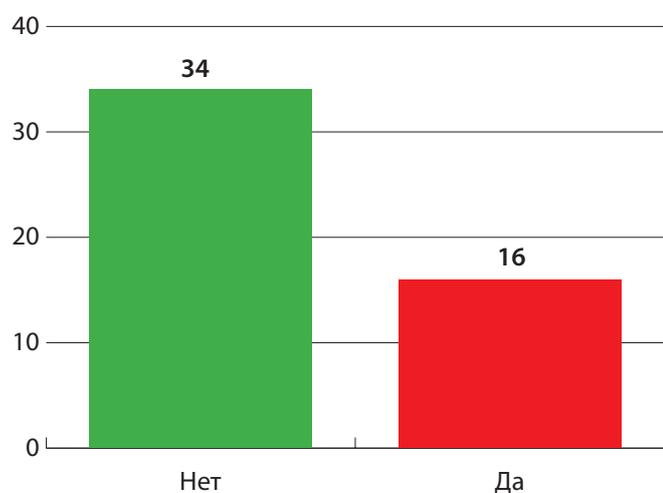


РИС. 5. Боль в горле в анамнезе за последние 3 месяца у пациентов, включенных в исследование

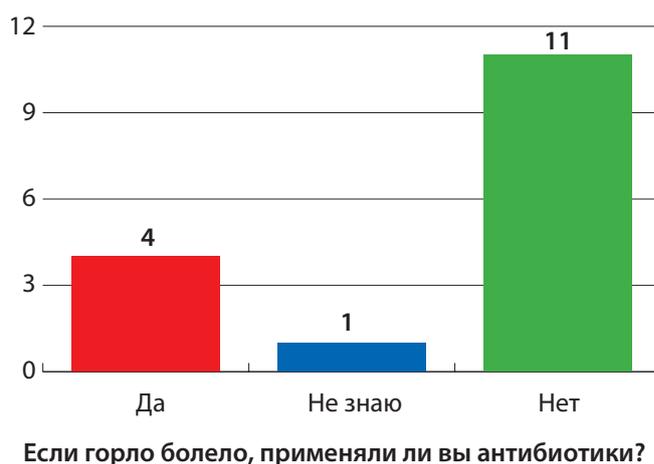


РИС. 6. История применения антибактериальных препаратов у пациентов, включенных в исследование

РИС. 6. История применения антибактериальных препаратов у пациентов, включенных в исследование

При этом среди пациентов с болью горле (16 пациентов, 32%) в анамнезе системные антибактериальные препараты применялись у 4 пациентов (8%), у 11 пациентов (22%) не применялись, а 1 пациент затруднился ответить (1%). Данные приведены на рис. 6.

У этих 11 пациентов, которые не применяли системные антибактериальные препараты в качестве альтернативных средств, использование местных препаратов в различных формах выпуска распределялось по следующей структуре: у 4 пациентов (36%) одновременно применялись спрей, таблетки для рассасывания и полоскание, у 2 пациентов (18%) – спрей и полоскание, а у 2 других пациентов (18%) – спрей и таблетки для рассасывания. У 3 пациентов (28%) одновременно применялись полоскание и таблетки для рассасывания. Все пациенты применяли препараты двух и более форм выпуска одновременно при эпизоде боли в горле.

Результат оценки удовлетворенности пациентов первичным анальгезирующим действием (обезболивающим эффектом) препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза) показал, что:

Пациенты в среднем оценивали боль в горле на момент визита врача и до применения препарата в 52 балла по ВАШ (SD 16,852).

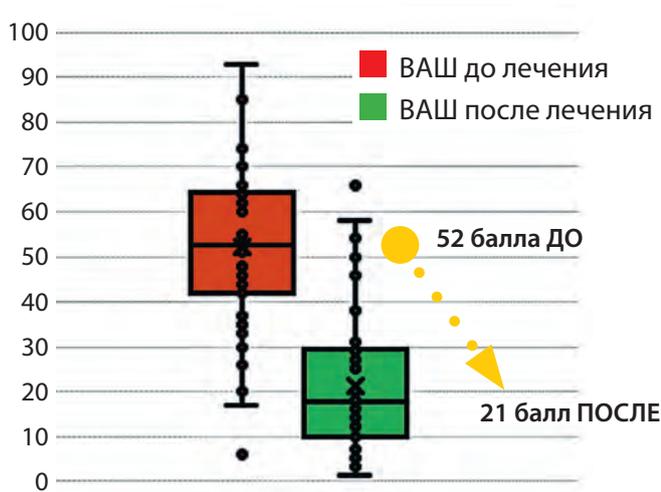


РИС. 7. Динамика снижения боли, в том числе при глотании, до и после применения препарата, в баллах по ВАС

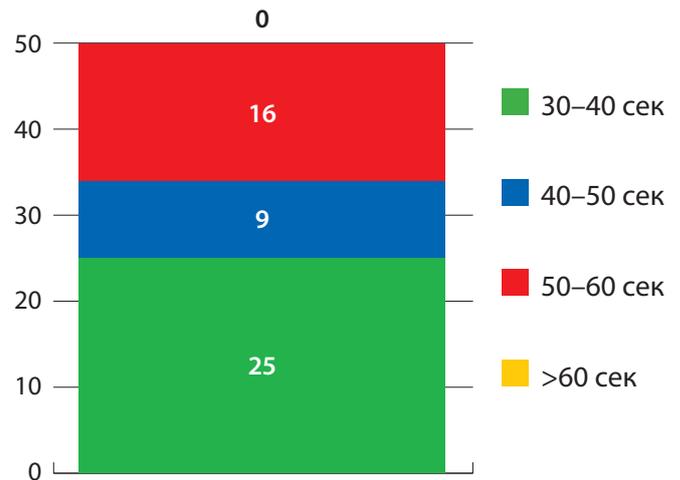


РИС. 8. Скорость наступления местного анальгезирующего эффекта при применении спрея Тантум® Верде у пациентов в исследовании, в секундах

В течение первых 60 секунд после применения препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза) – 50 пациентов (100%) отметили обезболивающий эффект от действия препарата, что было выражено в снижении боли в горле, в том числе при глотании, до 21 балла в среднем по ВАС (SD 16,202). Полученные

данные имеют статистически значимые различия ($p \leq 0,001$). Данные представлены на рис. 7.

При этом у всех пациентов (100%) структура скорости наступления обезболивающего эффекта распределилась у 25 пациентов в интервале 30–40 секунд (50%), у 9 пациентов в интервале 40–50 секунд (18%), а у 16 пациентов в интервале 50–60

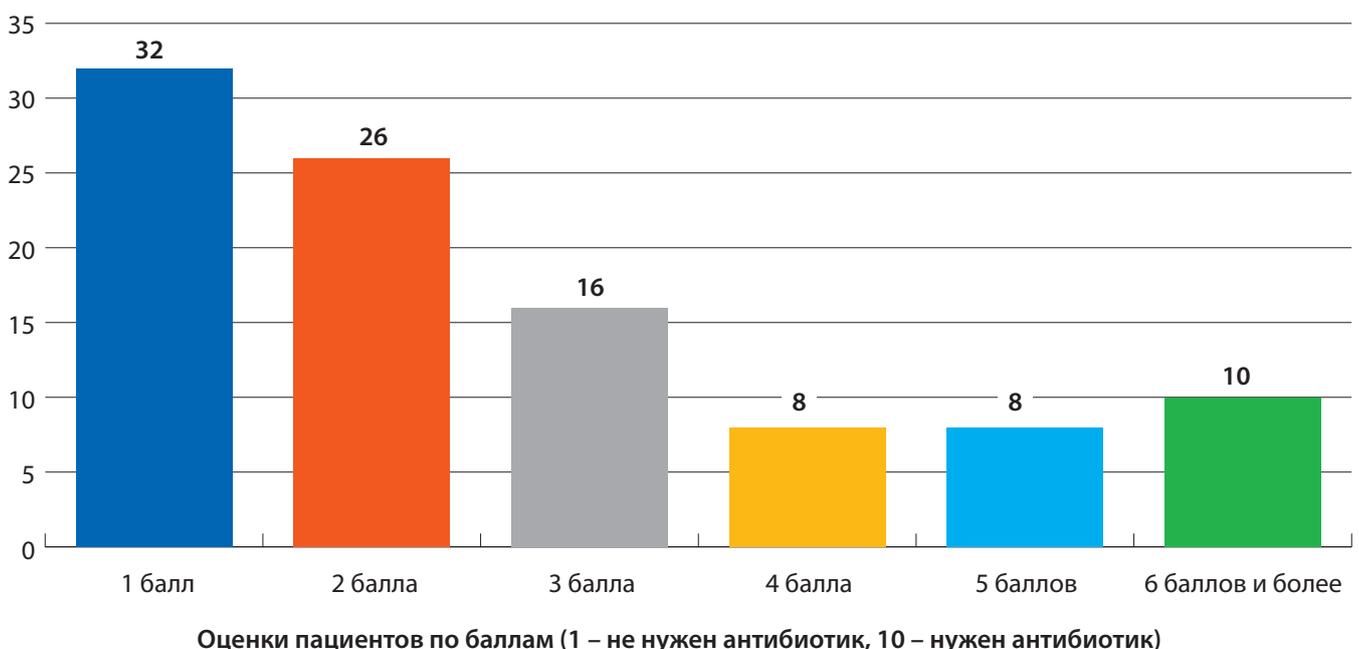


РИС. 9. Структура распределения оценки пациентов о необходимости применения антибиотиков после использования препарата Тантум® Верде и снятия симптомов по 10-балльной шкале (%)

секунд (32%). Выявленные показатели имеют статистически значимые различия ($p \leq 0,001$). Данные представлены на рис. 8.

Оценка влияния анальгезирующего эффекта местного препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза) на личное мнение пациентов о необходимости применения системных антибактериальных препаратов, вне зависимости от рекомендаций врача, при текущем ОРЗ и сопутствующей боли в горле показала, что в среднем пациенты оценивали необходимость назначения антибиотиков всего на 2,76 балла по 10-балльной шкале. Выявленные данные имеют статистически значимые различия ($p \leq 0,001$). Структура распределения оценок по баллам в процентах представлена на рис. 9.

При применении препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза) у пациентов не было выявлено случаев нежелательных лекарственных реакций.

ВЫВОДЫ

На основании результатов проведенного исследования можно сделать заключение, что в большинстве случаев визит врача был проведен на вторые сутки от момента появления первых симптомов заболевания (38% случаев), при этом пациент предъявлял одновременно не менее 5 жалоб врачу во время первичной консультации на дому. Причиной развития ОРЗ, по мнению пациентов, в большинстве случаев был предшествующий контакт с больным ОРЗ (66% случаев). По данным оценки клинической картины, у всех пациентов отмечалась гиперемия слизистой глотки (100% случаев), у большинства пациентов гиперемия небной дужки и увеличение миндалин с их гиперемией (94%, 84% и 98% случаев).

Оценка приверженности пациентов с ОРЗ и болью в горле к самостоятельному применению системных антибактериальных

препаратов показала, что большинство пациентов (52% случаев) имели в аптечке системные антимикробные препараты, при этом подавляющее большинство пациентов (72% пациентов) заявили, что самостоятельно не стали бы применять антибиотики без возможности получения консультации врача. Только у 32% пациентов за последние 3 месяца болело горло, из них только у 8% пациентов из общей выборки применялся системный антибиотик.

Важно отметить, что те пациенты, которые имели в анамнезе боль в горле в течение последних 3 месяцев, но не применяли системные антибиотики, активно использовали местные средства от боли в горле, в их различных формах выпуска. Большинство пациентов выбрали комбинацию спрея и таблеток для рассасывания – 36% пациентов.

Также полученные результаты позволяют сделать заключение о выраженном анальгезирующем эффекте препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза), что продемонстрировано выраженностью снижения боли в горле с 52 баллов до 21 балла по ВАШ (на 31 балл, более чем в 2 раза), в том числе и при глотании, а также скорость наступления обезболивающего эффекта: 72% пациентов суммарно почувствовали эффект в интервале 30–50 секунд, до 60 секунд – все пациенты (100%).

Важное заключение можно сделать и по результатам оценки мнения пациентов о необходимости использования системных антимикробных препаратов, вне зависимости от рекомендаций врача, после применения препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза). Пациенты оценивали в среднем свое желание применять антибиотики всего на 2,76 балла по 10-балльной шкале. Кроме того, в исследовании продемонстрирован высокий уровень безопасности препарата, так как ни одной нежелательной реакции у пациентов отмечено не было.

Препарат Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,51 мг/доза), обладает высокой скоростью наступления анальгезирующего эффекта (первичного обезболивающего действия), что будет способствовать снижению случаев самолечения антибиотиками у пациентов с болью в горле.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Gould I. M., Bal A. M. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance // *Virulence*. 4 (2), 2013. 185–191.
- Wright G. D. Something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery // *Can. J. Microbiol.* 60 (3), 2014. 147–154.
- Sengupta S., Chattopadhyay M. K., Grosart H. P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature // *Front. Microbiol.* 4, 2013. 47.
- Michael C. A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management // *Front. Public Health*. 2, 2014. 145.
- Hernandez-Juyol M., Job-Quesada J. R. Dentistry and self-medication: a current challenge // *Med. Oral*. 2002; 7 (5): 344–47.
- Kiyingi K. S., Lauwo J. A. Drugs in the home: danger and waste // *World Health Forum*. 1993; 14 (4): 381–84.
- Napolitano F., Izzo M. T., Di Giuseppe G., Angelillo I. F. Public knowledge, attitudes, and experience regarding the use of antibiotics in Italy // *PLoS One*. 2013; 8 (12): e84177.
- Grigoryan L., Burgerhof J. G., Degener J. E., Deschepper R., Lundborg C. S., Monnet D. L., et al. Self-Medication with Antibiotics and Resistance (SAR) Consortium. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 1172–79.
- У 95% россиян антибиотики есть в домашней аптечке, а половина их применяют бесконтрольно. По материалам ИТАР-ТАСС, ВОЗ и European Commission. <http://vitaportal.ru/glavnaya/news/u-95-rossiyan-antibiotiki-est-v-domashnej-aptechke-polovina-ih-primenyaet-beskontrolno>. Доступ 26.10.2017.
- Drug Utilization Research Group, Latin America WHO. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American Countries // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 61: 488–93.
- Kafle K. K., Gartoulla R. P. Self-Medication and its Impact on Essential Drugs Schemes in Nepal: A Socio-Cultural Research Project: Action Program on Essential Drugs. – Geneva: World Health Organization; 1993.
- The health of adults in the European Union. http://europa.eu.int/comm/public_opinion/archives/ebs/ebs_183.7_en.pdf. Special Eurobarometer 183–7/wqve 58.2- European Opinion Research Group. Accessed 25/03/2009.
- Grigoryan L., Haaijer-Ruskamp F. M., Burgerhof J. G., et al. Selfmedication with antimicrobial drugs in Europe // *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (3): 452–9.
- Laporte J. R., Castel J. M. The physician and self medication // *Med. Clin. (Barc.)*. 1992; 99 (11): 414–16.
- Okumura J., Wakai S., Umenai T. Drug utilization and self-medication in rural communities in Vietnam // *Soc. Sci. Med.* 2002; 54 (12): 1875–86.
- Calva J., Bojalil R. Antibiotic use in a periurban community in Mexico: a household and drugstore survey // *Soc. Sci. Med.* 1996; 42 (8): 1121–28.
- Lansang M. A., Lucas-Aquino R., Tupasi T. E., Mina V. S., Salazar L. S., Juban N., et al. Purchase of antibiotics without prescription in Manila, the Philippines. Inappropriate choices and doses // *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43 (1): 61–7.
- McCullough A. R., Parekh S., Rathbone J., Del Mar C. B., Hoffmann T. C. A systematic review of

- the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance // Antimicrob. Chemother. 71 (1), 2016. 27–33.*
18. Якимова Ю. Н. Выбор антибиотиков в аптеках лицами пожилого возраста // Клиническая геронтология. – 2015. – №11–12. – С. 114.
 19. Решетько О. В., Якимова Ю. Н. Структура рынка антибактериальных препаратов для системного использования в России // Фармация. – 2015. – №7. – С. 24–26.
 20. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Лечащий врач, 2003, №8.
 21. Van Driel M. L., De Sutter A., Deveugele M., et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? // Ann. Fam. Med. 2006; 4 (6): 494–499.
 22. Spinks A., Glasziou P. P., Del Mar C. B. Antibiotics for sore throat // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Nov 5 (11): CD000023.

AN INFLUENCE OF SYMPTOMS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION ON A FREQUENCY OF SELF-TREATMENT OF ANTIBACTERIAL DRUGS BY ADULT PATIENTS

N.B. Lazareva, M.V. Akhunov

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

In recent years, there has been an increase in self-treatment frequency among patients in Europe and Russia. Systemic antibacterial drugs are very popular for self-treatment use. According to this, the most frequent cause of a self-treatment by patients with antimicrobials is a sore throat. The study showed that most patients (52%) had systemic antimicrobials in a home medicine box. Those patients who had a history of sore throat during the past 3 months, but did not use systemic antibiotics, actively used local drugs for sore throat. Based on this, it was estimated how local drugs influence on a motivation of Russian patients to use antibiotics for self-medication. Tantum® Verde was chosen (spray, 0.51 mg / dose) for this purpose, and it showed a very good reduction of a sore throat in patients from 52 points to 21 points (avg.) by VAS method. Also, it was noted a high speed of this effect appearing – 72% of patients felt the effect in the interval of 30–50 seconds, and up to 60 seconds – all patients felt this effect (100%). As a result, patients assessed, their desire to use systemic antibiotics only for 2.76 points on a 10-point scale (avg.) after using Tantum® Verde.

Keyword: sore throat, self-treatment, self-therapy, antibiotic resistance, Tantum Verde, ARI



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 объёмом 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

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, 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 пресорных 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: декабрь 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.



*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

1КЕД 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.



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



Generium
Pharmaceutical



*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.

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

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: долуतेгавир.

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

Фармакологические свойства: Долуतेгавир 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. Долутегавир быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема дозы в форме таблеток составляет 2-3 часа. Таблетки Долутегавира можно принимать независимо от приема пищи. Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегавир в значительной степени (приблизительно на 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Долутегавир проникает в цереброспинальную жидкость. Долутегавир главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой УДФ-ГТ1А1 с незначительным компонентом изофермента СУР3А (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долутегавир 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 долутегавира составляет около 14 часов. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция 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 долутегавиру 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 С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие долутегавира, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием долутегавира.

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

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

Применение при беременности и лактации: Долутегавир 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 долутегавиром 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: Долутегавир выводится главным образом путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутегавир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегавира в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект долутегавира. Одновременное применение долутегавира и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегавира в плазме крови.

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

Срок годности: 2 года.

Производитель: «Глакс Вэллок 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.

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)²; MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.
 #Среди зарегистрированных в РФ препаратов с активностью против MRSA для лечения ОИКМТ из групп гликопептидов, оксазолидинонов, 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 наполнения); 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); *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 коррекция 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/л/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.

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.

МОЩНЫЙ, КОМПАКТНЫЙ ТАНТУМ® ВЕРДЕ

ФОРТЕ

ТОЛЬКО ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ



**СНИЖАЕТ БОЛЬ
с 1-й минуты²,
СНИМАЕТ
ВОСПАЛЕНИЕ³**

¹ По сравнению с препаратом Тантум® Верде в форме спрея (N014279/01).

² Лазарева Н.Б., Ахунов В.М. Влияние выраженности симптомов ОРВИ на частоту самостоятельного применения антибактериальных препаратов взрослыми пациентами // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2017. – №4 (18).

³ Согласно инструкции по применению препарата Тантум® Верде Форте (ЛСР-002911/10).

Торговое наименование: Тантум® Верде Форте. Международное непатентованное наименование: бензидамин.

Показания к применению: симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии). Противопоказания: детский возраст до 18-ти лет.

ЛСР-002911/10

TV/HCP-Layout-23/11/2017

ООО «Анджелини Фарма Рус». 123001, г. Москва, Трехпрудный переулок, д. 9, стр. 2. Тел.: +7 495 933 3950. Факс: +7 495 933 3951. www.angelini.ru | www.tantum-verde.net



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕ ДЛЯ ПЕРЕДАЧИ ПОТРЕБИТЕЛЯМ.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >