



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 №18-2021

# 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

---

---

<b>МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПЛОДОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (VITEX AGNUS-CASTUS L.)</b>	<b>4</b>
Г. В. Адамов, Е. А. Коняева, О. Г. Алентьева, О. Л. Сайбель	
<b>УСТАНОВЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ТЕТРАКАИН И КЕТОПРОФЕН, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ</b>	<b>11</b>
Н. Н. Бачева, Т. А. Кобелева, А. И. Сичко, Н. С. Бессонова, К. И. Илиев	
<b>РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НОВОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ</b>	<b>21</b>
Е. И. Саканян, Е. Н. Семенова, С. И. Кулешова, С. М. Суханова, Н. М. Минаева	
<b>ВАРЬИРОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА В СЫРЬЕ ТИМЬЯНА ОБЫКНОВЕННОГО (THYMUS VULGARIS L.) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОРТА И ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>	<b>27</b>
Е. Л. Маланкина, Х. Аль Карави, В. Н. Дул, Л. Н. Козловская	
<b>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РЫБЬЕГО ЖИРА И АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ЕГО ОСНОВЕ</b>	<b>34</b>
В. В. Лопатин, А. Н. Фетисова	
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОНАДЗОРА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ</b>	<b>45</b>
А. Е. Крашенинников, А. В. Матвеев, Е. А. Егорова	
<b>ФОРМИРОВАНИЕ МАКРОКОНТУРА АССОРТИМЕНТА ЗАМЕНИТЕЛЕЙ ГРУДНОГО МОЛОКА</b>	<b>51</b>
Т. Л. Малеева, М. Н. Гурьянова, С. В. Шильникова	
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ (BURLEURUM AUREUM FISCH.) ЭКСТРАКТА СУХОГО</b>	<b>57</b>
В. В. Бортникова, Л. В. Крепкова	
<b>ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА</b>	<b>62</b>
Е. В. Ферубко, Е. Н. Курманова, Л. Б. Стрелкова, Р. К. Курманов, И. А. Лупанова, М. А. Джавахян, Т. Д. Даргаева, П. Г. Мизина	

# CONTENTS

---

---

<b>MORPHOLOGICAL-ANATOMIC STUDY THE FRUITS OF VITEX AGNUS-CASTUS L.</b>	<b>4</b>
G.V. Adamov, E. A. Konyaeva, O. G. Alentyeva, O.L. Saybel	
<b>ESTABLISHMENT OF QUALITY AND QUANTITATIVE INDICES OF THE NEW DOSAGE FORM CONTAINING TETRAKAIN AND KETOPROFEN WITH SPECTROPHOTOMETRY</b>	<b>11</b>
N.N. Bacheva, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, N.S. Bessonova, K.I. Iliyev	
<b>DEVELOPMENT AND QUALITY EVALUATION OF THE NEW CULTURE MEDIUM FOR ASSAY OF ANTIBIOTICS BY THE TURBIDIMETRIC METHOD</b>	<b>21</b>
E. I. Sakanyan, E. N. Semenova, S. I. Kuleshova, S. M. Sukhanova, N. M. Minaeva	
<b>THE VARIATION OF QUANTITATIVE CONTENT AND COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL IN RAW MATERIALS OF COMMON THYME (THYMUS VULGARIS L.) DEPENDING ON CULTIVAR AND ORIGIN</b>	<b>27</b>
E.L. Malankina, H. Al Karavi, V.N. Dul, L.N. Kozlovskaya	
<b>COMPARATIVE ANALYSIS OF FISH OIL CHEMICAL COMPOSITION AND ASSORTMENT OF MEDICINES AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENTS ON ITS BASIS</b>	<b>34</b>
V.V. Lopatin, A. N. Fetisova	
<b>TOPICAL ISSUES OF PHARMACOVIGILANCE OF RADIOPHARMACEUTICALS.</b>	<b>45</b>
A.E. Krashennnikov, O.V. Matveev, E.A. Egorova	
<b>FORMATION OF MACROCONTOUR OF ASSORTMENT OF BREAST MILK SUBSTITUTES</b>	<b>51</b>
T.L. Maleeva, M.N. Guryanova, S.V. Shilnikova	
<b>EXPERIMENTAL STUDY OF ALLERGENIC PROPERTIES BUPLEURUM AUREUM FISCH. EX HOFFM. EXTRACT DRY</b>	<b>57</b>
V.V. Bortnikova, L.V. Krepkova	
<b>THE STUDY OF DRY EXTRACT OF GOLDEN THOROUGHWAX HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY ON THE TOXIC HEPATITIS MODEL</b>	<b>62</b>
E.V. Ferubko, E.N. Kurmanova, L.B. Strelkova, R.K. Kurmanov, I.A. Lupanova, M.A. Javakhian, T.D. Dargayeva, P.G. Mizina	

УДК 582.681:581.2:57.082

## МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПЛОДОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS L.*)

**Г. В. Адамов**, аспирант, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

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

**О. Л. Сайбель**, канд. фарм. наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [olster@mail.ru](mailto:olster@mail.ru)

Данная статья посвящена морфолого-анатомическому изучению нового вида лекарственного растительного сырья – плодов витекса священного. Установлены морфологические и анатомо-диагностические признаки, позволяющие проводить идентификацию этого вида сырья. Полученные данные будут включены в проект фармакопейной статьи.

**Ключевые слова:** витекс священный, плоды, морфологические и анатомические признаки

Витекс священный (*Vitex agnus-castus L.*), известный как прутняк обыкновенный или Авраамово дерево, – один из видов древовидных кустарников, входящих в род Витекс (*Vitex L.*). Всего род насчитывает более 215 видов.

Витекс священный – *Vitex agnus-castus L.*, сем. вербеновые – *Verbenaceae* – небольшое деревце или кустарник до 1,5 м высоты. Стебли прямостоячие, четырехгранные, густо покрытые прижатыми волосками. Листья супротивно-пальчатые, черешковые, состоящие из 5–7 узколанцетных, острых, цельнокрайних или пильчатых листочков, в основании

суженных в короткий черешочек, сверху голых, снизу густо опушенных. Цветки мелкие, многочисленные, пятилепестковые, в сжатых пазушных полузонтиках, собранные в метельчато-колосовидное, густое, прерывистое соцветие. Плоды – шаровидные костянки до 5 мм в диаметре.

В настоящее время ареал распространения витекса священного достаточно обширен: произрастает он в закрытых заповедных зонах Крыма, на возвышенностях Кавказа, в Краснодарском крае, Иране, Малой Азии и на Балканах. Плоды витекса могут применяться как специя, так как обладают пряным вкусом [1].

Плоды витекса священного содержат органические кислоты (муравьиную, уксусную, пропионовую, масляную, валериановую, капроновую), алкалоиды, витамин С, дубильные вещества, кумарины, флавоноиды (кастицин, кверцеттагетин, кемпферол), эфирное масло, в состав которого входят цинеол, линолен, пинен, сабинен, пальмитиновая кислота.

Витекс священный является одним из первых растений, использовавшихся для лечения расстройств, связанных с нарушениями

женской репродуктивной системы [2]. Уже с древних времен известно, что витекс оказывает благотворное влияние на боли в молочной железе, что доказано многими современными исследованиями [3].

Витекс обладает противовоспалительным, обеззараживающим, кровоостанавливающим, противомаларийным, болеутоляющим, антимикробным, успокоительным и антиканцерогенным действием [4,5].

Современные исследования показали, что витекс эффективен при масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, расстройствах когнитивных функций [6–8], входит в состав лекарственных средств: «Мастодион», «Циклодион» и др.

Плоды витекса священного включены в Европейскую, Немецкую гомеопатическую фармакопеи [9,10] и др. В России этот вид лекарственного растительного сырья не является официальным и нормативная документация на него отсутствует.

В настоящее время сотрудниками ФГБНУ ВИЛАР изучается возможность использования плодов витекса священного в качестве сырья для разработки нового лекарственного препарата. В связи с этим возникла необходимость стандартизации данного вида сырья.

В соответствии с требованиями ГФ XIII, одним из критериев подлинности является характеристика лекарственного растительного сырья по внешним и микродиагностическим признакам.

В этой связи цель работы – изучение морфологического и анатомического строения плодов витекса священного для выявления диагностических признаков лекарственного растительного сырья.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись высушенные цельные плоды дикорастущего

витекса священного (*Vitex agnus-castus L.*), заготовленные в 2016 г. в Македонии.

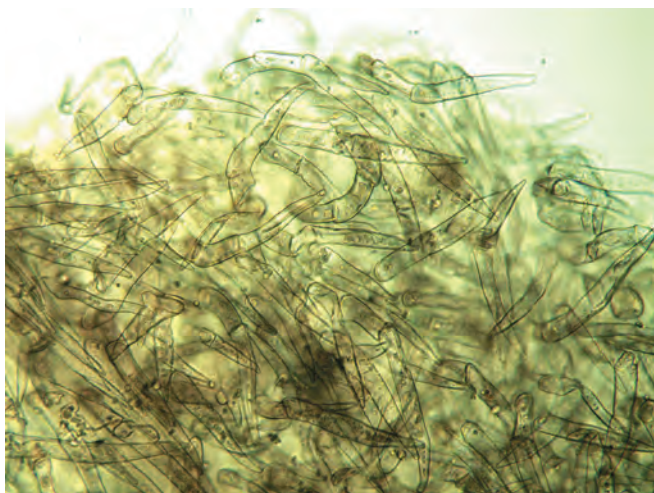
Морфологическое исследование плодов витекса священного проводилось с использованием методик, описанных в ОФС.1.5.1.0007.15 «Плоды», анатомическое – в соответствии с ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [11]. Для получения микрофотографий использовался биологический микроскоп «Альтами БИО 2 LED» с цифровой насадкой фирмы ООО «Альтами» (Россия). Фотографии были обработаны на компьютере в программе Adobe Photoshop 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения морфологического строения цельного сырья было установлено, что плоды представляют собой костянки от яйцевидной до почти округлой формы диаметром до 5 мм, с непадающей опушенной чашечкой зеленовато-серого цвета. Чашечка с 4–5 короткими треугольными зубчиками, покрывает от 2/3 до 3/4 поверхности плода. У основания плода иногда имеется короткая плодоножка длиной около 1 мм. На поперечном срезе плода при рассмотрении под лупой (×10) или стереомикроскопом (×16) видны 4 гнезда, каждое из которых содержит мелкое продолговатое семя. Цвет плодов оливково-черный и черновато-коричневый. Запах ароматный. Вкус водного извлечения горьковато-пряный, слегка островатый.

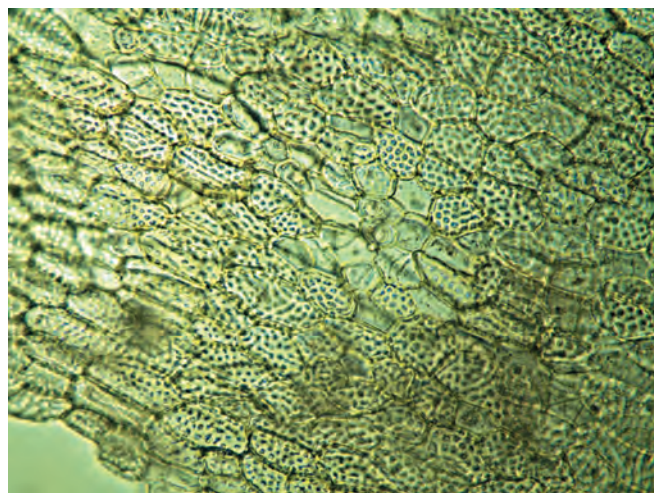
Согласно требованиям ГФ XIII, подлинность лекарственного растительного сырья по микроскопическим признакам устанавливается для цельного, измельченного сырья и порошка.

При исследовании анатомического строения плодов витекса священного установлены следующие признаки: наружный эпидермис чашечки плода с поверхности имеет многоугольные клетки и густо покрыт простыми



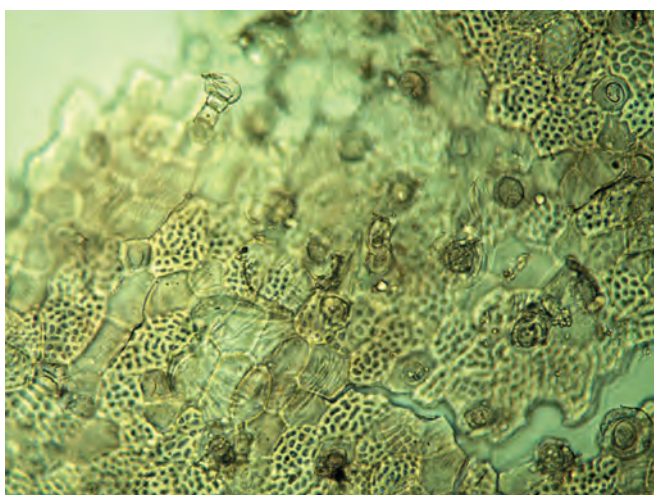
**РИС. 1.** Фрагмент эпидермиса чашечки с волосками (×400)

прямыми, серповидно-изогнутыми и извилистыми 1–5-клеточными волосками с шероховатой кутикулой, расширенными в местах соединения клеток (рис. 1). При рассмотрении давленого препарата плода видны фрагменты эпидермиса (эпидермиса), состоящие из многоугольных толстостенных клеток с хорошо видными крупными порами; фрагменты эпидермиса (эпидермиса) с железистыми волосками, состоящими из короткой ножки и одно- или многоклеточной головки, эфирномасличными железками округлой формы и простыми волосками такого же строения, как на чашечке, местами заметна складчатость кутикулы и различимы

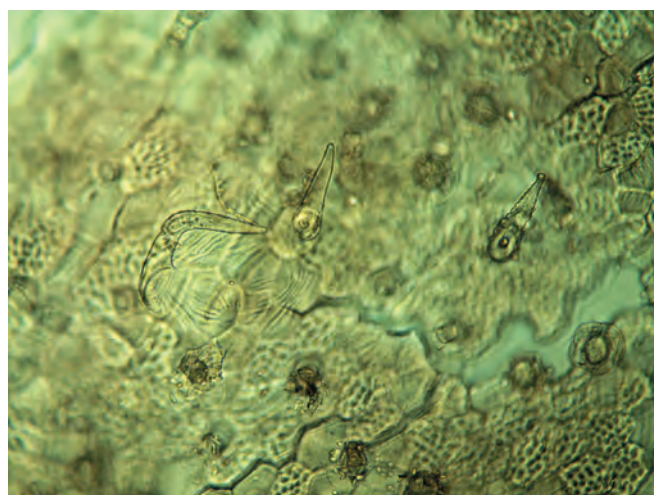


**РИС. 2.** Фрагмент экзокарпия с крупными порами (×400)

следы от опавших волосков в виде округлых валиков; фрагменты мезокарпия, состоящие из тонкостенных пористых клеток паренхимы, на границе с эндокарпием – из более уплотненных и отчасти одревесневших клеток; фрагменты эндокарпия, состоящие из каменных клеток с неодинаково утолщенными стенками, часто до исчезновения просвета, формы каменных клеток различны, но преимущественно они имеют изодиаметрическую форму, от желтоватого до желтовато-коричневого цвета; фрагменты семени, включающие группы крупных тонкостенных клеток семенной кожуры, имеющих ребристые и ступенчатые утолщения,

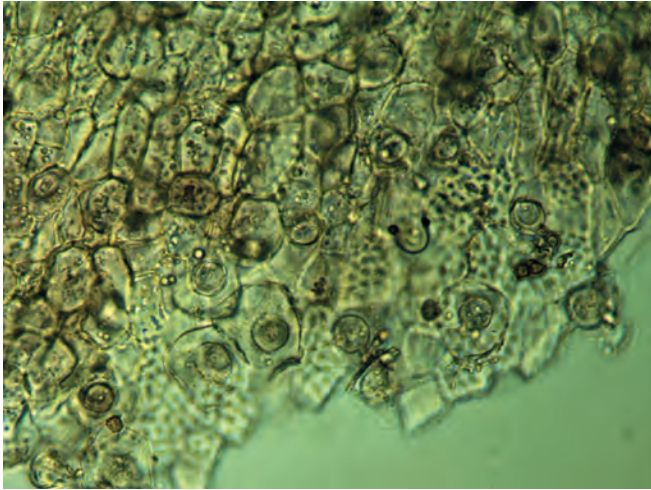


**РИС. 3.** Фрагмент экзокарпия с железистым волоском и эфирномасличной железкой (×400)

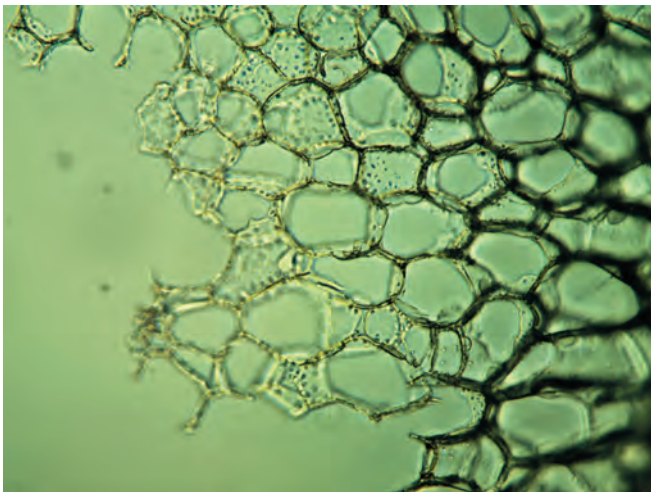
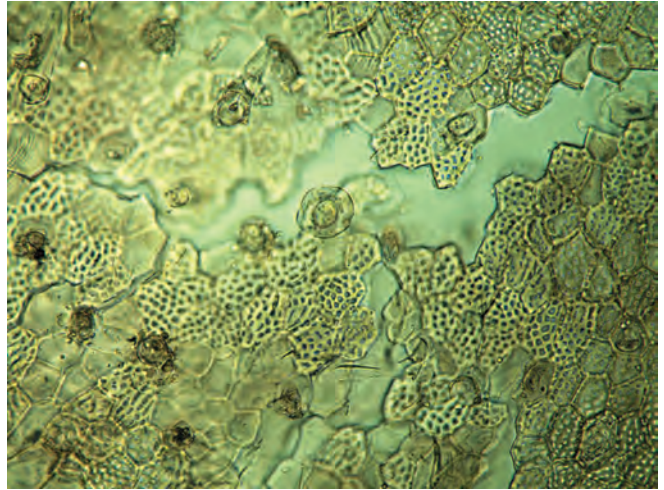


**РИС. 4.** Фрагмент экзокарпия с простыми волосками и эфирномасличной железкой (×400)

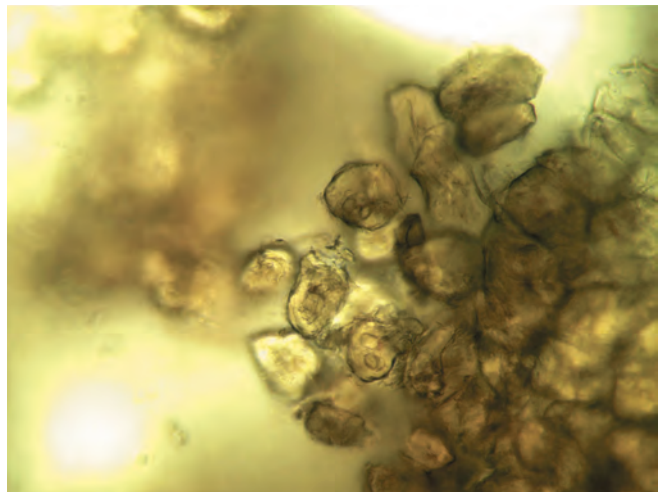




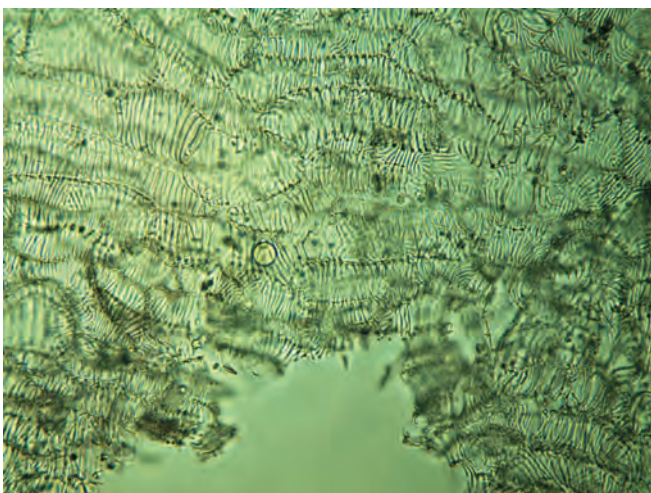
**РИС. 5.** Фрагменты экзокарпия с эфирномасличными железами (x400)



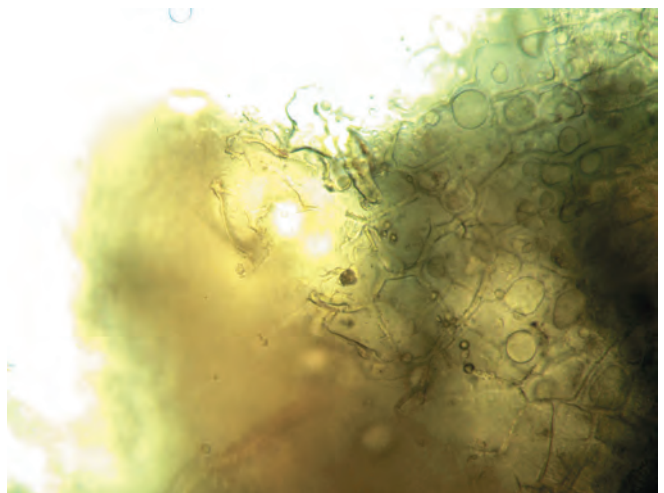
**РИС. 6.** Фрагмент паренхимы мезокарпия (x400)



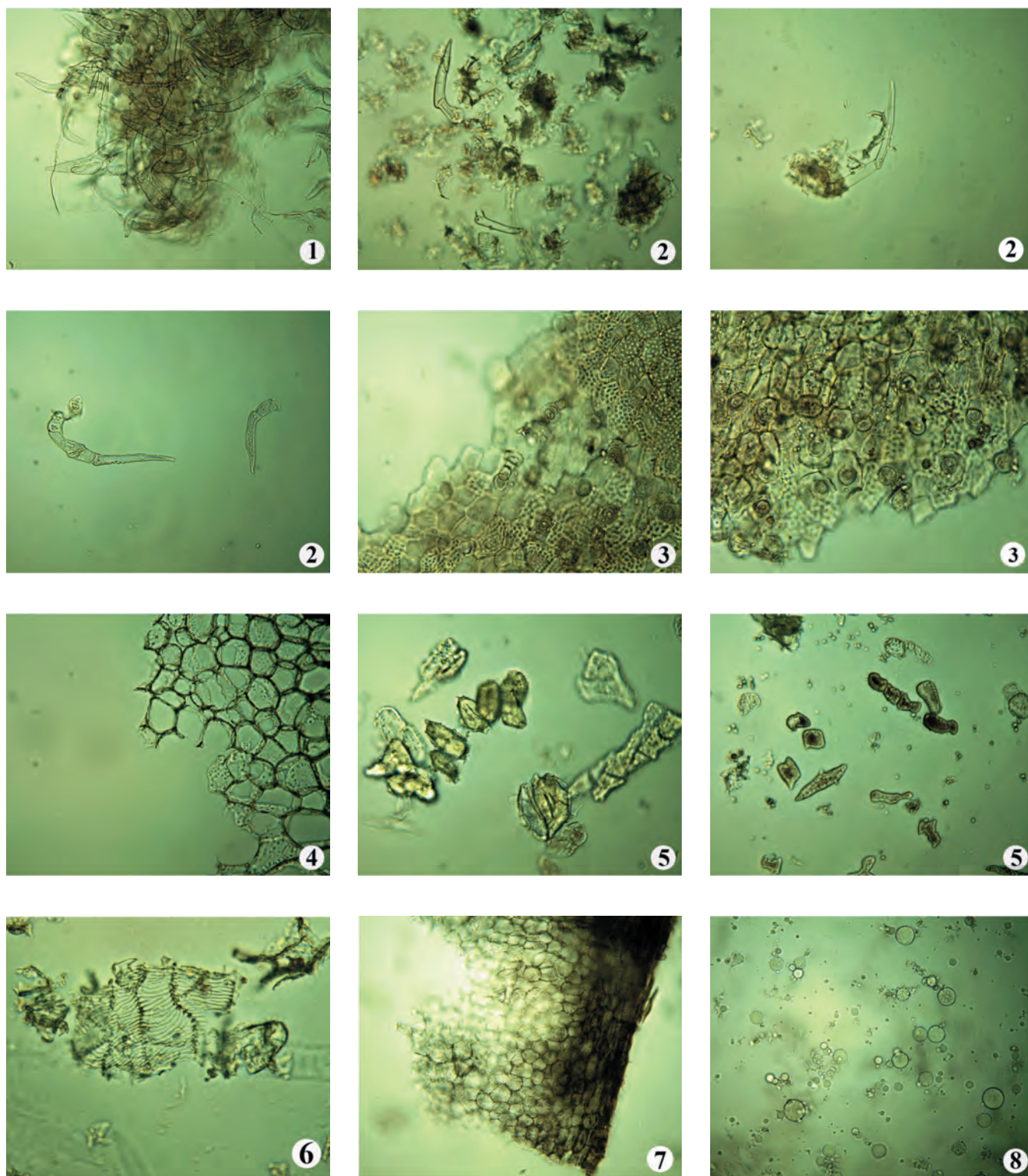
**РИС. 7.** Каменистые клетки (x400)



**РИС. 8.** Фрагмент семенной кожуры (x400)



**РИС. 9.** Фрагмент эндосперма (x400)



**РИС. 10.** Витекса священного плоды (порошок):  
 1 – фрагмент наружного эпидермиса чашечки (×400),  
 2 – простые волоски и их обломки (×400),  
 3 – фрагменты экзокарпия (×400),  
 4 – фрагмент паренхимы мезокарпия (×200),  
 5 – каменные клетки (×400),  
 6 – фрагмент семенной кожуры (×400),  
 7 – фрагмент поперечного среза (×400),  
 8 – алейроновые зерна (×400)

и группы тонкостенных клеток эндосперма, заполненных алейроновыми зернами (рис. 2–9).

Для порошка плодов при микроскопическом исследовании характерны фрагменты наружного эпидермиса чашечки, густо покрытые простыми 1–5-клеточными волосками; отдельные простые волоски и их обломки; фрагменты экзокарпия из толстостенных клеток с крупными порами; фрагменты экзокарпия с простыми и железистыми волосками и эфирномасличными железками; фрагменты паренхимы мезокарпия с тонкостенными пористыми клетками; группы каменистых клеток и отдельные каменистые клетки различной формы; фрагменты семенной кожуры из тонкостенных клеток с ребристыми и ступенчатыми утолщениями; встречаются отдельные алейроновые зерна, фрагменты эндосперма и поперечного среза (рис. 10).

## ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований были установлены диагностически значимые признаки морфологического и анатомического строения плодов витекса священного для определения подлинности сырья. Проведенное изучение давленого препарата плода позволит по микроскопическим признакам устанавливать подлинность цельного и измельченного сырья, а признаки, выявленные для порошка, позволяют проводить его идентификацию. Составлены разделы нормативного документа «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки», которые будут включены в проект фармакопейной статьи (ФС) на новый вид лекарственного растительного сырья – витекса священного плоды.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Флора СССР, т. XIX. – М.-Л., Изд-во АН СССР, 1953, с. 698–699.

2. Osbaldeston T.A., Wood R.P. A. *Dioscorides: De materia medica.* – Johannesburg: *Ibidis.* – 2000.
3. Schulte, P., et al. *The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus-castus (Chasteberry): A systematic review and meta-analysis // European Psychiatry, 41 (2017): 907–908.*
4. Abeer Y. Ibrahim, Samah A. El-Newary, Eman R. Youness, Amr M.M. Ibrahim, Waila A. El Kashak. *Protective and therapeutic effect of Vitex agnus-castus against prostate cancer in rat // Journal of Applied Pharmaceutical Science. Vol. 7 (12), pp. 133–143, December, 2017.*
5. Bashir Ahmad, Sadiq Azam, Shumaila Bashir, Achyut Adhikari and M. Iqbal Choudhary. *Biological activities of a new compound isolated from the aerial parts of Vitex agnus-castus L. // African Journal of Biotechnology. Vol. 9 (53), 27 December, 2010, pp. 9063–9069.*
6. Horrobin D.F. *Prolactin: physiology and clinical significance/ Horrobin D.F.* – Lancaster: MTP Press Ltd., 1973, pp. 503–507.
7. Webster D.E., et al. *Activation of the  $\mu$ -opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: Implication for its use in PMS // Journal of ethnopharmacology, 106.2 (2006): 216–221.*
8. Allahtavakoli Mohammad, et al. *Vitex agnus-castus extract improves learning and memory and increases the transcription of estrogen receptor  $\alpha$  in hippocampus of ovariectomized rats // Basic and clinical neuroscience, 6.3 (2015): 185.*
9. *European Pharmacopoeia – 8th Edition, published 15 July 2013, replaces the 7th Edition on 1 January 2014, pp. 1137–1138.*
10. *German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP). Vol. 2, 2000.*
11. *Государственная фармакопея РФ XIII издания, 2015 г., Москва [Электронный ресурс]. Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. URL: <http://femb.ru/feml>.*

## MORPHOLOGICAL-ANATOMIC STUDY THE FRUITS OF VITEX AGNUS-CASTUS L.

**G. V. Adamov, E. A. Konyaeva, O. G. Alentyeva, O. L. Saybel,**

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

*This article is devoted to morphological and anatomical study of a new type of medicinal plant raw materials – the fruits of *Vitex agnus-castus* L. As a result, morphological and anatomical and diagnostic features were identified, allowing the identification of this type of raw material. The obtained data will be included in the draft Pharmacopoeia article.*

**Keywords:** *Vitex agnus-castus* L., chaste tree, fruits, morphological and anatomical features

УДК 615.072

## УСТАНОВЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ТЕТРАКАИН И КЕТОПРОФЕН, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

**Н. Н. Бачева**, аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

**Т. А. Кобелева**, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

**А. И. Сичко**, доктор фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

**Н. С. Бессонова**, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

**К. И. Илиев**, ассистент кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Приведены результаты исследования новой лекарственной формы «Тетракетозоль», изготовленной на основе геля «Тизоль» и содержащей по 1,0% тетракаина и кетопрофена. Для разработки способа идентификации изучены электронные спектры поглощения и оптические характеристики ионизированной и молекулярной форм лекарственных средств в субстанции и в присутствии геля «Тизоль». Показано, что спектры имеют высокоинтенсивные полосы поглощения в области 226 нм, 257 нм (рН = 1) и 259 нм, 304 нм (рН = 13). Осуществлен выбор аналитических длин волн этанольных растворов тетракаина и кетопрофена для их количественного определения в лекарственной форме с использованием приема К. Фирордта. Проведены исследования по анализу искусственной смеси, установлены оптимальные условия и разработан способ, позволяющий анализировать лекарственные средства с относительной ошибкой  $\pm 1,92$ – $2,54\%$ . Предложена методика спектрофотометрического количественного определения тетракаина и кетопрофена, позволяющая устанавливать качество

изготовления мази «Тетракетозоль» в пределах допустимых норм отклонений.

**Ключевые слова:** тетракаин, кетопрофен, гель «Тизоль», качественный и количественный анализ, спектрофотометрия.

Несмотря на наличие достаточно большого количества медикаментов на фармацевтическом рынке России, поиск и разработка новых лекарственных форм на сегодняшний день является актуальной задачей [2,5]. Нами предложена мазь «Тетракетозоль», состоящая из 0,1 г тетракаина, 0,1 г кетопрофена и 9,80 г геля «Тизоль», которая может найти широкое применение в хирургии, гинекологии, стоматологии, физиотерапии и педиатрии как местное анестезирующее, противовоспалительное и антисептическое средство. Для внедрения в практическую фармацию данной мягкой лекарственной формы возникла необходимость разработки способов качественного и количественного анализа компонентов в мази, которые можно будет использовать на уровнях фармацевтического и аптечного производства.

Для достижения данной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Изучить спектры поглощения объектов исследования в ультрафиолетовой области, установить их оптические параметры.

2. Доказать отсутствие химического взаимодействия тетракаина и кетопрофена с гелем «Тизоль».

3. Выбрать оптимальные условия, разработать методики качественного и количественного спектрофотометрического определения лекарственных препаратов в субстанции и мази «Тетракетозоль».

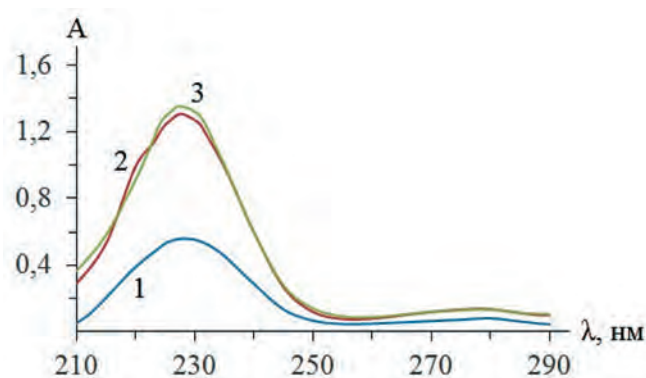
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гель «Тизоль» растворяется в сильных кислотах, растворах щелочей, очень мало растворим в воде и этаноле [1]. Кроме того, спектры поглощения тетракаина и кетопрофена перекрываются. Поэтому при разработке методик анализа лекарственных препаратов в мази необходимо устанавливать оптимальные условия его проведения, отсутствие взаимодействия тетракаина и кетопрофена с гелем, способ отделения основы, и рассчитывать оптические характеристики при экстремумах [3,5]. Для проведения исследования нами применен наиболее распространенный и применяемый в фармацевтической практике метод спектрофотометрии [4,6]. Изучение спектров поглощения лекарственных препаратов в УФ-области проводили при различных значениях pH среды с целью получения ионизированной и молекулярной форм их. Поглощение света в сильнокислой среде (pH = 1) соответствует спектру поглощения катионной формы соединений, в щелочной среде (pH = 13) – молекулы тетракаина и анионной формы кетопрофена. Для создания различных значений pH среды использовали 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения изучали

с помощью отечественного спектрофотометра СФ-2000 в пределах длин волн от 210 нм до 350 нм. Оптическую плотность растворов лекарственных препаратов измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм через 5 нм, а вблизи максимумов и минимумов светопоглощения – через 1 нм. Для доказательства отсутствия химической реакции мазевой основы с лекарственными препаратами изучены УФ-спектры поглощения их в кислой, щелочной и этанольной среде в присутствии различных концентраций геля «Тизоль».

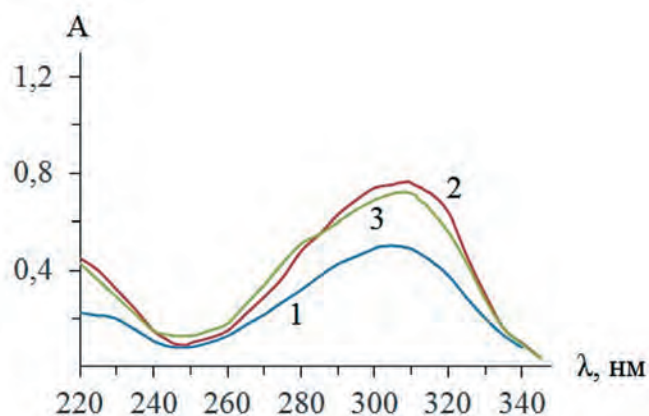
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр катионной формы тетракаина (рис. 1, кривая 1) имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом поглощения при длине волны 226–228 нм ( $\epsilon = 12500$ ) и одну малоинтенсивную полосу с  $\lambda = 280$  нм ( $\epsilon = 2625$ ) и минимум при длине волны 255–256 нм ( $\epsilon = 1375$ ). УФ-спектр щелочного раствора тетракаина (рис. 2, кривая 1) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 304–305 нм ( $\epsilon = 25150$ ) и минимум –



**РИС. 1.** УФ-спектры поглощения тетракаина в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

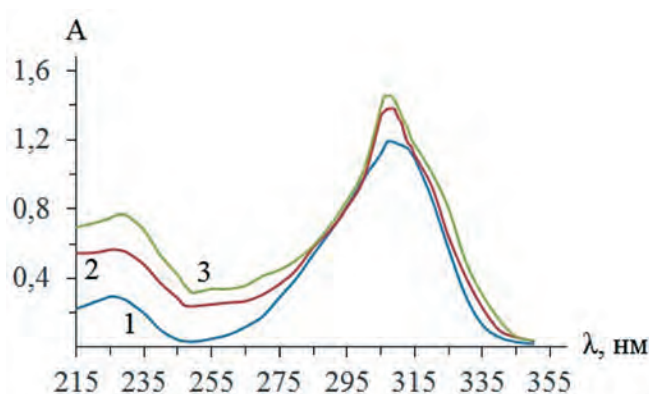
- 1 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (тетракаина) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (тетракаина) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л



**РИС. 2.** УФ-спектры поглощения тетракаина в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

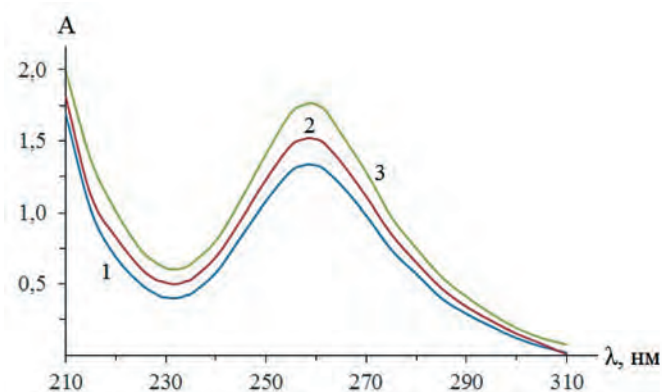
- 1 – С (тетракаина) =  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л

при  $\lambda = 247\text{--}248$  нм ( $\varepsilon = 4050$ ). Полоса светопоглощения молекулярной формы лекарственного препарата смещена bathochromно на 78 нм по сравнению с максимумом светопоглощения катионной формы, при этом наблюдается гипсохромный эффект. Кроме того, максимум кривой при pH = 13 смещен bathochromно на 24 нм



**РИС. 3.** УФ-спектры поглощения тетракаина в этаноле (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

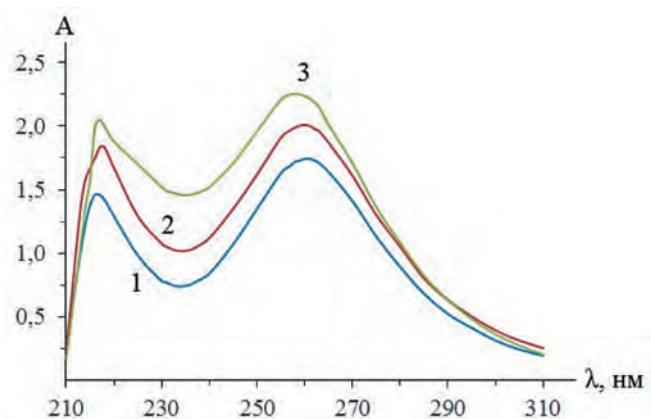
- 1 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (тетракаина) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л



**РИС. 4.** УФ-спектры поглощения кетопрофена в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

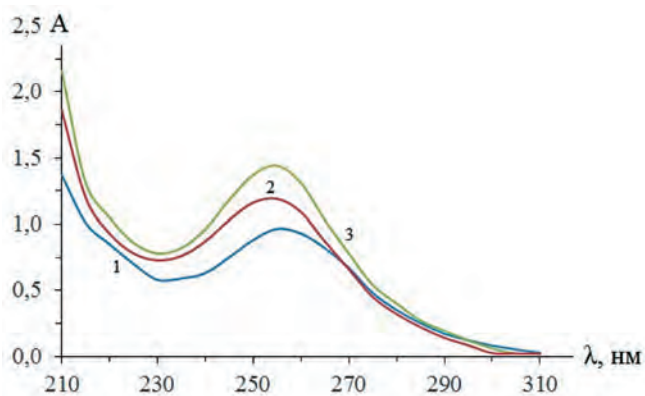
- 1 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л

относительно второй полосы поглощения катионной формы. Спектр поглощения тетракаина в этаноле (рис. 3, кривая 1) имеет две полосы поглощения с максимумами при длинах волн 226–228 нм ( $\varepsilon = 7197,5$ ), 307–308 нм ( $\varepsilon = 29750$ ) и минимумом при  $\lambda = 249\text{--}250$  нм ( $\varepsilon = 877,5$ ).



**РИС. 5.** УФ-спектры поглощения кетопрофена в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

- 1 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (кетопрофена) =  $8,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  
С (геля) =  $1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л



**РИС. 6.** УФ-спектры поглощения кетопрофена в этаноле (кривая 1) и в присутствии геля «Тизоль» (кривые 2 и 3):

- 1 – С (кетопрофена) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 2 – С (кетопрофена) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л, С (геля) =  $5,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л;
- 3 – С (кетопрофена) =  $4,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л, С (геля) =  $1,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л

Спектр поглощения катионной формы кетопрофена (рис. 4, кривая 1) имеет один максимум при длине волны 257–258 нм ( $\epsilon = 16750$ ) и минимум при  $\lambda = 230\text{--}232$  нм ( $\epsilon = 4750$ ). При pH = 13 (рис. 5, кривая 1) лекарственный препарат максимально поглощает свет в области длин волн 258–260 нм ( $\epsilon = 14500$ ) с гипсохромным эффектом и минимально – при  $\lambda = 232\text{--}234$  нм ( $\epsilon = 5000$ ). УФ-спектр кетопрофена в этаноле (рис. 6, кривая 1) имеет

одну высокоинтенсивную полосу поглощения, с батохромным эффектом по сравнению с катионной и анионной формой лекарственного препарата, при длине волны 254–256 нм ( $\epsilon = 24750$ ) и минимум светопоглощения при  $\lambda = 233\text{--}235$  нм ( $\epsilon = 14750$ ).

Как показали опытные данные, при введении геля «Тизоль» в кислый, щелочной, этанольный растворы тетракаина и кетопрофена (рис. 1–6, кривые 2 и 3) оптическая плотность спектров поглощения увеличивается с повышением концентрации основы. При этом положения экстремальных точек спектральных кривых остаются неизменными, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия лекарственных препаратов с мазевой основой. Это дает основание готовить мазь тетракаина и кетопрофена на геле «Тизоль», в которой фармакологическое действие лекарственных препаратов будет усиливаться основой.

По спектрам поглощения тетракаина и кетопрофена рассчитали оптические характеристики, такие как молярные и удельные коэффициенты светопоглощения при максимумах и минимумах, их отношения. Полученные данные (табл. 1) заметно отличаются друг от друга и могут быть использованы

Таблица 1

**ОПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАТИОННОЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФОРМ ТЕТРАКАИНА И КЕТОПРОФЕНА**

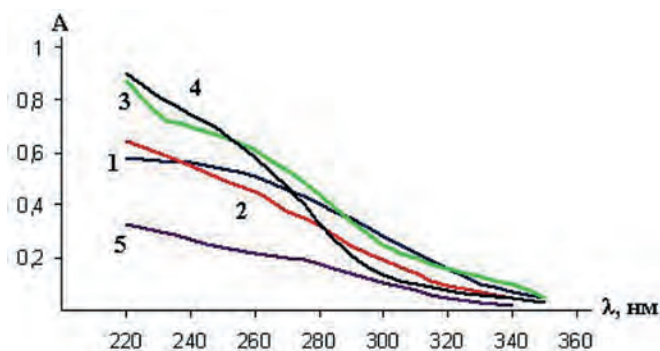
pH = 1		pH = 13	
Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
<b>Тетракаин</b>			
$\epsilon_{\max(226)}$	12 500	$\epsilon_{\max(304)}$	25 150
$\epsilon_{\max(280)}$	2625	$\epsilon_{\min(247)}$	4050
$\epsilon_{\min(255)}$	1375	$\epsilon_{\max(304)}/\epsilon_{\min(247)}$	6,21
$\epsilon_{\max(226)}/\epsilon_{\min(255)}$	9,09	$\lg \epsilon_{\max(304)}$	4,40
$\epsilon_{\max(280)}/\epsilon_{\min(255)}$	1,91	$\lg \epsilon_{\min(247)}$	3,61



pH = 1		pH = 13	
Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
$\lg \epsilon_{\max(226)}$	4,10	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (304)$	836,02
$\lg \epsilon_{\max(280)}$	3,42		
$\lg \epsilon_{\min(255)}$	3,14	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (247)$	134,63
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (226)$	415,50		
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (280)$	87,26	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (304) / E_{1\text{ см}}^{1\%} (247)$	6,21
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (255)$	45,71		
<b>Кетопрофен</b>			
$\epsilon_{\max(257)}$	16 750	$\epsilon_{\max(259)}$	14 500
$\epsilon_{\min(231)}$	4750	$\epsilon_{\min(233)}$	5000
$\epsilon_{\max(257)} / \epsilon_{\min(231)}$	3,53	$\epsilon_{\max(259)} / \epsilon_{\min(233)}$	2,90
$\lg \epsilon_{\max(257)}$	4,22	$\lg \epsilon_{\max(259)}$	4,16
$\lg \epsilon_{\min(231)}$	3,68	$\lg \epsilon_{\min(233)}$	3,70
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (257)$	658,72	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (259)$	570,24
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (231)$	186,80	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (233)$	196,63
$E_{1\text{ см}}^{1\%} (257) / E_{1\text{ см}}^{1\%} (231)$	3,53	$E_{1\text{ см}}^{1\%} (259) / E_{1\text{ см}}^{1\%} (233)$	2,90

для идентификации и количественного анализа лекарственных препаратов в субстанции и мази «Тетракетозоль».

Нами изучены УФ-спектры поглощения кислого, щелочного раствора геля «Тизоль» и его спиртовой вытяжки (рис. 7). Полученные данные показали, что оптическая плотность растворов тизоля уменьшается в области от 220 нм до 340 нм. Исходя из этого, при разработке способов количественного анализа препаратов в мази спектрофотометрическим методом их необходимо отделять от основы или растворять лекарственную



**РИС. 7.** Спектры поглощения геля «Тизоль»: 1 – pH = 2, C = 0,05%; 2 – pH = 4, C = 0,05%; 3 – pH = 10, C = 0,025%; 4 – pH = 13, C = 0,025%; 5 – этанольный раствор, C = 0,05%

форму в подходящем растворителе, а плотность спиртовых растворов следует измерять по отношению к этанольной вытяжке геля «Тизоль».

С целью разработки способа количественного анализа лекарственных средств при их совместном присутствии в мази изучали спектры поглощения этанольных растворов субстанций соединений (рис. 3, 6). Оба препарата, содержащиеся в прописи, поглощают свет в пределах длин волн 220–320 нм. Спектры поглощения двух соединений перекрываются, поэтому каждое из них в смеси количественно определять, применив основной закон светопоглощения, невозможно. Для аналитических целей нами использован метод К. Фирордта, согласно которого оптическая плотность смеси двух компонентов (1, 2) при длинах волн ( $\lambda_1, \lambda_2$ ) выражается уравнениями:

$$A(\lambda_1) = \varepsilon_1(\lambda_1) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2 \cdot l$$

$$A(\lambda_2) = \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot C_1 \cdot l + \varepsilon_2(\lambda_2) \cdot C_2 \cdot l,$$

где:  $C_1$  и  $C_2$  – концентрации компонентов, моль/л;

$\varepsilon_1(\lambda_1), \varepsilon_1(\lambda_2), \varepsilon_2(\lambda_1), \varepsilon_2(\lambda_2)$  – исходные молярные коэффициенты светопоглощения при длинах волн  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$ ;  $l$  – толщина рабочего слоя, см.

После решения системы уравнений и приняв, что  $l = 1$  см, концентрации  $C_1$  и  $C_2$  в моль/л рассчитывают по уравнениям:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)},$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)},$$

Максимум и минимум на кривой соответствует аналитическим длинам волн  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$ . Известно, что точность определения концентраций  $C_1$  и  $C_2$  повышается с увеличением разности  $\varepsilon_1(\lambda_1)/\varepsilon_2(\lambda_1) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2)$  или  $\varepsilon_2(\lambda_2)/\varepsilon_1(\lambda_2) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot \varepsilon_1(\lambda_1)$ . Поэтому для нахождения оптимальных длин волн при количественном определении тетракаина и кетопрофена в мази спектрофотометрическим методом строили кривые  $\varepsilon(\text{кет.}) - \varepsilon(\text{тетр.}) = f(\lambda)$ , как приведено на рисунке 8, а также изучали зависимость  $\varepsilon(\text{кет.})/\varepsilon(\text{тетр.})$  от длины волны (рис. 9).

На кривой рисунка 8 имеется один максимум в области 254–255 нм и два минимума при длинах волн 230 нм и 307 нм. Максимум близок к максимальному поглощению света кетопрофеном в этаноле (рис. 6). Первый минимум на кривой находится вблизи первого максимума поглощения спиртового раствора

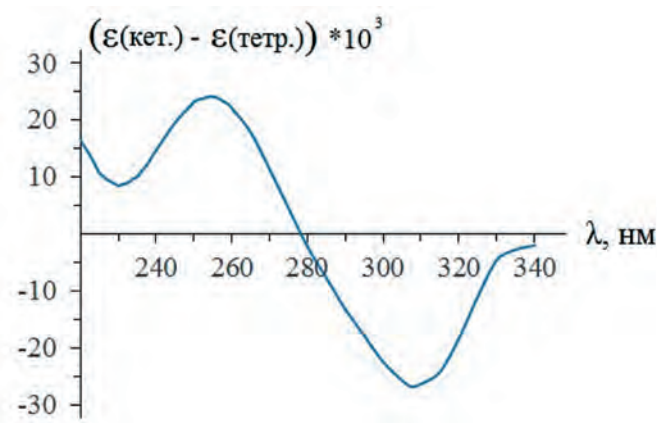


РИС. 8. Зависимость  $\varepsilon(\text{кет.}) - \varepsilon(\text{тетр.})$  от длины волны

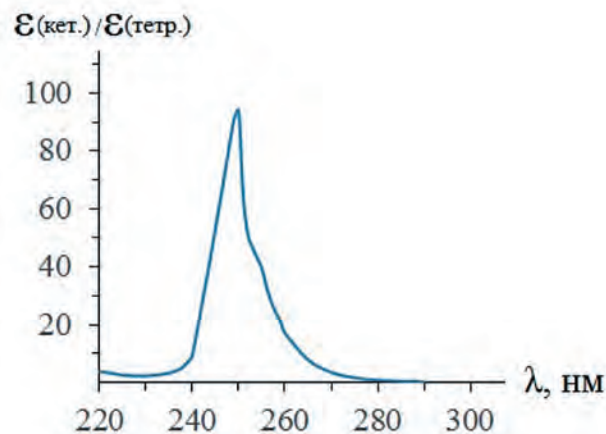


РИС. 9. График зависимости  $\varepsilon_{\text{кет.}}/\varepsilon_{\text{тетр.}}$  от длины волны

Таблица 2

**ДАННЫЕ РАСЧЕТА МОЛЯРНЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПОГЛОЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ АНАЛИТИЧЕСКИХ ДЛИНАХ ВОЛН**

Лекарственное средство	C, моль/л	A(226нм)	ε(226нм)	A(255нм)	ε(255нм)
Тетракаин	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,30	15 000	0,05	2500
Кетопрофен	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,24	24 000	0,35	35 000

тетракаина ( $\lambda = 226$  нм), а второй минимум соответствует второму максимальному поглощению данного соединения (рис. 3). На кривой рисунка 9 наблюдается одна экстремальная точка ( $\lambda = 249-250$  нм), которая близка к максимуму поглощения кетопрофена и минимуму поглощения при длине волны 230 нм. Поэтому для количественного анализа тетракаина и кетопрофена в качестве аналитических выбранных длин волн 226 нм и 255 нм. Результаты исследований позволили установить значения молярных коэффициентов поглощения лекарственных средств при аналитических длинах волн (табл. 2), необходимые для проведения расчетов при количественном определении соединений в анализируемой мази.

Для разработки методики спектрофотометрического анализа тетракаина и кетопрофена в мягкой лекарственной форме готовили искусственную смесь с точной концентрацией

ингредиентов согласно прописи, заменяя основу гель «Тизоль» на 95,0% этиловый спирт. Анализ проводили следующим способом: в мерную колбу вместимостью 50,0 мл вносили 0,5 мл этанольного раствора смеси лекарственных веществ и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. В мерную колбу на 25,0 мл переносили 0,5 мл полученного раствора, добавляли этанол до метки и измеряли оптическую плотность смеси при длинах волн 226 нм и 255 нм по отношению к этиловому спирту. По приведенным выше формулам и полученным значениям оптических плотностей рассчитывали концентрацию тетракаина ( $C_1$ ) и кетопрофена ( $C_2$ ) в моль/л и находили содержание лекарственных средств в искусственной смеси в граммах. По результатам шести параллельных опытов (табл. 3) установлено, что массы тетракаина и кетопрофена находятся в пределе

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ИСКУССТВЕННОЙ СМЕСИ**

A(226)	A(255)	Концентрация, моль/л		m <sub>1</sub> (тетр), г	m <sub>2</sub> (кет), г
		C <sub>1</sub> (тетр)	C <sub>2</sub> (кет)		
0,29	0,29	$6,86 \cdot 10^{-6}$	$7,88 \cdot 10^{-6}$	0,103	0,100
0,30	0,295	$7,35 \cdot 10^{-6}$	$7,74 \cdot 10^{-6}$	0,111	0,098
0,29	0,29	$6,86 \cdot 10^{-6}$	$7,88 \cdot 10^{-6}$	0,103	0,100
0,30	0,29	$7,61 \cdot 10^{-6}$	$7,74 \cdot 10^{-6}$	0,114	0,098
0,295	0,29	$7,24 \cdot 10^{-6}$	$7,85 \cdot 10^{-6}$	0,109	0,100
0,29	0,285	$7,12 \cdot 10^{-6}$	$7,63 \cdot 10^{-6}$	0,107	0,097

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ИСКУССТВЕННОЙ СМЕСИ**

№ п/п	Найдено				Метрологические характеристики	
	тетракаина		кетопрофена			
	C, моль/л	W, %	C, моль/л	W, %		
1	$6,86 \cdot 10^{-6}$	103,18	$7,70 \cdot 10^{-6}$	97,80	Тетракаин $\bar{w} = 100,33\%$ $S = 3,052$ $S_{\bar{w}} = 1,079$ $\varepsilon_{\alpha} = 2,55$ $A = \pm 2,54\%$ $\Delta = 100,33 \pm 2,55\%$	Кетопрофен $\bar{w} = 99,90\%$ $S = 2,295$ $S_{\bar{w}} = 0,812$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,92$ $A = \pm 1,92\%$ $\Delta = 99,90 \pm 1,92\%$
2	$6,86 \cdot 10^{-6}$	103,18	$7,74 \cdot 10^{-6}$	98,41		
3	$6,48 \cdot 10^{-6}$	97,47	$7,70 \cdot 10^{-6}$	97,80		
4	$6,48 \cdot 10^{-6}$	97,47	$8,01 \cdot 10^{-6}$	101,85		
5	$6,86 \cdot 10^{-6}$	103,18	$8,01 \cdot 10^{-6}$	101,85		
6	$6,48 \cdot 10^{-6}$	97,47	$7,70 \cdot 10^{-6}$	97,80		
7	$6,86 \cdot 10^{-6}$	103,18	$8,01 \cdot 10^{-6}$	101,85		
8	$6,48 \cdot 10^{-6}$	97,47	$8,01 \cdot 10^{-6}$	101,85		

0,097–0,114 г, что соответствует допустимым нормам ( $A = \pm 15,0\%$ ).

Для установления ошибки количественного определения лекарственных средств в искусственной смеси провели восемь параллельных определений и полученные результаты опытов статистически обработали (табл. 4). Результаты исследований показали, что относительная погрешность анализа тетракаина и кетопрофена составляет  $\pm 2,54\%$ ,  $\pm 1,92\%$ , соответственно.

Поэтому описанный способ предложено использовать для количественного определения лекарственных средств в мази, изготовленной на основе геля «Тизоль».

Методика: навеску лекарственной формы около 0,1 г (точная масса) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20,0 мл 95,0% этанола и смесь перемешивают до получения дисперсной системы. После растворения препаратов, полученную смесь фильтруют

Таблица 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МАЗИ**

A(226)	A(255)	Концентрация, моль/л		$m_1$ (тетр), г	$m_2$ (кет), г	Допустимые нормы	
		C <sub>1</sub> (тетр)	C <sub>2</sub> (кет)			г	$\pm \%$
0,30	0,295	$7,35 \cdot 10^{-6}$	$7,74 \cdot 10^{-6}$	0,111	0,098	Тетракаин 0,085–0,115	15,0
0,29	0,29	$6,86 \cdot 10^{-6}$	$7,88 \cdot 10^{-6}$	0,103	0,100		
0,295	0,29	$7,24 \cdot 10^{-6}$	$7,85 \cdot 10^{-6}$	0,109	0,100		
0,28	0,26	$7,65 \cdot 10^{-6}$	$6,88 \cdot 10^{-6}$	0,115	0,088	Кетопрофен 0,085–0,115	15,0
0,29	0,285	$7,12 \cdot 10^{-6}$	$7,63 \cdot 10^{-6}$	0,107	0,097		
0,30	0,29	$7,61 \cdot 10^{-6}$	$7,74 \cdot 10^{-6}$	0,114	0,098		

через бумажный складчатый фильтр (белая лента). Далее, к 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют этиловый спирт до получения общего объема 25,0 мл и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 226 и 255 нм по отношению к раствору сравнения (этанольная вытяжка геля «Тизоль», полученная аналогичным способом). По данным оптических плотностей, молярных коэффициентов светопоглощения находят концентрации лекарственных средств  $C_1$  и  $C_2$  и ведут расчет содержания их в граммах.

Для достоверности результатов исследований провели параллельные опыты (табл. 5) и установили, что ошибка количественного спектрофотометрического определения тетракаина и кетопрофена в мази «Тетракетозоль» находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г № 751н) при затрате времени на его выполнение 15–20 мин.

## ВЫВОДЫ

Изучены электронные спектры поглощения ионизированной и молекулярной форм тетракаина и кетопрофена в субстанции и в присутствии геля «Тизоль». Установлено отсутствие химического взаимодействия препаратов с мазевой основой в кислой, щелочной и этанольной средах.

Рассчитаны оптические характеристики (молярный, удельный показатели поглощения, отношения коэффициентов светопоглощения при экстремумах и минимумах). Показано, что спектры имеют высокоинтенсивные полосы поглощения со значениями молярных показателей при максимумах 2625, 12500, 16750 (рН = 1) и 14500, 25150 (рН = 13). Это обуславливает возможность применения спектральных характеристик для качественного и количественного определения изучаемых соединений.

Выбраны аналитические длины волн этанольных растворов по УФ-спектрам поглощения для количественного определения лекарственных средств в прописи с использованием приема К. Фирордта. Определены молярные коэффициенты двух соединений, содержащихся в мази, при установленных критических точках поглощения в пределах их концентраций  $1,0 \cdot 10^{-5}$  –  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

Проведены исследования по анализу искусственной смеси, установлены оптимальные условия и разработан способ, позволяющий количественно определять изучаемые лекарственные средства с относительной ошибкой  $\pm 1,92$ – $2,54\%$ .

Предложена методика количественного определения тетракаина и кетопрофена в мази «Тетракетозоль» с применением УФ-спектрофотометрии при затрате времени на ее выполнение 15–20 мин. Установлено, что ошибка анализа препаратов в мягкой лекарственной форме предлагаемым способом находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах по нормативной документации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2016. – Т. 18. – № 2. – С.721–725.
2. Гагин П.А. Бекетов Б.Н. Разработка методов анализа и оценки биологической доступности мази на основе Тизоль // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2012. – № 3. – С. 57–59.
3. Захарова А.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Спектрофотометрический анализ натрия диклофенака и лидокаина гидрохлорида в новой мягкой лекарственной форме

- «Диклизоль» // Казанская наука. – 2010. – № 3. – С. 236–241.
4. Кинев М.Ю., Мельникова О.А., Петров А.Ю., Забояркина Д.В. Разработка методики количественного определения триазавирина в водных растворах с использованием метода спектрофотометрии // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 132–136.
  5. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: монография // – Тамбов: Изд-во ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. – 88 с.
  6. Марочкина Е.Э., Ускова Е.Н., Лабзина Л.Я., Галочкина Е.Г. Современные методы фармацевтического анализа антибиотиков-аминогликозидов: ИК-спектроскопия, спектрофотометрия // Электронный научный журнал. – 2017. – № 3–1 (18). – С. 43–46.

## ESTABLISHMENT OF QUALITY AND QUANTITATIVE INDICES OF THE NEW DOSAGE FORM CONTAINING TETRAKAIN AND KETOPROFEN WITH SPECTROPHOTOMETRY

**N.N. Bacheva, T.A. Kobleva, A.I. Sichko, N.S. Bessonova, K.I. Iliyev**

*Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia*

*Results of research of the new dosage form of Tetraketozol made on the basis of Tizol gel and containing 1,0% of a tetrakain and ketoprofen are given in work. For development of a way of identification electronic ranges of absorption and optical characteristics of the ionized and molecular forms of medicines in substance and in the presence of Tizol gel are investigated. It is shown that ranges have high-intensity strips of absorption in the field of 226 nanometers, 257 nanometers (pH = 1) and 259 nanometers, 304 nanometers (pH = 13). The choice of analytical lengths of waves ethanol solutions of tetrakain and ketoprofen for their quantitative definition in a dosage form with use of reception K. Firordta is carried out. Researches on the analysis of artificial mix are conducted, optimum conditions are established and the way allowing to analyze medicines with a relative mistake  $\pm 1,92-2,54\%$  is developed. The technique of spectrophotometric quantitative definition of a tetrakain and ketoprofen allowing to establish quality of production of Tetraketozol ointment within admissible norms of deviations is offered.*

**Keywords:** tetrakain, ketoprofen, Tizol gel, qualitative and quantitative analysis, spectrophotometry.

УДК615.779.9-07

## РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НОВОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

**Е. И. Саканян**, доктор фарм. наук, профессор, Директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

**Е. Н. Семенова**, эксперт 2 категории лаборатории антибиотиков, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

**С. И. Кулешова**, канд. биол. наук, начальник лаборатории антибиотиков, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

**С. М. Суханова**, канд. биол. наук, начальник лаборатории бактериологических питательных сред и культур клеток, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

**Н. М. Минаева**, эксперт 2 категории лаборатории бактериологических питательных сред и культур клеток, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

---

Проведена оценка качества разработанной экспериментальной питательной среды на основе отечественных компонентов и питательной среды для турбидиметрии, рекомендованной зарубежными фармакопеями. Результаты сравнительного исследования биологических и физико-химических показателей качества сред позволяют сделать вывод о возможности использования экспериментальной питательной среды для оценки содержания действующего вещества в лекарственных средствах на основе антибиотиков турбидиметрическим методом.

**Ключевые слова:** питательная среда, контроль качества, турбидиметрия

Особое внимание всего мирового сообщества сегодня приковано к глобальной проблеме, с которой сталкивается человечество, – стремительное распространение устойчивости микроорганизмов. К появлению

последних, помимо иррационального использования противомикробных препаратов, приводит также применение некачественных антибиотиков. В целях решения этой проблемы существенное внимание необходимо уделять обеспечению качества и клинической эффективности антибактериальных препаратов. В свою очередь, эффективность антибиотиков описывается с точки зрения активности, и точное ее измерение имеет решающее значение для безопасного и правильного использования антибиотиков. Поэтому очень важно количественное определение активного фармацевтического компонента в препаратах антибиотиков [1].

Проведенный анализ отечественных и зарубежных монографий, регламентирующих качество антибиотиков, позволил установить, что в настоящее время ведущими зарубежными фармакопеями для оценки содержания действующего вещества в лекарственных средствах (ЛС) на основе антибиотиков

в большинстве случаев используются микробиологические методы анализа, основанные на непосредственном биологическом действии антибиотиков в отношении подобранных высокочувствительных тест-микроорганизмов. Это объясняет большую информативность и объективность микробиологических методов по сравнению с химическими, так как они позволяют определить не только общее содержание антибиотиков, но и их активные формы. Именно поэтому микробиологические испытания рекомендованы в качестве арбитражных методов при разрешении сомнений, касающихся возможного снижения или потери активности антибиотиков. В Европейской (EP), Американской (USP), Британской (BP) и Индийской (Ind P) фармакопеях используются две разновидности биологического тестирования: метод диффузии в агар и турбидиметрический метод. В отечественной фармакопейной практике (Фармакопеях СССР и ГФ РФ) применяется только диффузионный метод [2–9].

Вместе с тем турбидиметрический метод анализа является наиболее перспективным, так как в сочетании с развитием инструментального оборудования, значительно сокращая временные и экономические затраты, обеспечивает получение высокоточных и достоверных результатов [2].

С другой стороны, согласно общепринятым представлениям, питательные среды, составляя основу практически любого микробиологического исследования, нередко определяют своим качеством его результаты [10]. Правильный подбор состава питательной среды является важным фактором при проведении испытаний по определению активности антибиотиков.

Необходимо отметить, что питательные среды, используемые для количественного определения антибиотиков турбидиметрическим методом, должны удовлетворять следующим требованиям:

- обеспечивать хорошие условия для роста микроорганизмов;

- быть прозрачными;
- иметь цветность от светло-желтой до желтой [13,14].

Из обзора литературы и нормативной документации ясно, что для оценки содержания действующего вещества в лекарственных средствах на основе антибиотиков турбидиметрическим методом применяют ограниченное количество сред. Так, в Американской и Индийской фармакопеях это среда для антибиотиков №3, в Европейской фармакопее – среда «С». Данные среды в качестве белковой основы содержат пептон, имеют аналогичный компонентный состав, отличаясь между собой лишь количественным содержанием отдельных ингредиентов [5,9].

**Цель** исследования – разработать состав отечественной питательной среды для количественного определения антибиотиков турбидиметрическим методом, а также провести оценку качества разработанной экспериментальной питательной среды на основе отечественных компонентов и питательной среды для турбидиметрии, рекомендованной зарубежными фармакопеями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При разработке компонентного состава экспериментальной питательной среды (ЭПС) использовали белковые гидролизаты отечественного производства: панкреатический гидролизат казеина (ПГК) по ТУ 9229-240-78095326-2016, гидролизат мяса ферментативный (ГМФ) по ФСП 42-0487-4245-03.

Источниками углерода, серы, витаминов группы В и микроэлементов в ЭПС служили экстракт кормовых дрожжей (ТУ 9385-090-14237183-08) и D-глюкоза (ГОСТ 6038-79). Для поддержания необходимого уровня осмотического давления, обеспечивающего жизнедеятельность микроорганизмов, в среду был добавлен натрия хлорид (ГОСТ 4233-77).



В качестве среды сравнения использовали среду для антибиотиков №3 производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия). Пропись данной среды полностью соответствует среде №3, рекомендованной для турбидиметрического анализа USP и Ind P.

Питательные среды оценивали по физико-химическим показателям (рН, содержание аминного азота, хлоридов) и биологическим показателям (чувствительность, характер роста и стабильность морфологических признаков микроорганизмов) в соответствии с МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред» [11]. Для установления оксидазной и каталазной активности тест-микроорганизмов использовали наборы реагентов производства Becton Dickinson, США.

При определении биологических показателей питательных сред использовали тест-штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, полученные из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также штамм *Escherichia coli* ATCC 8739, полученный из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГБУ «ГосНИИгенетики и селекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт».

В качестве посевного материала использовали суточные культуры микроорганизмов, выращенные в соответствии с рекомендациями, изложенными в паспортах штаммов. Суспензии микроорганизмов для посева готовили в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида по отраслевому стандартному образцу (ОСО) мутности 42-28-85-П ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Полученные взвеси культур методом десятикратных разведений в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида доводили до необходимых концентраций и осуществляли посев на питательные среды.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принцип турбидиметрического метода – логарифмическая зависимость степени угнетения роста тест-микроорганизма в жидкой питательной среде от концентрации антибиотика. О задержке роста микроорганизмов судят по величине мутности среды.

Следует отметить, что время, затраченное на проведение турбидиметрического анализа, напрямую связано с временем, необходимым для визуализации микробного роста. При таком подходе оптимизация времени инкубации может быть достигнута благодаря использованию:

- богатой питательной среды, которая обеспечивает быстрый микробный рост;
- свежей микробной культуры, полученной в питательной среде, идентичной той, которая будет использована в анализе, с целью уменьшения лаг-фазы [12–14].

Учитывая вышеописанные условия, а также тот факт, что одним из критериев, определяющих качество и эффективность питательных сред, является наличие в их составе стандартных белковых основ, на первом этапе конструирования ЭПС была проведена работа по выбору белковой основы.

Казеин представляет собой белок, получаемый из обезжиренного молока и являющийся наиболее полноценным видом сырья для питательных сред. От других источников белка отличается постоянством состава и содержанием всех основных аминокислот и витаминов, в том числе и тех, которые отсутствуют в мясе и продуктах его переработки. Панкреатический гидролизат казеина (ПГК) получают с использованием ферментов поджелудочной железы, а именно – в процессе гидролиза происходит мягкое расщепление белков с образованием низкомолекулярных пептидов и отдельных аминокислот в доступной для усвоения микроорганизмами форме [15,16].

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИДКИХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД**

Физико-химические показатели	Жидкие питательные среды	
	№ 3 HIMEDIA	ЭПС
Внешний вид	Прозрачная, светло-желтого цвета	Прозрачная, светло-желтого цвета
pH	7,4	7,2
Натрия хлорид, %	0,35	0,48
Аминный азот, %	0,046	0,060

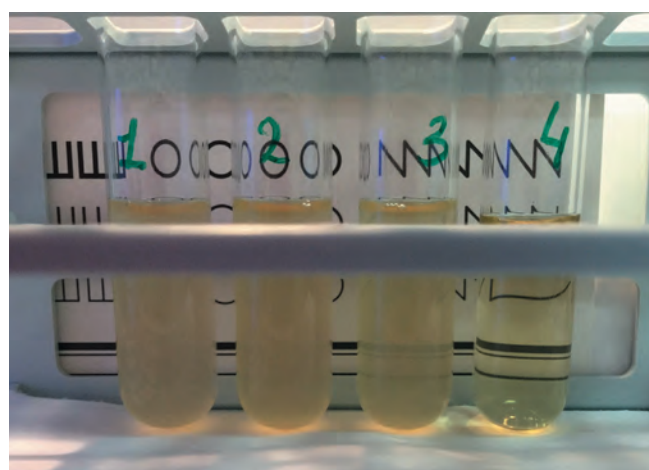
В этой связи весьма перспективным является использование в качестве питательной основы ПГК. Вместе с тем, учитывая то обстоятельство, что качество питательной среды можно улучшить, сочетая несколько гидролизатов, в состав ЭПС был дополнительно включен ГМФ [17]. В качестве источника фактора роста и для повышения чувствительности среды в состав был добавлен дрожжевой экстракт.

На следующем этапе нами было проведено сравнительное изучение разработанной ЭПС и контрольной среды по физико-химическим и биологическим показателям.

При сравнении физико-химических показателей, представленных в табл. 1, видно, что pH исследуемых сред находится в диапазоне, обеспечивающем рост широкого спектра микроорганизмов. По содержанию аминного азота – основного показателя питательной ценности микробиологической среды, ЭПС несколько превосходит контрольную среду. Особо необходимо отметить прозрачность и низкую цветность ЭПС, которые являются одними из важных критериев (требований), предъявляемых к питательным средам, используемым для турбидиметрического анализа, с целью получения более корректных экспериментальных данных (рис. 1) [13,14].

Для изучения биологических показателей разработанной ЭПС и контрольной среды были выбраны тест-микроорганизмы, характеризующиеся чувствительностью к основным

группам антибиотиков и не очень высокими ростовыми потребностями (табл. 2). Из табл. 2 видно, что культуральные, морфологические, тинкториальные и биохимические свойства тест-штаммов, выращенных на ЭПС, были типичными и не отличались от свойств штаммов, культивированных на среде сравнения, свидетельствуя тем самым об оптимальном составе среды. Штаммы *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* на всех изучаемых жидких питательных средах давали равномерный рост без образования пленки и ярко выраженного осадка, что является одним из необходимых условий при выборе тест-микроорганизмов для количественного определения антибиотиков турбидиметрическим методом (рис. 1).



**РИС. 1.** Рост тест-микроорганизмов в ЭПС:  
 1 – *K. pneumoniae* ATCC 13883;  
 2 – *E. coli* ATCC 8739;  
 3 – *S. aureus* ATCC 6538P;  
 4 – неинкулированная ЭПС

Таблица 2

**БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ИЗУЧАЕМЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД  
ДЛЯ ТУРБИДИМЕТРИИ**

Тест-штамм	Наименование биологического показателя	Жидкие питательные среды	
		№ 3 HIMEDIA	ЭПС
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	Чувствительность	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-7</sup>
	Стабильность основных свойств	Равномерное помутнение среды. Грамположительные кокки в виде гроздей. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны	Равномерное помутнение среды. Грамположительные кокки в виде гроздей. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	Чувствительность	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-7</sup>
	Стабильность основных свойств	Равномерное помутнение среды. Грамотрицательные неподвижные палочки. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны	Равномерное помутнение среды. Грамотрицательные неподвижные палочки. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны
<i>E. coli</i> ATCC 8739	Чувствительность	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-7</sup>
	Стабильность основных свойств	Равномерное помутнение среды. Грамотрицательные палочки, не имеющие спор. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны	Равномерное помутнение среды. Грамотрицательные палочки, не имеющие спор. Оксидазоотрицательны, каталазоположительны

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан оптимальный состав питательной среды. Показано, что ЭПС обеспечивает ростовые потребности изученных тест-микроорганизмов и характеризуется прозрачностью, высокой чувствительностью и скоростью роста. Разработанная ЭПС удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к качеству питательных сред, используемых для количественного определения антибиотиков турбидиметрическим методом, не уступая по ним иностранному аналогу. Это позволяет сделать вывод о перспективности применения

ее для оценки содержания действующего вещества в лекарственных средствах на основе антибиотиков методом турбидиметрии.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Dafale N.A., Semwal U.P., Rajput R.K., Singh G.N. Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotic resistance // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2016. №6. – P. 207–213.
2. Семенова Е.Н., Саканян Е.И., Кулешова С.И. Сравнительная характеристика

- методов количественного определения, используемых при стандартизации и последующей оценке качества антибиотиков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. №3 (59). – С. 140–146.
3. Государственная фармакопея РФ XIII изд. – М.: ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
  4. *British Pharmacopoeia*, 2013. – London, UK: The Stationery Office, 2012. – 5712 p.
  5. *European Pharmacopoeia 8th ed.* – Council of Europe. – Strasbourg, 2013. – 3639 p.
  6. *Indian Pharmacopoeia*. – Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. – 2829 p.
  7. *International Pharmacopoeia*. – 2016, <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/anchor, get-started.html>.
  8. *Japanese Pharmacopoeia XVII*. – The Ministry of health, labour and welfare. 2016. – 2618 p.
  9. *United States Pharmacopoeia USP 38-NF33*. – Rockwill, Maryland, USA, – 2015. – 5089 p.
  10. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1978. – 394 с.
  11. МУК 4.2.2316–08. Методы контроля бактериологических питательных сред. – М.: Роспотребнадзор, 2008. – 67 с.
  12. Lourenço F.R. Antibiotic microbial assay using kinetic-reading microplate system / F.R. Lourenço [et al.] // *Braz.J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 47 (3). – P. 573–584.
  13. Kavanagh F. Elements of photometric assaying // *Analytical microbiology*. – New York: Academic Press, 1963. 707 p.
  14. Kavanagh F. Photometric assaying // *Analytical microbiology*. – New York: Academic Press, 1972. V. II, – 631 p.
  15. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 352 с.
  16. Ткаченко И.Н. Разработка и оценка качества новых питательных сред и стимуляторов роста микроорганизмов на основе активированных гидролизатов из молок рыб и вермикультуры: дисс. ... канд. биол. наук / И.Н. Ткаченко. – Ставрополь, 2009. – 168 с.
  17. Ковтун Ю.С., Курилова А.А., Катунина Л.С., Василенко Е.И. Сравнительная оценка белковых гидролизатов при разработке на их основе питательной среды для культивирования бруцелл // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2016, №4. – С. 93–97.

## DEVELOPMENT AND QUALITY EVALUATION OF THE NEW CULTURE MEDIUM FOR ASSAY OF ANTIBIOTICS BY THE TURBIDIMETRIC METHOD

**E. I. Sakanyan, E. N. Semenova, S. I. Kuleshova, S. M. Sukhanova, N. M. Minaeva**

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation*

*The study analysed the quality of the new experimental medium prepared from home-produced components and the medium for turbidimetry recommended by foreign pharmacopoeias. Comparative analysis of biological and physico-chemical quality characteristics of the media suggest the possibility of using the experimental medium for determination of the active substance content in antibiotic medicines by the turbidimetric method.*

**Keywords:** culture medium, antibiotics, turbidimetric method

УДК 633.81: 582.929.4

## ВАРЬИРОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА В СЫРЬЕ ТИМЬЯНА ОБЫКНОВЕННОГО (*THYMUS VULGARIS L.*) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОРТА И ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Е.Л. Маланкина**, доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры овощеводства, Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, [gandurina@mail.ru](mailto:gandurina@mail.ru)

**Х. Аль Карави**, аспирантка кафедры овощеводства, Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва

**В.Н. Дул**, канд. фарм. наук, заместитель руководителя Центра химии и фармацевтической технологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [dvnslava@rambler.ru](mailto:dvnslava@rambler.ru)

**Л.Н. Козловская**, канд. биол. наук, доцент кафедры ботаники, селекции и семеноводства садовых растений, Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, [lkozlovsk@mail.ru](mailto:lkozlovsk@mail.ru)

---

Накопление эфирного масла в сырье *Thymus vulgaris L.* в значительной степени зависит от сорта и погодных условий сезона сбора. Климатические условия могут отрицательно влиять на накопление эфирного масла, снижая его на 15–50%. Содержание основного компонента эфирного масла – тимола – варьировало от 37 до 80%. При оценке качества сырья *Thymus vulgaris L.* необходимо учитывать компонентный состав эфирного масла, чтобы стабильно получать ожидаемый лечебный эффект. Содержание отдельных компонентов эфирного масла определяет его фармакологическую активность.

**Ключевые слова:** *Thymus vulgaris L.*, эфирное масло, компонентный состав, п-цимол, тимол, карвакрол

Род Тимьян включает целый ряд видов, применяемых в научной и традиционной медицине многих стран земного шара. В странах Евросоюза основным видом является тимьян

обыкновенный (*Thymus vulgaris L.*) многолетний полукустарничек высотой до 25–30 см, родиной которого является Средиземноморье. В нашей стране он входит в Государственную фармакопею наравне с тимьяном ползучим [1].

Вид характеризуется дизъюнктивным ареалом, что приводит к сильному химическому полиморфизму [2].

Траву тимьяна обыкновенного после сушки и обмолота используют для получения жидкого экстракта. Из свежей травы получают эфирное масло. Содержание эфирного масла должно составлять не менее 1%, что является одним из требований, предъявляемых ГФ к сырью этого вида. [1]. В настоящее время выделяют 4 основных хемотипа: гераниоловый и линалооловый;  $\alpha$ -терпинеоловый; *trans*-туйанол-4-терпинеол-4-хемотип; карвакроловый и тимоловый [2]. В качестве наиболее перспективных антимикробных средств рассматриваются тимоловый и карвакроловый типы, в составе эфирного масла которых

40% и более составляют тимол или карвакрол, а также гераниоловый и линалооловый типы, где их доля в эфирном масле 60–80% [3,4]. Тимол обладает сильным антимикробным, антиоксидантным эффектом [5]. Линалоловый и гераниоловый типы характеризуются высокой активностью против дрожжеподобных грибов, в частности рода *Candida* [4]. Эфирное масло тимьяна испытано не только в качестве фармацевтического средства, но и как средство защиты растений, в частности при микозах на перце. В совокупности с дрожжевыми грибами штамма *Candida butyri* эфирное масло тимьяна обыкновенного эффективно в борьбе с черной пятнистостью [6,7].

Перспективно применение эфирного масла для борьбы с болезнями при хранении плодов и овощей. В частности – серой гнили на таких нежных плодах, как актинидия [8].

В основном антимикробное действие проявляется благодаря относительно высокому содержанию тимола и в меньшей степени карвакрола. В траве *Thymus vulgaris* L. найдены также олеаноловая, урсоловая, кофейная, хлорогеновая, хинная кислоты, флавоноиды. Эфирное масло *Thymus vulgaris* L. входит в состав линиментов, обладает антимикробным действием и пользуется популярностью в ароматерапии.

Вместе с тем содержание эфирного масла, а также его химический состав колеблется в широком диапазоне в зависимости от происхождения образца, сорта и места выращивания. Это создает серьезную проблему как при медицинских исследованиях, так и при применении эфирного масла в медицинских и пищевых целях. В настоящее время официальная медицина подразумевает использование тимольных и карвакрольных сортов и сортотипов.

Основной **целью** исследований было выявление химического полиморфизма по содержанию тимола в эфирном масле среди сортов и образцов различного географического происхождения тимьяна обыкновенного в связи с необходимостью обеспечения стабильного качества лекарственного растительного сырья.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованиях использовали растения второго-третьего года жизни, выращенные в коллекционном питомнике УНПЦ «Овощная опытная станция имени В.И. Эдельштейна» Российского государственного аграрного университета имени К.А. Тимирязева. Происхождение образцов и сортов представлено в табл. 1.

Таблица. 1

### ПРОИСХОЖДЕНИЕ ОБРАЗЦОВ *THYMUS VULGARIS* L.

№	Название образцов	Происхождение
1	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Медок»	Селекционно-семеноводческая фирма «Гавриш»
2	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Колхида»	Фирма «СеДеК»
3	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Лимонный»	Агрофирма «Аэлита»
4	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Deutscher Winter»	Meiers, Германия
5	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Quedlinburger»	Quedlinburger Saatgut, Германия
6	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Seva Seed, Чехия
7	<i>Thymus vulgaris</i> L. «Di Roma»	Германия
8	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Селекционно-семеноводческая фирма «Гавриш»

Для исследований заготавливали в качестве сырья обмолоченные листья, которые собирали с растений двух- и трехлетнего возраста в фазу цветения. Естественную сушку проводили в защищенном от света помещении. После этого сырье обмолачивали.

Количественное содержание эфирного масла в свежем сырье определяли методом гидродистилляции по Государственной фармакопее в 4-кратной повторности [1].

Для определения компонентного состава образцы эфирного масла растворяли в гексане в соотношении 1:300 и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Shimadzu GC-2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP 2010. Для всех пиков рассчитывали линейный индекс удерживания по смеси линейных алканов C 9, C 11, C 13, C 15, C 17 и C 19. Идентификацию пиков проводили по библиотеке масс-спектров NIST 11. В сводной таблице представлены идентифицированные пики со сходимостью пиков по библиотеке NIST 11 более 90%. Неидентифицированные пики обозначены n.i. [9].

Режим хроматографирования: газ-носитель – гелий (ОСЧ), расход по колонке – 1,2 мл/мин., деление потока – 1:20, объем вводимой пробы – 0,5 мкл. Колонка – капиллярная

неполярная Optima-1 (Macherei-Nagel DBR), длина 25 метров, внутренний диаметр 0,25 мм. Градиент температуры: 60°C – 1 минута, далее 5°C/мин. до 200°C, затем 25°C/мин. до 275°C, изотерма 1 минута. Детектор – диапазон регистрации 33–400 m/z.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение содержания эфирного масла в обмолоченных листьях растений изучаемых образцов проводили в 2015–2016 годах. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Как следует из представленных на рис. 1 результатов, соответствовали предъявляемым требованиям к сырью, то есть содержали более 1% эфирного масла независимо от условий года, образцы сортов «Медок» (1,19 и 1,32%), «Лимонный» (1,19 и 1,12%), «Deutscher Winter» (1,30 и 1,72%), «Di Roma» (1,04 и 1,8%) и образец из Чехии (1,57 и 2,04%). Остальные образцы соответствовали требованиям ГФ только в отдельные годы. Таким образом, при закупках и переработке сырья следует учитывать, что содержание эфирного масла может сильно варьировать в зависимости от поставщика и года выращивания. Климатические условия

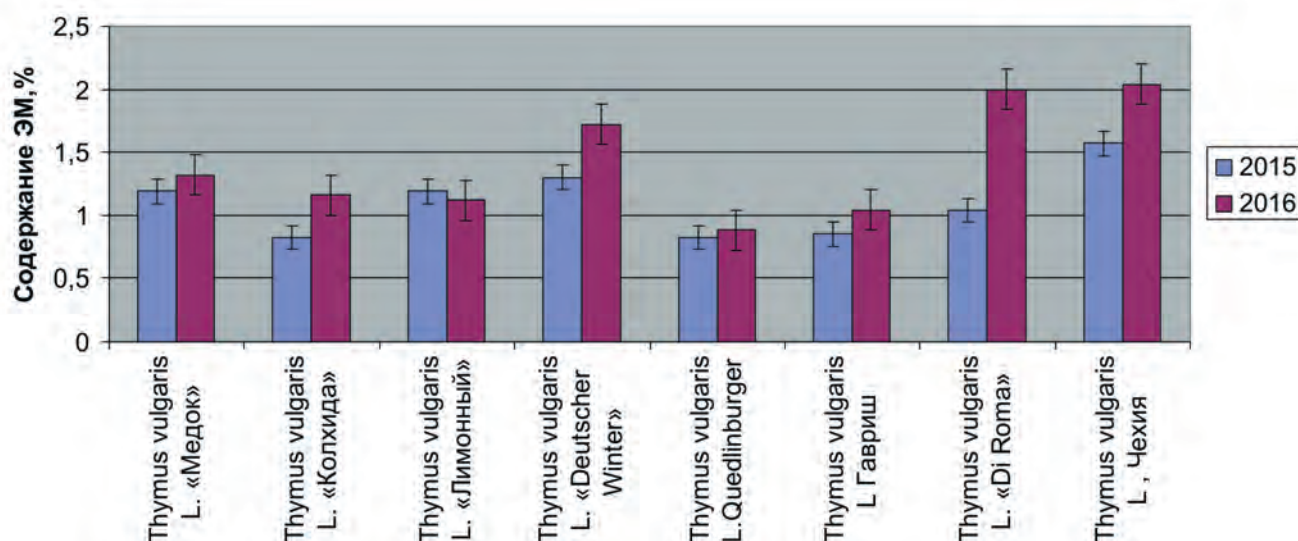


РИС. 1. Содержание эфирного масла в листьях в *Thymus vulgaris* L. в 2015–2016 гг.

могут отрицательно влиять на выход эфирного масла, снижая его на 15–50%. Сильная вариабельность содержания эфирного масла является характерной особенностью тимьяна обыкновенного.

Также было проведено сравнительное изучение компонентного состава эфирного масла различных сортов и образцов тимьяна обыкновенного, результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ТИМЬЯНА ОБЫКНОВЕННОГО**

Компонент	Seva Seed, Чехия	Di Roma	Медок	АФ Гавриш	Колхида	Лимонный	Deutscher Winter	Quedlinburger
$\alpha$ -Thujene	0,28	0,23	0,5	0,74	0,43	0,69	0,08	
$\alpha$ -Pinene	0,21	0,12	0,26	0,61	0,24	0,37	0,04	
Camphene	0,13	0,07	0,11	0,16	0,14	0,19		
4-Pentenyl propionate	0,16	0,07	0,09	0,14	0,18	0,17	0,08	
2-Octen-1-ol	1,08	0,91	0,95	1,23	1,16	1,07	0,74	0,31
Ethyl amyl ketone	0,12		0,12	0,28	0,14	0,15		
$\beta$ -Pinene	0,12		0,11	0,14	0,17	0,2	0,04	
3-Octanol		0,79		1,97		1,68	0,48	0,08
$\beta$ -Myrcene	1,22		1,16		1,38			
$\alpha$ -Phellandrene			0,06			0,11		
$\alpha$ -Terpinolen	0,5	0,54	0,7	1,72	0,8	0,7	0,41	
p-Cymol	18,05	13,06	15,63	18,25	16,28	18,63	9,45	1,3
Eucalyptol	1,43	1,29	1,02	0,1	3,53	2,14	0,93	0,76
Limonene			0,23	1,86				
$\gamma$ -Terpinen	8,22	7,4	8,73	23,79	12,59	12,2	5,59	0,73
cis-Sabinene hydrate	1,55	2,11	1,65	1,39	1,77	1,65	1,77	1,72
trans-Sabinene hydrate	0,3	0,32		0,44	0,38	0,36	0,47	0,33
$\alpha$ -Thujone	4,03	3,41	5,01	2,74	5,12	4	3,57	3,75
$\beta$ -Thujone								
Camphor	0,15	0,29	0,12	0,38	0,41	0,32	0,31	0,09
trans-3-Caren-2-ol								
p-Menth-2,8-dien-1-ol, cis –								
Borneol	1,51	1,2	1,05	0,67	1,06	1,08	1,04	1,05



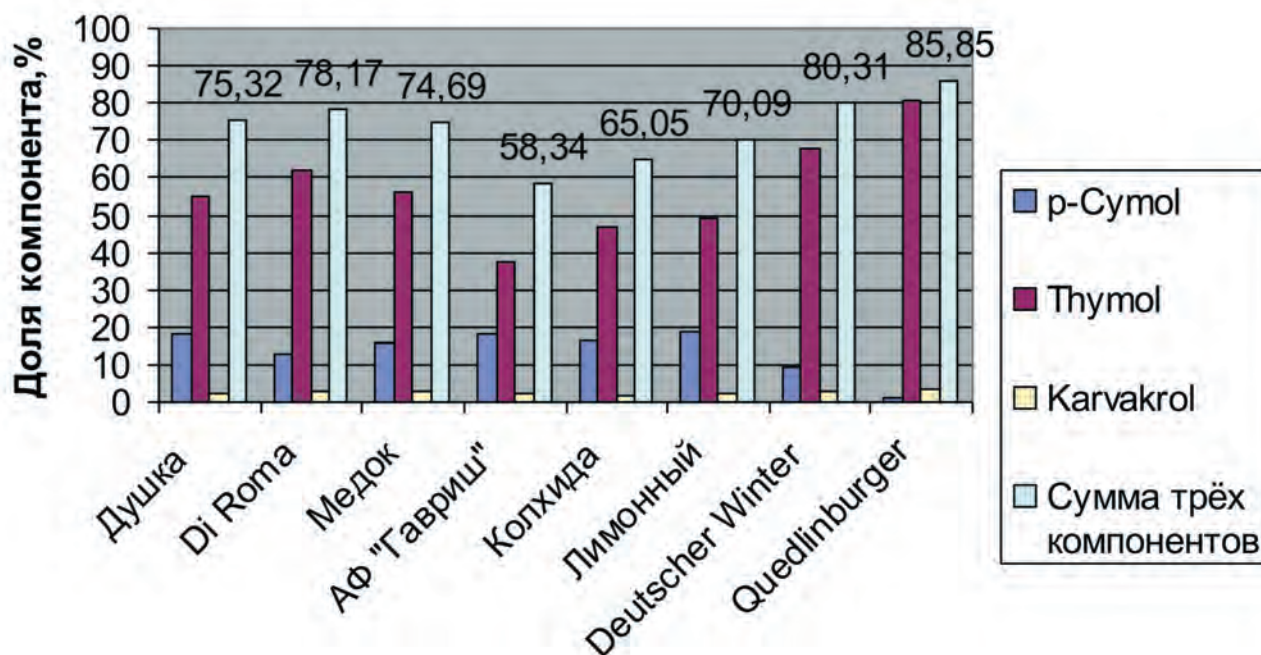
Окончание таблицы 2

Компонент	Seva Seed, Чехия	Di Roma	Медок	АФ Гавриш	Колхида	Лимонный	Deutscher Winter	Quedlinburger
1-Terpinen-4-ol	0,95	0,73	0,8	0,8	1,16	0,96	0,94	0,86
Dihydrocarvone								
$\alpha$ -Terpineol	0,27	0,31	0,18		0,45	0,3	0,28	0,63
cis-Geraniol *								
trans-Citral	0,5	0,11	0,14	0,78	1,58	0,37	0,14	
Methylthymol	0,51	0,09	0,39	0,45	0,78	0,19	0,14	0,16
trans-Geraniol *				0,39				
cis-Citral								
Thymol	54,69	62,22	56,31	37,6	46,79	49,14	67,93	80,8
Karvakrol	2,58	2,89	2,75	2,49	1,98	2,32	2,93	3,75
Nerol acetate								
$\alpha$ -Bourbonene								
$\beta$ -Caryophyllene	0,56	1,64	1,51	0,88	0,97	0,57	2,25	2,52
Geranyl propionate	0,08						0,06	0,13
Germacrene D								0,1
$\gamma$ -Elemene								
$\beta$ -Bisabolene								
$\delta$ -Cadinene	0,05							0,2
$\alpha$ -Caryophyllene								
Linalyl butanoate								
Caryophyllene oxide	0,68	0,2	0,42		0,51	0,44	0,33	0,31
$\delta$ -Cedrol								0,12

Как видно из представленной табл. 2, все изучаемые сорта и образцы относятся к тимольному типу. Содержание тимола у них в большинстве случаев превышает 60%. Только 1 образец АФ «Гавриш» можно отнести к промежуточному типу, около 23,79% в масле этого образца составляет  $\gamma$ -терпинен, тимола содержится всего 37,6%.

На графике (рис. 2) представлены значения содержания трех основных компонентов: п-цимола, тимола, карвакрола и их суммы в эфирном масле образцов тимьяна обыкновенного различного происхождения.

Максимальное количество тимола было выявлено у сорта *Quedlinburger* – 80,8%, а минимальное – у образца фирмы «Гавриш»



**РИС. 2.** Содержание п-цимола, тимола, карвакрола и их сумма в эфирном масле образцов тимьяна обыкновенного

и составляло 37,6%. У шести из восьми образцов сумма тимола, карвакрола и п-цимола превышала 70%.

При расчете корреляций выявлена тесная зависимость между этими компонентами и их суммой. Существует тесная отрицательная корреляция между содержанием п-цимола и тимолом ( $R = -0,91$ ) и карвакролом ( $R = -0,88$ ). Это связано с тем, что п-цимол является промежуточным продуктом, из которого образуются тимол и карвакрол. Все наши образцы можно отнести к тимольному типу, в том числе образцы *Quedlinburger* и *Deutscher Winter* – ярко выраженному тимольному типу (содержание тимола составляет 80,8 и 67,93% соответственно) при относительно низком содержании карвакрола.

На наш взгляд, несмотря на то что тимол и карвакрол близки по химическому строению и имеют общего предшественника – п-цимол, объединять тимольный и карвакрольный типы не совсем корректно, так как тимол существенно выше по антимикробной активности, чем карвакрол, и эфирное масло с преобладанием карвакрола не будет

аналогично по фармакологической активности маслу с преобладанием тимола.

Следует отметить, что образцы *Thymus vulgaris* L. из Германии в целом характеризуются повышенным содержанием тимола.

## ВЫВОДЫ

При закупке сырья следует учитывать, что наблюдается сильная вариабельность содержания эфирного масла в сырье тимьяна обыкновенного в зависимости от сорта и погодных условий. Климатические условия могут отрицательно влиять на накопление эфирного масла, снижая его от 15 до 50%.

Содержание тимола и карвакрола может изменяться в широком диапазоне, поэтому сырье и эфирное масло могут обладать различной фармакологической активностью.

При оценке качества сырья тимьяна обыкновенного необходимо уделять внимание в том числе и компонентному составу эфирного масла, что позволит стабильно получать ожидаемый лечебный эффект.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея СССР XI изд. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье МЗ СССР. XI изд. доп., вып. 2. – М. – 1990, с. 338–339.
2. Granger R., Passet J. *Thymus vulgaris* spontane de France: races chimiques et chemotaxonomie // *Phytochemistry*. Band 12, №7, 1973, s. 1683–1691, DOI: 10.1016/0031-9422 (73) 80388-7.
3. Fatimah A.A. Chemical composition, antioxidant and antitumor activity of *Thymus vulgaris* L. essential oil // *Middle-East Journal of Scientific Research*. – 2014; – 21 (10) – P. 1670–1676.
4. Wabener D., Beier Ch. *Aromaterapie*. Grunagen, Wirkprinzipen, Praxis. Elsevier Urban & Fischer. – München. – 2009, s. 298–303.
5. Sharangi A.B., Guha S. Wonders of leafy spices: Medicinal properties ensuring Human Health // *Science International*. – 2013. – P. 312–317.
6. Segvic Klari M., Kosalec I., Masteli J., Pieckov E., Pepeljnak S. Antifungal activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and thymol against moulds from damp dwellings // *Letters in Applied Microbiology*. – Jan. 2007. Vol. 44, issue 1. – P. 36–42.
7. Wagner A., Spasowka M. Research on *Candida butyri* and thyme essential oil applications in the control of black spot and powdery mildew on rose // *Progress in plant protection / Inst. of plant protection*, – 2007. Vol. 47 – №4. – P. 251–254.
8. Shirzad H., Hassani A., Ghosta Y., Abdollahi A., Finidokht R., Meshkatalasadat M.H. Assessment of the antifungal activity of natural compounds to reduce postharvest gray mould (*Botrytis cinerea* Pers.: Fr.) of kiwi fruits (*Actinidia deliciosa*) during storage // *J. of plant protection research / Inst. of plant protection, Polish acad. of science*, – 2011. Vol. 51 – №1. – P. 1–6.
9. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Офсет, 2008, с. 969.

## THE VARIATION OF QUANTITATIVE CONTENT AND COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL IN RAW MATERIALS OF COMMON THYME (*THYMUS VULGARIS* L.) DEPENDING ON CULTIVAR AND ORIGIN

E.L. Malankina<sup>1</sup>, H. Al Karavi<sup>1</sup>, V.N. Dul<sup>2</sup>, L.N. Kozlovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

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

The essential oil content of *Thymus vulgaris* L. largely depends on the variety and weather conditions of the year. Climatic conditions can adversely affect the yield of essential oil, reducing its yield by 15–96%. When evaluating the quality of *Thymus vulgaris* L. raw materials, it is necessary to take into account the component composition of the essential oil in order to obtain the expected therapeutic effect. The content of the individual components of the essential oil determines its pharmacological activity.

**Keywords:** *Thymus vulgaris* L., essential oil, component composition, p-cymol, thymol, carvacrol

УДК 615.07

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РЫБЬЕГО ЖИРА И АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ЕГО ОСНОВЕ

**В.В. Лопатин**, аспирант кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, [vasilij\\_rabota@mail.ru](mailto:vasilij_rabota@mail.ru)

**А.Н. Фетисова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

Проведен сравнительный анализ химического состава рыбьего жира и ассортимента лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на его основе. Показано, что основной ассортимент рыбьего жира на отечественном рынке представлен именно БАД, которые применяются в качестве источника омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). БАД, содержащие рыбий жир, имеют разное содержание ПНЖК, витаминов и других биологически активных веществ. Также в состав БАД могут входить масла растительного происхождения. Лекарственные препараты, содержащие рыбий жир, в основном применяют для лечения гиповитаминозов и профилактики дислипидемий, что обусловлено содержанием витаминов А и D в концентрированных количествах. Для БАД данные о точном количественном содержании биологически активных веществ представлены у большинства производителей, в отличие от лекарственных препаратов.

Проведенный системный анализ позволяет определить конкретные химические соединения групп биологически активных веществ для достоверной оценки качества рыбьего жира, БАД и лекарственных препаратов на его основе.

**Ключевые слова:** рыбий жир, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, жирорастворимые витамины, гиповитаминоз, оценка качества

Рыбий жир – один из важных продуктов, получаемых из морских гидробионтов. Использование рыбьего жира в мире в 2011 г. достигло 1 миллиона тонн. Увеличение потребления рыбьего жира в мире во многом обусловлено его использованием как в промышленных, так и в медицинских целях [1]. Развитие индустрии аквакультуры (т.е. культуры потребления морских продуктов) способствует динамичному увеличению спроса на рыбий жир, который является одним из основных натуральных источников омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [2].

**Цель** исследования – сравнительный анализ химического состава рыбьего жира, полученного из разных сырьевых источников, и ассортимента лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих рыбий жир.

Был проведен системный ретроспективный анализ научных информационных источников и патентной документации по предмету исследования за период 1999–2017 гг.

Химический состав рыбьего жира, как и других субстанций липофильной природы, традиционно разделяют на омыляемые и неомыляемые фракции, содержащие, моно-, ди- и триацилглицерины высших жирных кислот, фосфолипиды, стероловые эфиры, стеролы и свободные жирные кислоты [3]. Общее количество соединений липидной природы в рыбьем жире и состав жирных кислот могут различаться в зависимости от вида и среды обитания рыбы, а также между различными органами и тканями [4,5].

В исследованиях как пресноводного, так и океанического рыбьего жира было установлено, что жир из морской рыбы содержит 35 ненасыщенных жирных кислот с количеством двойных связей от 1 до 6. Жир пресноводных рыб содержит 14 ненасыщенных жирных кислот, имеющих от 1 до 5 двойных связей [6]. В жире морского происхождения содержится значительное количество ненасыщенных жирных кислот с числом атомов углерода 20 и более, например, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Жирные кислоты, содержащиеся в жире пресноводных рыб, имеют длину углеродной цепи менее 20 атомов [7]. Основными соединениями рыбьего жира, получаемого из морских животных умеренных и северных широт, являются насыщенные жирные кислоты 14:0 и 16:0; мононенасыщенные жирные кислоты 16:1 и 18:1; полиненасыщенные жирные кислоты (преимущественно омега-3) [8]. В исследованиях установлено, что двойные связи триацилглицеринов ПНЖК и лецитина предпочтительно были расположены в  $\beta$ -положении. Изучение состава рыбьего жира, полученного из печени, показало, что 91–99% жирных кислот имеют двойную связь в  $\beta$ -положении и 36–86% жирных кислот – в  $\alpha$ -положении [9,10].

### *Химический состав рыбьего жира, получаемого из печени трески*

Семейство трески состоит из более чем 90 видов и, как установлено, обитает во всех

океанах мира. Однако в качестве источника рыбьего жира используется около 40 видов. Содержание жирорастворимых витаминов в рыбьем жире, полученном из печени трески, обычно составляет 500 МЕ витамина А и 500 МЕ витамина D на грамм [11]. Кроме витаминов А и D, рыбий жир, полученный из печени трески, содержит также эфиры эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК). Содержание ЭПК и ДГК варьируется в зависимости от вида и температуры воды, в которой живет треска, и составляет от 8% и 12% соответственно у видов *Gadus morhua*, обитающих в Атлантическом океане, и до 9% и 20% соответственно у тех же видов, обитающих в Балтийском море; а также 10% и 17% соответственно у вида *G. Merluccius* [12].

Современные стандарты, установленные в Фармакопейной конвенции Соединенных Штатов (ФСШ) и в Европейской фармакопее (ЕФ), нормируют в рыбьем жире из печени трески содержание ЭПК в пределах 7–16%, а ДГК – 6–18%. Британская фармакопея (БФ) устанавливает предел «не менее 10%» содержания суммы ЭПК и ДГК. Также установлен предел содержания витаминов А и D в рыбьем жире из печени трески – 300 МЕ и 250 МЕ на грамм соответственно.

Основной состав химических соединений, макро- и микроэлементов рыбьего жира, получаемого из печени трески, представлен в табл. 1 [12,13].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется широкий ассортимент БАД, содержащих рыбий жир, который является источником ПНЖК, а также витаминов А, D и E; и рыбий жир, применяемый для профилактики гиповитаминозов А и D в медицинских целях. Основной ассортимент представлен лекарственными формами для внутреннего применения – капсулы и масло для приема внутрь.

Анализ отечественного ассортимента рыбьего жира как для пищевого, так и для медицинского применения выявил, что содержание

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РЫБЬЕГО ЖИРА, ПОЛУЧАЕМОГО ИЗ ПЕЧЕНИ ТРЕСКИ  
(СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ)**

Состав в 100 г	Условная единица	Содержание
ЭПК (ФСШ и ЕФ)	%	7–16
ДГК (ФСШ и ЕФ)	%	6–18
Сумма ЭПК и ДГК (БФ)	%	≥10
Насыщенные жирные кислоты	Грамм	21,4
Мононенасыщенные жирные кислоты	Грамм	46,2
Полиненасыщенные жирные кислоты	Грамм	26,0
Витамин А	СР (соединения ретинола), МЕ	30000
Ретинол	МЕ	30000
β-каротин	Миллиграмм	0
Витамин D	Миллиграмм	25000
D3 Холекальциферол	Миллиграмм	нет данных
D2 Эргокальциферол	Миллиграмм	нет данных
Витамин E	α-СТ (соединения α-токоферола), МЕ	3000
α-токоферол	МЕ	3000
Витамин K	Миллиграмм	0
Кальций	Миллиграмм	1,15
Магний	Миллиграмм	0,08
Железо	Миллиграмм	0,074
Медь	Миллиграмм	0,007
Цинк	Миллиграмм	0,06
Йод	Миллиграмм	400
Марганец	Миллиграмм	0,002
Селен	Миллиграмм	0,005

ЭПК и ДГК находится в пределах 8–18% и 9–12% соответственно. В некоторых продуктах нормируется содержание других ненасыщенных жирных кислот, например линолевой

и олеиновой. Товарный ассортимент наиболее часто встречающихся на отечественном фармацевтическом рынке БАД, содержащих рыбий жир, представлен в табл. 2.

Таблица 2

## ТОВАРНЫЙ АССОРТИМЕНТ БАД, СОДЕРЖАЩИХ РЫБИЙ ЖИР

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
АКВАМАРИН ОМЕГА-3 N60 КАПС	Витабиотикс, Великобритания	Капсулы 750 мг №60	Омега-3 рыбий жир 540 мг, масло печени трески 540 мг; витамин Е, желатин, глицерин содержит апельсиновую оболочку для предотвращения любого привкуса	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, витаминов Е, D3
ДВОЙНАЯ ОМЕГА-3 700 МГ N30 КАПС	Эвалар, Россия	Капсулы 1 мг №30	Рыбий жир из сардин, хамсы и скумбрии – 700 мг, капсула: желатин, глицерин (влажудерживающий агент); $\alpha$ -токоферола ацетат, смесь токоферолов (антиокислитель)	Дополнительный источник витамина Е и ПНЖК омега-3 (ЭПК и ДГК), в т.ч. для беременных и кормящих женщин
ДЖОИНТЭЙС ОМЕГА-3 ГЛЮКОЗАМИН N30 КАПС	Витабиотикс, Великобритания	Капсулы №30	Глюкозамина сульфат калия хлорид, масло печени трески, омега-3 рыбий жир, DL- $\alpha$ -токоферол ацетат, аскорбиновая к-та, цинка сульфат моногидрат, меди сульфат пентагидрат, натрия борат безводный, холекальциферол, фолиевая к-та, селенит натрия безводный	Для поддержания эластичных и гибких суставов
ДОППЕЛЬ- ГЕРЦ АКТИВ ОМЕГА 3-6-9 N30/60/80 КАПС	Квайссер Фарма, Германия	Капсулы №30/60/80	Рыбий жир, льняное масло, желатин (загуститель), оливковое масло, глицерин (влажудерживающий агент, Е 422), DL- $\alpha$ -токоферол ацетат (витамин Е), железа оксиды (краситель Е 172). Содержание в 1 капсуле: ПНЖК омега-3 388 мг, ПНЖК омега-6 80 мг, витамин Е 10 мг	Дополнительный источник ПНЖК омега-3 (ЭПК и $\alpha$ -линоленовой кислоты), ПНЖК омега-6 (линолевой кислоты), витамина Е
ДОППЕЛЬ- ГЕРЦ АКТИВ ОМЕГА-3 + Q10 N30 КАПС	Квайссер Фарма, Германия	Капсулы 1625 мг №30	Рыбий жир, желатин (загуститель), глицерин (влажудерживающий агент, Е 422), моно- и диацилглицериды жирных кислот (эмульгатор Е 471), сорбитовый сироп (подсластитель Е 420), коэнзим Q10, оксиды железа (краситель Е 172), лецитин соевый (эмульгатор Е 322), DL- $\alpha$ -токоферол (витамин Е), натрия селенит (селен)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т.ч. ЭПК и ДГК, витамина Е, селена, коэнзима Q10
КАЛЬЦИЙ- ОМЕГА ПЛЮС N60 КАПС	Омега ФАРМА ООО, Россия	Капсулы №60	Жир океанических рыб, Е 422, желатин, вода, титана диоксид, кальция карбонат, смесь токоферолов, витамин D3	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т.ч. ЭПК и ДГК, кальция, витамина D3

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
КАРДИОАКТИВ ОМЕГА N30 КАПС	Эвалар, Россия	Капсулы №30	Рыбий жир атлантического лосося; желатин, глицерин (загустители)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3
КОНЦЕНТРАТ РЫБЬЕГО ЖИРА ОМЕГА-3 N30 КАПС	Эвалар, Россия	Капсулы 1 г №30	Рыбий жир – 350 мг, капсула: желатин, глицерин (влагоудерживающий агент, E 422); смесь токоферолов (антиокислитель)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3 (ЭПК и ДГК), в т. ч. для беременных и кормящих женщин
КУСАЛОЧКА РЫБИЙ ЖИР Д/ДЕТ N60/90 ЖЕВ. КАПС 500 мг	Реалкапс, Россия	Капсулы 700 мг №60/90	Рыбий жир – 500 мг, в т. ч. ПНЖК омега-3 – 150 мг, оболочка капсулы (желатин, глицерин (влагоудерживающий агент, E 422), вода деминерализованная, микрокристаллическая целлюлоза (антислеживающий агент), натуральный ароматизатор Тутти-Фрутти), витамин E 2,8 мг/4,17 МЕ, витамин A 200 мкг/667 МЕ, витамин D 2,6 мкг/104 МЕ	Дополнительный источник ПНЖК омега-3 и витаминов A, D, E
НЭЙЧЕС БАУНТИ ЖИР ПЕЧЕНИ НОРВЕЖСКОЙ ТРЕСКИ N100 КАПС	Nature's Bounty, Inc, США	Капсулы №100	Жир печени трески, желатин, глицерин, витамин D, A	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, витаминов A, D
НЭЙЧЕС БАУНТИ МАСЛО КРИЛЯ 500 МГ N30 КАПС	Nature's Bounty, Inc, США	Капсулы 500 мг №30	Масло криля 500 мг, вспомогательные вещества: желатин, глицерин, сорбитол	БАД, источник ПНЖК омега-3, фосфолипидов, астаксантина
НЭЙЧЕС БАУНТИ ОМЕГА-3-6-9 N60 КАПС	Nature's Bounty, Inc, США	Капсулы 1698 мг №60	Смесь льняного масла, рыбьего жира и масла семян бурачника, желатин, глицерин (носитель), смесь натуральных токоферолов (антиокислитель)	Дополнительный источник ПНЖК, в т. ч. омега-3, витамина E
ОМЕГА-3-6-9 N45 КАПС	Эвалар, Россия	Капсулы 1,2 г №45	Содержание в 3 капсулах (суточный прием) ПНЖК омега-3 – не менее 690 мг, в т. ч.: α-линоленовая кислота – 360 мг, ЭПК – 90 мг, ДГК – 240 мг, ПНЖК омега-6 – не менее 750 мг, в т. ч.: линолевая кислота – 540 мг, γ-линоленовая кислота – 210 мг, омега-9 (олеиновая кислота) – не менее 360 мг	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, омега-6 и омега-9



## Продолжение таблицы 2

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
ОМЕГА ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ ШКОЛЬНИКОВ N120 КАПС	ЭККО Плюс ТД ООО, Россия	Капсулы №120	Рыбий жир (Исландия), желатин, цинк. Суточный прием (8 капсул) содержит, не менее: ПНЖК омега-3–2 г – 100% от РСР*, цинк – 8,0 мг – 80% (7–11 лет), 66,67% (11–18 лет) от *РСР	Дополнительный источник ПНЖК омега-3 и цинка детям с 7 лет
ОМЕГА-10 N60 КАПС	Доминанта-Сервис, Болгария	Капсулы №60	Рыбий жир, коэнзим Q10. Содержание ПНЖК омега-3 – не менее 30%, коэнзима – Q10 не менее 20 мг/капс.	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, коэнзима Q10
ОМЕГА-3 35% ПОЛИЕН N30 / ПОЛЯРИС/	Полярис, Россия	Капсулы 1,4 г №30	Жир океанических рыб, оболочка (желатин, глицерин (пластификатор), вода), смесь токоферолов (антиокислитель). Содержание омега-3–350 мг, ЭПК – 180 мг, ДГК – 120 мг	Дополнительный ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК
ОМЕГА-3 REALCAPS 1,4 N90+N80+N30 КАПС / ПРОМО	Реалкапс, Россия	Капсулы 1,4 г – 90 шт. в уп. + 80 шт. в уп. + 30 шт. в уп.	Рыбий жир очищенный, оболочка капсулы (желатин пищевой, глицерин, вода деминерализованная, сорбит, ароматизатор этилванилин), смесь токоферолов (антиокислитель). Содержание ПНЖК – не менее 35%, в т. ч. ЭПК С 20:5 – не менее 18%, ДГК С 22:6 – не менее 12%	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК
ОМЕГА-3 ВИАВИТ N30 КАПС	Свицс Капс АГ/ Г. Поль-Боскамп ГмбХ и Ко.КГ, Румыния/ Словакия	Капсулы 1440 мг №30	Активные компоненты; рыбий жир 1000 мг. Капсула: желатин – 276,6 мг, глицерол – 111,1 мг, вода – 52,3 мг	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК
ОМЕГА-3 И КОЭНЗИМ Q10 0,7 N60 КАПС	Омега Фарма ООО, Россия	Капсулы 700 мг №60	Жир океанических рыб, оболочка (желатин, глицерин (пластификатор), вода, пищевые красители (диоксид титана, тартразин, антиокислитель (смесь токоферолов), гидролизированный коллаген, коэнзим Q10. Гидролизированный коллаген и коэнзим Q10 присутствуют в капсуле в виде осадка	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК, источник коэнзима Q10

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
ОМЕГА-3 И ЛАМИНАРИЯ 0,75 N60 КАПС	Омега Фарма ООО, Россия	Капсулы 750 мг №60	Жир океанических рыб, экстракт ламинарии японской, воск пчелиный (носитель), антиокислитель (смесь токоферолов 95), оболочка (желатин, глицерин, вода)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК, источник фукоидана
ОМЕГА-3 КОНЦЕНТРАТ 60% 1,0 N80/90 КАПС	Реалкапс, Россия	Капсулы 1 г №80/90	Концентрат омега-3 жирных кислот, оболочка капсулы (желатин пищевой, глицерин (влагоудерживающий агент), вода, сорбит (влагоудерживающий агент), ароматизатор этилванилин), смесь токоферолов (антиокислитель)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК
ОМЕГА-3 КРИЛЕВЫЙ ЖИР КАПС. N60	Омега Фарма ООО, Россия	Капсулы 500 мг №60	Масло криля РИМФРОСТ, состав оболочки: желатин, Е 422, сорбитол, Е 420, вода	Дополнительный источник ПНЖК омега-3 и астаксантина
ОМЕГА-3 УНИК N90 КАПС	Омега Фарма ООО, Россия	Капсулы №90	Натуральный лососевый жир 450 мг; Е 422, желатин. ПНЖК омега-3–25%	Дополнительный источник ПНЖК омега-3
ОМЕГА-3 ФОРТЕКС N90 КАПС	Милве, Болгария	Капсулы №90	Рыбий жир, витамин Е; желатиновая капсула: желатин (Е 441), глицерин (Е 442, эмульгатор), вода. Содержание ПНЖК не менее 30%, витамина Е не менее 10 мг/капс. Активные вещества – липиды: рыбий жир – не менее 1000 мг, ЭПК – 180 мг, ДГК – 120 мг	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, витамина Е
ПРОМЕГАРД N30 КАПС	Парус Фарма, Индия	Капсулы 1450 мг №30	Рыбий жир, витамин Е, соевое масло, масло сорго лимонного, желатин (капсула)	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК, витамина Е
РЫБИЙ ЖИР БИОКОНТУР 75 МЛ ФЛАК	Полярис, Россия	Флакон 75 мл	Жир океанических рыб, антиокислитель – смесь токоферолов	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, в т. ч. ЭПК и ДГК. Содержит 20% омега-3. Гиперлипидемия, профилактика атеросклероза и тромбозов (в т. ч. тромбоза коронарных артерий у пациентов с нарушениями реологических свойств крови)

Окончание таблицы 2

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
РЫБИЙ ЖИР БИОКОНТУР N100 КАПС/ ПИЩЕВОЙ	Полярис, Россия	Капсулы №100	Жир океанических рыб, желатин, глицерин, вода, смесь токоферолов (антиокислитель)	Дополнительный источник ПНЖК, в т. ч. ЭПК и ДГК
РЫБИЙ ЖИР БИАФИШЕНОЛ ЛОСОСЕВЫЙ N100 КАПС	БиоФарм ООО, Россия	Капсулы №100	ПНЖК омега-3 – не менее 40 мг/ капс., витамин А – 0,012 мг/капс., витамин D – 0,47 мкг/капс	Дополнительный источник ПНЖК омега-3, витаминов А и D
РЫБИЙ ЖИР БИАФИШЕНОЛ ОСТЕО N60 КАПС	БиоФарм ООО, Россия	Капсулы №60 2-х видов	Мягкие капсулы массой 0,32 г, 0,64 г. Состав мягкой капсулы: рыбий жир, масло льняное, витамин D3, витамин E, желатин. Биологически активные вещества, мг/капс. массой 0,32 г, не менее: ПНЖК омега-3–120, витамин D3–5 мкг, витамин E – 5,0. Состав твердой капсулы: карбонат кальция, соевый изофлавонон генистеин, витамин K1, желатин. Биологически активные компоненты, мг/капс. массой 0,76 г, не менее: изофлавоны сои – 16,9, витамин K – 120 мкг, кальций – 250	Источник изофлавонон сои (генистеина), дополнительный источник ПНЖК омега-3, витамина D3, витамина E, витамина K, кальция
РЫБИЙ ЖИР БИАФИШЕНОЛ ПИЩЕВОЙ 100 МЛ	БиоФарм ООО, Россия	Флакон 100 мл	Содержание в 2,5 г (0,5 ч.л.): рыбий жир 0,4 г (20% от дневной нормы), витамин А 0,12 мг (15% от нормы), витамин D 4,7 мкг (94% от нормы)	Источник ПНЖК омега-3, витаминов А и D
СОЛГАР ТРОЙ- НАЯ ОМЕГА-3 950 МГ ЭПГ И ДГК N50 КАПС	Солгар, США	Капсулы №50	ПНЖК омега-3–950 мг (рыбий жир из сардин, хамсы, скумбрии), в т. ч. ЭПК – 504 мг, ДГК – 378 мг	Источник ПНЖК омега-3
Carlson Labs Cod Liver Oil Super 1000 мг	Carlson Labs, США	Капсулы 1 г №10	Витамин А, витамин D, 10 МЕ витамин E, омега-3 жирные кислоты	Источник ПНЖК омега-3, витаминов А и D

\* РСП – рекомендуемый уровень суточного потребления

Товарный ассортимент лекарственных препаратов, содержащих рыбий жир, представлен в табл. 3 [14].

Таким образом, на отечественном фармацевтическом рынке рыбий жир представлен в основном биологически активными

**ТОВАРНЫЙ АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ РЫБИЙ ЖИР**

Название	Производитель	Форма выпуска	Состав	Показания
Рыбий жир	Минскинтер-капс, Беларусь	Капсулы №10 500 мг в блистерах (5 шт.)	Рыбий жир витаминизированный – 500 мг (содержит 500 МЕ витамина А, 50 МЕ витамина D, ЭПК не менее 8%, ДГК не менее 9%, ПНЖК не менее 20%), желатин (капсула)	Профилактика гиповитаминозов А и D
Рыбий жир очищенный для внутреннего применения	Тульская фармацевтическая фабрика, Россия	Флакон 50/100 мл (масло для приема внутрь)	Рыбий жир из печени тресковых рыб	Гипо- и авитаминоз А и D, профилактика остеопатий разного генеза
Адживита рыбий жир	Аджио Фармацевтикалз Лтд, Индия	Капсулы №10/100 в блистерах (3/1 шт.)	Рыбий жир из печени трески	Профилактика гиповитаминозов А и D
Рыбий жир Тева	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль	Капсулы №10 500 мг в блистерах (7/10 шт.)	Рыбий жир	Профилактика состояний, обусловленных дислипидемией (нарушение липидного обмена). Комплексная терапия нарушений липидного обмена, включающая диету, статины и др.

добавками. Источником получения рыбьего жира для всех лекарственных препаратов является семейство тресковых [15], в то время как для БАД источником рыбьего жира в основном служит океаническая рыба. Также в состав БАД, помимо рыбьего жира, могут входить средства растительного происхождения, содержащие ПНЖК, например, экстракт ламинарии японской, льняное масло или масло семян бурачника. Как для БАД, так и для лекарственных препаратов, содержащих рыбий жир, основной лекарственной формой являются капсулы. Это связано с удобством применения и возможностью не добавлять вкусовые наполнители.

**ВЫВОДЫ**

Сравнительный анализ химического состава рыбьего жира и ассортимента лекарственных препаратов и БАД на его основе показал, что основной ассортимент рыбьего жира на отечественном рынке представлен именно БАД, которые применяются в качестве источника ПНЖК омега-3. БАД, содержащие рыбий жир, имеют разное содержание ПНЖК, витаминов и других биологически активных веществ. Также в состав БАД могут входить масла растительного происхождения. Для БАД данные о точном количественном содержании биологически активных веществ представлены

у большинства производителей, в отличие от лекарственных препаратов, где количественный состав представлен только у одного производителя (Минскинтеркапс, Беларусь).

Лекарственные препараты, содержащие рыбий жир, в основном применяют для лечения гиповитаминозов, что обусловлено содержанием витаминов А и D в концентрированных количествах. Помимо профилактики гиповитаминозов, рыбий жир применяется для профилактики дислипидемий. БАД, как было отмечено выше, в основном используют в качестве источника ПНЖК омега-3.

Проведенный системный анализ позволяет определить, химические соединения каких групп биологически активных веществ можно использовать для достоверной оценки качества рыбьего жира, БАД и лекарственных препаратов на его основе, а также способствует целенаправленному выбору современных методик физико-химического анализа качественных и количественных показателей рыбьего жира.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Suseno S.H., Izaki S.H., Izaki A.F. Fatty Acid Composition of Some Potential Fish Oil from Production Centers in Indonesia // *Oriental journal of chemistry*. 2014. – 30 (3): 975–980.
2. Saify Z.S., Akhtar S., Khan K.M. A Study on the Fatty Acid Composition of Fish Liver Oil from Two Marine Fish, *Eusphyra blochii* and *Carcharhinus bleekeri* // *Turk J. Chem*. 2003. – 27 (3): 251–258.
3. Ilievska B., Loftsson T. Topical Formulation Comprising Fatty Acid Extract from Cod Liver Oil: Development, Evaluation and Stability Studies. *Marine Drugs*. 2016. – 14 (6): 1–11.
4. Castro-Gomez M.P., Holgado F. Comprehensive Study of the Lipid Classes of Krill Oil by Fractionation and Identification of Triacylglycerols, Diacylglycerols and Phospholipid Molecular Species by Using UPLC/QToF-MS. *Food Analytical Methods*. 2015; 8 (10): 2568–2580.
5. Simplicie M.R., Macaire W.H., Herve N.N. F. Chemical composition and antibacterial activity of oils from *Chrysichthys nigrodigitatus* and *Hepsetus odoe*, two freshwater fishes from Yabassi, Cameroon. *Lipids Health Dis*. 2018. – 17 (45): 1–7.
6. Haq M., Park Seul-Ki, Kim Min-Jung. Modifications of Atlantic salmon by-product oil for obtaining different w-3 polyunsaturated fatty acids concentrates: An approach to comparative analysis // *JFDA*. 2018. – 26 (4): 545–556.
7. Ochi E., Tsuchiya Y. Eicosahexanoic Acid (EPA) and Docosahexanoic Acid (DHA) in Muscle Damage and Function // *Nutrients*. 2018. – 10 (5): 552–564.
8. Roy Liton, Harrell Chad C., Ryan Alan S. Development and Validation of a Single HPLC Method for Analysis of Purines in Fish Oil Supplements // *Food and Nutrition Sciences*. 2013. – 4 (12): 1255–1259.
9. Zhang H., Shen Y., Zhang Y. Regiospecific Analysis of Fatty Acids and Calculation of Triglyceride Molecular Species in Marine Fish Oils // *Biomed Res.Int*. 2018. – 2018 (1): 1–7.
10. Nikhade R.R., Deshpande Dr. Silpa A. Column Chromatographic isolation of Docosaxaenoic Acid from Fish Oil and its Assessment by Analytical Techniques // *IJPPR*. 2017. – 9 (1): 49–58.
11. Bratu Aurelia, Hanganu Anamaria, Chira Nicoleta, Todasca Cristina. Quantitative determination of fatty acids from fish oils using GC–MS method and <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy // *UPB Scientific Bulletin, Series B*. 2013; 75 (2): 23–32.
12. DTU, Danish Food Institute; Technical University of Denmark, 2009. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://sites.google.com/a/greenwich.ac.uk/supplement-site/chemical-composition> (дата обращения: 12.03.2018).
13. Фармакопея Соединенных Штатов Америки, 2009.
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 22.04.2018).
15. Государственная фармакопея X издания, 1968.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF FISH OIL CHEMICAL COMPOSITION AND ASSORTMENT OF MEDICINES AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENTS ON ITS BASIS

**V. V. Lopatin, A. N. Fetisova**

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

*A comparative analysis of the chemical composition of fish oil and an assortment of drugs and biologically active additives (BAA) based on it was carried out. It is shown that the main assortment of fish oil in the domestic market is BAA, which is used as a source of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA). Supplements containing fish oil have different levels of PUFA, vitamins and other biologically active substances. Also in the composition of dietary supplements may include vegetable oils. Medicines containing fish oil are mainly used to treat hypovitaminosis and prevent dyslipidemia, which is due to the content of vitamins A and D in concentrated amounts. For BAA data on the exact quantitative content of biologically active substances are presented in most manufacturers, in contrast to drugs.*

*The system analysis allows to determine the specific chemical compounds of groups of biologically active substances for reliable evaluation of the quality of fish oil, dietary supplements and medications on its basis.*

**Keywords:** fish oil, omega-3 polyunsaturated fatty acids, fat-soluble vitamins, hypovitaminosis, quality assessment

УДК 615.065

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОНАДЗОРА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

**А.Е. Крашенинников**, канд. фарм. наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, [anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru](mailto:anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru)

**А.В. Матвеев**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, [avtcsmti@gmail.com](mailto:avtcsmti@gmail.com)

**Е.А. Егорова**, канд. фарм. наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, [elena212007@rambler.ru](mailto:elena212007@rambler.ru)

---

---

*История использования радиоактивных изотопов в медицинской практике началась более 90 лет назад и на сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке представлено более 200 РФП. Производство и потребление данных препаратов постоянно растет, что обусловлено расширением показаний для их применения с целью диагностики и лечения опухолевых заболеваний.*

*Все лекарственные средства, содержащие радионуклиды, требуют повышенного внимания к профилю их безопасности. Это обусловлено высоким риском воздействия на организм пациентов лучевой нагрузки при их применении, что предполагает потенциальную возможность развития соматических повреждений и/или генетических последствий.*

*Данная статья посвящена изучению нежелательных реакций радиофармацевтических препаратов, а также особенностей организации эффективной системы фармакологического надзора.*

**Ключевые слова:** радиофармацевтические препараты, изотопы, нежелательная реакция, фармаконадзор, держатели регистрационных удостоверений.

В настоящее время в практическую деятельность врачей широко внедряются технологии ядерной медицины, связанные с применением радиоактивных источников для диагностических и терапевтических целей [1]. Особое значение приобретает использование в клинической практике средств определения состояния различных органов и систем организма, таких как радиофармацевтические препараты (РФП) [2].

РФП являются лекарственными средствами, которые содержат в готовой для использования форме один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) [3]. История использования радиоактивных изотопов в научных исследованиях началась в 1913 г. Д. Хевеши. В 1927 г. Блумгарт (H.L. Blumgart) и Вейсс (S. Weiss) впервые использовали радиоактивный изотоп радон с диагностической целью для определения скорости кровотока. Широкое применение в медицине лекарственных препаратов, содержащих радионуклиды, началось в 1940-е гг. [4].

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке представлено около 200 наименований РФП, потребление которых ежегодно растет на 10–15%. Лидерами рынка

являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона, Европы и Северной Америки, включая США [5,6]. Изучение динамики потребления данной группы препаратов только в Соединенных Штатах показало, что к 2020 г. объем рынка РФП, по прогнозам, составит 20 млрд долларов США, что в 20 раз будет превышать показатели 2001 г. [7]. В РФ наблюдается аналогичная другим странам тенденция к увеличению объемов производства и использования РФП. По данным Государственного реестра лекарственных средств РФ, зарегистрировано 22 РФП для сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), 20 радионаборов для иммунного анализа и 6 РФП на основе 4 ультракороткоживущих радионуклидов для позитронно-эмиссионной томографии [8].

Изучение применения РФП в клинической практике показало, что около 95% ЛС данной группы используется для диагностических целей, а 5% – для проведения радионуклидной терапии. Проведение диагностики заболеваний с помощью РФП основано на принципе индикации, что дает возможность следить за распределением в организме радионуклида, включенного в его состав, путем наружной регистрации излучения с дальнейшим изучением биологических и физиологических процессов. РФП могут избирательно накапливаться в интраваскулярном, экстрацеллюлярном и других пространствах организма, что позволяет выявлять структурно-функциональные изменения органов и тканей на самых ранних стадиях развития [9]. Основой проведения радионуклидной терапии является формирование в патологических очагах поглощенных доз ионизирующего излучения, что приводит к повреждению жизненно важных компонентов опухолевых клеток и разрушению поврежденной ткани. Это находит свое применение в терапии опухолевых заболеваний опорно-двигательного аппарата,

щитовидной железы, при формировании костных метастазов опухолей различных локализаций [7].

Обращение РФП осуществляется согласно требованиям, установленным законодательством в области обеспечения радиационной безопасности населения [4]. РФП могут поступать в лечебно-профилактические учреждения либо в виде наборов для приготовления в медицинских учреждениях. В последнем случае РФП готовится в лаборатории из набора реагентов и радиоактивной метки непосредственно перед использованием. Приказ №211н от 27.04.2015 г. «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» регламентирует необходимость изготовления РФП в медицинских организациях в контролируемых зонах, отвечающих требованиям санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов в области обеспечения радиационной безопасности, по письменной заявке уполномоченного работника медицинской организации в соответствии с назначением лечащего врача. Утверждением документации по изготовлению и обеспечению качества РФП, содержащей технологию изготовления, требования к хранению, упаковке, маркировке и контролю качества РФП, занимается медицинская организация с учетом требований соответствующих фармакопейных статей, общих фармакопейных статей и согласно утвержденным процедурам [10]. Выполнение всех перечисленных регуляторных требований при изготовлении и применении РФП позволяет обеспечить их эффективность и безопасность.

Все лекарственные средства, содержащие радионуклиды, требуют повышенного внимания к профилю их безопасности. Это обусловлено высоким риском воздействия на организм пациентов лучевой нагрузки



при их применении, что предполагает потенциальную возможность развития соматических повреждений или генетических последствий [3,11]. Согласно различным оценкам, частота возникновения НР при использовании РФП составляет от 1 до 6 случаев реакций на 100 000 введений, что позволяет условно отнести такие НР к относительно редким [12–19]. Относительно низкий показатель развития НР обусловлен строгим контролем активности РФП, сроков их годности, а также преимущественным использованием в условиях стационара. Однако потенциальные риски развития НР все-таки сохраняются и чаще всего проявляются у пациентов уже на этапе их нахождения вне лечебных учреждений. В связи с этим требуемые Правилами надлежащей практики фармаконадзора мониторинг, анализ и оценка НР данной группы лекарственных препаратов способствуют повышению безопасности пациентов, подвергшихся воздействию радиационного излучения.

Анализ данных по безопасности РФП показал, что частота возникновения НР при применении их с диагностической целью значительно ниже, чем при использовании препаратов данной группы в радионуклидной терапии опухолей. Это обусловлено тем, что дозы вводимых препаратов, используемых для диагностики заболеваний, значительно ниже доз, используемых в терапевтических целях, а соответственно, НР чаще всего относят к категории несерьезных и носящих обратимый характер [13]. НР, возникающие при применении РФП с лечебной целью, чаще относят к категории серьезных, что связано с повреждением тканей большими дозами ионизирующего излучения.

По данным литературы, наиболее часто нежелательные реакции на РФП, применяемые с диагностической целью, возникали при введении  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина,  $^{99m}\text{Tc}$ -оксидроната,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP медроната,

$^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (ФДГ),  $^{99m}\text{Tc}$ -димер-каптоантарной кислоты. Реже НР были обусловлены введением  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби и  $^{99m}\text{Tc}$ -нанокolloида [12–19]. Среди РФП, применяемых с лечебной целью, наиболее часто НР были связаны с введением  $^{131}\text{I}$ -натрия йодида,  $^{131}\text{I}$ -липиодола,  $^{89}\text{Sr}$ -стронция хлорида,  $^{153}\text{Sm}$ -самария лексидронама и  $^{90}\text{Y}$ -ибритумомаб-тиуксетана. Основными клиническими проявлениями таких НР были аллергические реакции, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Аллергические реакции в большинстве случаев носили несерьезный характер (сыпь, эритема, зуд, дермографизм кожи), однако в единичных случаях введение РФП сопровождалось развитием анафилактических реакций, что требовало проведения неотложной терапии. Со стороны ЖКТ основными проявлениями были тошнота, рвота, боли в эпигастрии. В редких случаях введение РФП сопровождалось развитием гипотонии, хрипов, приступов бронхоспазма и повышенного потоотделения [12–19]. В некоторых случаях введение РФП было причиной смерти пациентов [16]. Развитие нежелательных реакций при применении РФП также могло быть обусловлено их взаимодействием с другими лекарственными препаратами, поступающими в организм пациента. Результатом такого взаимодействия было ухудшение визуализации исследуемых органов и тканей при проведении сцинтиграфии, что значительно усложняло процесс диагностики и могло привести к постановке неправильного диагноза или необходимости в повторении процедуры, что было связано с дополнительным облучением органов [13]. Примером такого нежелательного взаимодействия является введение в организм пациента кортизона или цитотоксических агентов при проведении сцинтиграфии опухоли, а также нифедипина, который может

препятствовать транспортировке костных материалов в скелет [18]. Проведенный анализ литературы подтвердил, что все представленные на фармацевтическом рынке РФП, являясь лекарственными средствами, имеют определенный профиль безопасности, требующий постоянного изучения, анализа и оценки соотношения «польза/риск».

Организация эффективного фармакологического надзора за безопасностью применения данной группы препаратов необходима для выявления риска, связанного с использованием РФП, предупреждения побочных реакций и проведения оценки профиля безопасности применения лекарственного средства. Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) и Приказу №1071 от 15.02.2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», компании-производители и другие субъекты обращения ЛС (специалисты здравоохранения, сотрудники аптечных организаций, пациенты, дистрибьюторы) обязаны репортировать обо всех случаях НР, возникающих при применении РФП [20–22]. С целью своевременного сбора, анализа и учета НР на РФП держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) обязаны организовать и поддерживать на предприятии эффективное функционирование системы фармаконадзора.

Организация системы фармаконадзора радиофармацевтических препаратов ДРУ имеет некоторые особенности, учет которых позволяет им своевременно получать и анализировать информацию о НР данной группы препаратов. Среди таких особенностей стоит выделить необходимость приготовления и введения РФП пациентам непосредственно на территории лечебно-профилактических учреждений, что предусматривает обязательное взаимодействие ДРУ со специалистами здравоохранения для своевременного

выявления и сбора информации о НР. Такое взаимодействие должно иметь регулярный характер, что связано с риском развития при проведении радионуклидной терапии отсроченных НР. Эффективное функционирование системы фармаконадзора ДРУ с учетом представленных особенностей имеет большое значение для обеспечения безопасности пациентов.

## ВЫВОДЫ

История использования радиоактивных изотопов в медицинской практике началась более 90 лет назад и на сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке представлено более 200 РФП. Производство и потребление данных препаратов постоянно растет, что обусловлено расширением показаний для их применения с целью диагностики и лечения опухолевых заболеваний.

Условия производства, транспортировки, хранения и применения РФП обеспечивают достаточно низкий уровень выявляемых НР. Несмотря на это, ни один из них не является абсолютно безопасным. Наиболее частыми клиническими проявлениями нежелательных реакций, возникающих при применении данной группы препаратов в медицине, являются аллергические реакции, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Особенности применения РФП, связанные с выполнением правил радиационной безопасности, короткими сроками годности РФП, обязательным участием специалистов здравоохранения в системе фармаконадзора, обязывают ДРУ РФП организовывать эффективную систему управления лекарственной безопасностью только при непосредственном взаимодействии со специалистами лечебно-профилактических учреждений.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Santos-Oliviera R. Undesirable events with radiopharmaceuticals // *Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 217 (4): 251–257.
2. Захарова Н.С., Рябухин О.В. Особенности получения радиофармацевтических препаратов (РФП) и их применение. Научное сообщество студентов XXI столетия. Технические науки: сб. ст. по мат. XVII междунар. студ. науч.-практ. конф. №2 (17). Электронный ресурс: [http://sibac.info/archive/technic/2\(17\).pdf](http://sibac.info/archive/technic/2(17).pdf) (дата обращения: 26.03.2018).
3. Федеральный закон №61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Электронный ресурс: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/66>
4. [http://бмэ.орг/index.php/РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ\\_ПРЕПАРАТЫ](http://бмэ.орг/index.php/РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ_ПРЕПАРАТЫ)
5. Бочкарев В.В. Радиоактивные препараты. Краткая медицинская энциклопедия. 2-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1989.
6. Рынок радиофармацевтических препаратов – один из наиболее динамичных. <https://www.apteka.ua/article/341169>
7. [http://ipheb.ru/netcat\\_files/userfiles/7\\_Uyba.pdf](http://ipheb.ru/netcat_files/userfiles/7_Uyba.pdf)
8. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
9. <https://www.medactiv.ru/yguide/r/guide-r-0026.shtml>
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ №211н от 27 апреля 2015 г. «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских учреждениях». <https://minjust.consultant.ru/documents/14833?items=1&page=1>
11. [https://www.iaea.org/sites/default/files/45105886265\\_ru.pdf](https://www.iaea.org/sites/default/files/45105886265_ru.pdf)
12. Gomez Perales J.L., Martinez A.A. A portable database of adverse reactions and drug interaction with radiopharmaceuticals // *J. Nucl. Med. Technol.* 2013; 41 (3): 212–215.
13. Hessewood S., Leung E. Drug interaction with radiopharmaceuticals // *Eur. J. Nucl. Med.* 1994; 21:348–356.
14. Silindir M., Özer A.Y. Adverse reactions to radiopharmaceuticals (ARRP): particularly to technetium radiopharmaceuticals // *FABAD J. Pharm. Sci.* 2008; 33:109–117.
15. Kennedy-Dixon T.G., Gossell-Williams M., Cooper M., Trabelsi M., Vinjamuri S. Evaluation of Radiopharmaceutical Adverse Reaction Reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016 // *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (12): 2010–2012.
16. Laroche M.L., Quelven I., Mazere J., Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database // *Ann. Pharmacother.* 2015; 49 (1): 39–47.
17. Kalaiselvan V., Thota P., Singh A. Current status of adverse drug reactions monitoring centres under pharmacovigilance programme of India // *Indian J. Pharm. Pract.* 2014; 7: 19–22.
18. Kumar R., Kalaiselvan V., Kumar R., Verma R., Nath Singh G. Pharmacovigilance in radiopharmaceuticals // *Indian. J. Nucl. Med.* 2016; 31 (2): 89–92. Электронный ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815399/>
19. Sampson C.B. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals // *Drug Saf.* 1993; 8: 280–94.
20. Федеральный закон №3-ФЗ от 09.01.1996 г. «О радиационной безопасности населения». Электронный ресурс: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_8797/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8797/)
21. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.
22. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) №1071 от 15.02.2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

## TOPICAL ISSUES OF PHARMACOVIGILANCE OF RADIOPHARMACEUTICALS.

**A.E. Krashennnikov<sup>1</sup>, O.V. Matveev<sup>1,2</sup>, E.A. Egorova<sup>2</sup>**

*1 «National Pharmacovigilance Research Center», Moscow, Russia;*

*2 Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia.*

*A story of medical use of radioactive isotopes started more than 90 years ago. Today we have more than 200 radiopharmaceutical medicines on world drug market. Manufacturing and administration of such medicines is permanently growing. It is mainly caused by increase of indications list, which includes diagnostics and therapy of neoplasms.*

*Radionuclide-containing medicines require special attention for their safety due to high risk of radioactive load leading to genetic and/or somatic damage.*

*In this article authors describe adverse reactions of radioactive medicines and peculiarities of organization of effective pharmacovigilance system for this group.*

**Keywords:** radiopharmaceutical substances, medicines, isotopes, adverse reactions, pharmacovigilance, marketing authorization holders.

УДК 615.15:613.221

## ФОРМИРОВАНИЕ МАКРОКОНТУРА АССОРТИМЕНТА ЗАМЕНИТЕЛЕЙ ГРУДНОГО МОЛОКА

**Т.Л. Малеева**, старший преподаватель кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, [tl.maleeva@gmail.com](mailto:tl.maleeva@gmail.com),

**М.Н. Гурьянова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, [gurkino@yandex.ru](mailto:gurkino@yandex.ru),

**С.В. Шильникова**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры организации, экономики и истории фармации «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, [svshil@mail.ru](mailto:svshil@mail.ru)

Приводятся результаты систематизации товарной группы заменителей грудного молока, прошедших государственную регистрацию. Установлены качественные характеристики данной группы товаров, а также количественные параметры рынка детских смесей. По результатам исследования сформирован ассортиментный макроконтур рынка заменителей грудного молока.

**Ключевые слова:** ассортимент, аптечная организация, заменители грудного молока, макроконтур

Согласно положениям федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 55 п. 7), в ассортимент товаров, которые могут быть реализованы через аптечные организации, включены продукты детского питания [1]. Современный рынок предлагает широкий ассортимент продуктов питания для детей: заменители грудного молока (ЗГМ), каши, консервы мясные, овощные и фруктовые пюре, соки и т. д. Среди этой продукции особое внимание следует уделить ЗГМ, так как данный вид питания является единственным и/или основным источником нутриентов для ребенка раннего возраста. Имеются

данные клинических и экспериментальных исследований, устанавливающих связь между качеством нутриентов, поступающих в детский организм, и состоянием здоровья ребенка на протяжении последующей жизни [2,3]. Поэтому в рамках формирования в аптечных организациях рационального ассортимента ЗГМ, обеспечивающего возможность выбора смеси для ребенка, возникает потребность в исследовании ассортимента данной товарной группы как сегмента фармацевтического рынка.

В соответствии с законодательством РФ, все продукты детского питания, которые обращаются на рынке, проходят государственную регистрацию с последующим внесением сведений о наименовании продукции и ее заявителе в соответствующий единый реестр [4].

**Целью** исследования явился анализ ассортимента ЗГМ, представленного на рынке РФ. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Проведена систематизация товарной группы ЗГМ;
2. Осуществлена выборка ЗГМ из Реестра продукции, прошедшей государственную регистрацию;

3. Выявлена конъюнктура предложений рынка по выбранным торговым наименованиям (ТН);

4. Определены качественные и количественные характеристики рынка детских смесей;

5. Сформирован ассортиментный макроконтур рынка ЗГМ для дальнейшего использования в практической деятельности аптечных организаций по формированию рационального ассортимента данной товарной группы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены маркетинговые исследования ЗГМ, внесенных в Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. Использованы следующие методы исследования:

контент-анализ, структурный и логический анализ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного анализа был составлен ассортиментный макроконтур рынка ЗГМ (см. табл.).

Как видно из таблицы, ассортимент ЗГМ, представленных на рынке РФ, включает 235 ТН. В зависимости от состояния здоровья ребенка, нами проведена сегментация ассортимента ЗГМ на три группы:

1. Смесей для здоровых детей (133 ТН);
2. Смесей для недоношенных и/или маловесных детей (14 ТН);
3. Смесей для детей с особыми пищевыми потребностями (88 ТН).

Таблица

### АССОРТИМЕНТНЫЙ МАКРОКОНТУР ЗГМ

Параметры макроконтура	Группы ЗГМ			Всего	
	Смеси для здоровых детей, шт.	Смеси для недоношенных / маловесных детей, шт.	Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями, шт.	Кол-во, шт.	Доля, %
<b>1. Общее количество</b>	133	14	88	235	
Доля, %	56,6	6,0	37,4		100
<b>2. Производство (страны-производители)</b>					
Отечественное – Российская Федерация	21	1	9	31	13,2
Зарубежное, в т. ч.:	112	13	79	204	86,8
Франция	40	3	23	66	28,1
Нидерланды	17	3	21	41	17,4
Испания	6	2	7	15	6,4

Продолжение таблицы

Параметры макроконтура	Группы ЗГМ			Всего	
	Смеси для здоровых детей, шт.	Смеси для недоношенных / маловесных детей, шт.	Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями, шт.	Кол-во, шт.	Доля, %
Республика Беларусь	6	2	5	13	5,5
ФРГ	5	1	7	13	5,5
Швейцария	10			10	4,2
Дания	5		3	8	3,4
Бельгия	8			8	3,4
Швеция	3		3	6	2,6
Украина	1	1	4	6	2,6
Малайзия	2		2	4	1,7
Эстония	2		1	3	1,3
Австрия	3			3	1,3
Новая Зеландия			3	3	1,3
Сербия	2	1		3	1,3
Италия	2			2	0,8
<b>3. Консистенция</b>					
Жидкие	22	2	1	25	10,6
Сухие	111	12	87	210	89,4
<b>4. Возраст ребенка</b>					
с рождения до 6 месяцев (начальные смеси)	48	14	28	90	38,3
с 6 до 12 месяцев (последующие смеси)	61		28	89	37,9
с рождения до 12 месяцев	24		32	56	23,8
<b>Дополнительный параметр в группе «Смеси для здоровых детей»: максимальная приближенность состава и свойств смеси к грудному молоку</b>					
Частично адаптированные	19 (14,3%)			133	100
Адаптированные	114 (85,7%)				

Параметры макроконтура	Группы ЗГМ			Всего	
	Смеси для здоровых детей, шт.	Смеси для недоношенных / маловесных детей, шт.	Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями, шт.	Кол-во, шт.	Доля, %
<b>Дополнительный параметр в группе «Смеси для недоношенных/маловесных детей»: наличие/отсутствие риска развития пищевой аллергии</b>					
Отсутствие риска развития аллергии		13 (92,9%)		14	100
Наличие повышенного риска развития пищевой аллергии		1 (7,1%)			
<b>Дополнительный параметр в группе «Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями»: компонентный состав, определяющий применение</b>					
Лактазная недостаточность и другие формы кишечной мальабсорбции (низколактозные/безлактозные)			12 (13,6%)	88	100
Синдром срыгиваний (антирефлюксные)			16 (18,2%)		
Повышенный риск развития пищевой аллергии (на основе гидролизованых белков)			44 (50,0%)		
Непереносимость белков коровьего молока и пищевая аллергия (на основе белков козьего молока)			7 (8,0%)		
Непереносимость коровьего молока, пищевая аллергия, лактазная недостаточность (на основе изолята соевого белка)			6 (6,8%)		
«Ночные формулы» (с добавлением рисового крахмала для более медленной эвакуации)			3 (3,4%)		

Далее проведен анализ каждой группы ЗГМ по следующим параметрам:

- страны-производители,
- консистенция смеси,
- возраст ребенка,

- дополнительные параметры, характерные для конкретной группы ЗГМ.

Анализ ассортимента ЗГМ по производственному признаку показал, что наибольшее количество смесей являются зарубежными



(86,8%). Среди стран-производителей основную долю в ассортименте ЗГМ составляют: Франция (28,1%), Нидерланды (17,4%), Российская Федерация (13,2%), доля остальных стран – менее 7%.

Анализ смесей по консистенции выявил следующую картину: преобладают сухие смеси – их доля в общей структуре составляет 89,4%, остальные смеси (10,6%) являются жидкими.

По параметру «возраст ребенка» ЗГМ распределены следующим образом: для питания детей с рождения до 6 месяцев (начальные смеси) – 38,3%; с 6 до 12 месяцев (последующие смеси) – 37,9%; смеси, используемые с рождения до 12 месяцев, – 23,8%.

При анализе ассортимента группы ЗГМ «Смеси для здоровых детей» выявлен такой дополнительный параметр, как «максимальная приближенность состава и свойств смеси к грудному молоку». Исходя из этого параметра, преобладают адаптированные смеси – 114 ТН (85,7%). На долю частично адаптированных смесей для здоровых детей приходится 19 ТН (14,3%).

Анализ второй группы ЗГМ показал, что на российском рынке в настоящее время зарегистрировано 14 ТН ЗГМ для недоношенных и/или маловесных детей, среди которых 1 ТН (7,1%) предназначено для детей из группы с повышенным риском развития пищевой аллергии.

Дополнительный параметр в группе «Смеси для детей с особыми пищевыми потребностями» был выделен исходя из основных компонентов, входящих в состав смеси, что конкретизирует область их применения. В этой группе были выделены следующие ЗГМ:

- смеси для детей с повышенным риском развития пищевой аллергии (на основе гидролизированных белков) – 50,0%;
- смеси, используемые при синдроме срыгиваний (антирефлюксные), – 18,2%;

- смеси, применяемые при лактазной недостаточности и других формах кишечной мальабсорбции (низколактозные или безлактозные) – 13,6%;
- смеси, используемые при непереносимости белков коровьего молока и пищевой аллергии (на основе белков козьего молока), – 8,0%;
- смеси, применяемые при непереносимости коровьего молока, пищевой аллергии и лактазной недостаточности (на основе изолята соевого белка), – 6,8%;
- смеси «Ночные формулы», используемые для кормления детей перед сном (с добавлением рисового крахмала для более медленной эвакуации), – 3,4%.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило структурировать ассортимент ЗГМ, представленных на рынке Российской Федерации. Были определены параметры, характеризующие данную товарную группу: страна-производитель, консистенция, возраст ребенка. Кроме того, приводятся количественные данные рынка детских смесей. Полученные данные приведены в виде макроконтура рынка ЗГМ, который целесообразно использовать в практической деятельности аптечных организаций для формирования рационального ассортимента данной группы товаров.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ [Электронный ресурс] // Консультант плюс.
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / А.А. Баранов,

- В.А. Тутельян, О.В. Чумакова, И.Я. Конь, Т.Э. Боровик, Л.В. Абольян, Е.М. Булатова и др. – М.: НЦЗД, 2011. – 67 с.
3. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребко О.К., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л., Трусова С.А. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка // *Педиатрия*. – 2015, №5, том 94. – С. 81–89.
4. О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции»: Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 №880 (вместе с ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции»). [Электронный ресурс] // Консультант плюс.
- 
- 

## FORMATION OF MACROCONTOUR OF ASSORTMENT OF BREAST MILK SUBSTITUTES

**T.L. Maleeva, M.N. Guryanova, S.V. Shilnikova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*The results of the systematization of the group of products of breast milk substitutes that have passed state registration are given. Qualitative characteristics of this group of products, as well as quantitative parameters of the market of children's breast milk substitutes, are established. Based on the results of the research, the macrocontour of the market for breast milk substitutes has been formed.*

**Keywords:** assortment, pharmacy, breast milk substitutes, macrocontour

УДК 615.9:322

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ (*VIPLEURUM AUREUM FISCH.*) ЭКСТРАКТА СУХОГО

**В.В. Бортникова**, канд. биол. наук, вед. научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Л.В. Крепкова**, канд. биол. наук, зав. отделом токсикологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Проведено экспериментальное изучение аллергенности сухого экстракта володушки золотистой (*Vipleurum aureum Fisch. ex Hoffm.*) в трех тестах: реакции общей системной анафилаксии, реакции активной кожной анафилаксии и реакции гиперчувствительности замедленного типа. Иммунизация морских свинок – альбиносов исследуемым сухим экстрактом в дозах 10 и 100 мг/кг по стандартной схеме или в смеси с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ) не вызывала у животных системной реакции анафилаксии, активной кожной реакции и аллергической реакции замедленного типа.

**Ключевые слова:** володушка золотистая, экстракт сухой, аллергенность

Одной из важнейших задач современной медицины является поиск новых эффективных лекарственных препаратов для терапии заболеваний гепатобилиарной системы, представляющих серьезную угрозу жизни населения. В настоящее время для лечения указанной патологии широко применяют препараты растительного происхождения, химический состав которых содержит флавоноиды. Они обладают широким спектром фармакологического действия, основным из которых является

антиоксидантное, позволяющее инактивировать свободные радикалы и активные формы кислорода в клетке, что во многом обуславливает их высокую терапевтическую эффективность при лечении указанной патологии [1].

Перспективным источником получения биологически активных веществ флавоноидной структуры являются растения рода Володушка (*Vipleurum*), которые имеют широкий ареал произрастания на территории России, что обеспечивает их стабильную сырьевую базу [2]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что володушки золотистой экстракт сухой обладает выраженными гепатопротекторными свойствами, и в настоящее время продолжается дальнейшее его фармакологическое и токсикологическое изучение [3,4]. В соответствии с действующим законодательством, любому препарату, претендующему на рутинное клиническое применение, предъявляют требования, соответствующие его полной безопасности [5]. Одним из таких требований является оценка алергизирующих свойств, что и послужило целью данного эксперимента. Проведение подобных исследований и публикация их результатов становятся необходимыми, поскольку отсутствие таковых служит препятствием для клинического применения лекарственных средств, в том числе

созданных на основе володушки золотистой экстракта сухого как одного из наиболее перспективных гепатопротекторов.

В ФГБНУ ВИЛАР в настоящее время разработана оптимальная технология получения экстракта сухого володушки золотистой – *Bupleurum longifolium subsp aureum* (Fisch. ex Hoffm.) Soo, сем. Апиасеае – сельдерейные, основными биологически активными веществами которого являются флавоноиды-агликоны лютеолина ( $0,3 \pm 0,01$  мг/г), кверцетина ( $13,3 \pm 0,50$  мг/г), кемпферола ( $1,1 \pm 0,10$  мг/г), изорамнетина ( $9,1 \pm 0,30$  мг/г). Кроме того, в составе экстракта установлено наличие фенольных соединений, сапонинов, полисахаридов, аскорбиновой кислоты, незаменимых и заменимых аминокислот. Стандартизацию сухого экстракта володушки золотистой проводили по содержанию суммы фенольных соединений в пересчете на рутин, количество которого составило не менее 7% [6,7].

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение аллергизирующих свойств володушки золотистой экстракта сухого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 48 морских свинках-альбиносах (самцы), 6–8-недельного возраста (масса тела 400–450 г), 20 мышах (самцы) линии BALB/c (масса тела 20–22 г.), полученных из питомника (филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА, Московская область). Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ ВИЛАР в соответствии с санитарными нормами, предусмотренными Правилами лабораторной практики [8]. Содержание, кормление и уход за животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Европейская конвенция, Страсбург,

1986) [9]. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела.

Исследование проведено в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012 г.) [10].

Выбор экспериментальных доз володушки экстракта сухого был обусловлен тем, что минимальная из испытанных доз – 10 мг/кг – соответствовала рекомендуемой суточной терапевтической, а доза 100 мг/кг – 10-кратной суточной терапевтической.

Потенциальные аллергизирующие свойства володушки золотистой экстракта сухого были оценены с помощью следующих тестов: реакции общей системной и активной кожной анафилаксии и реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Для воспроизведения реакции общей системной анафилаксии животных контрольной ( $n=8$ ) и двух опытных групп ( $n=16$ ) иммунизировали согласно схеме: 1-я инъекция – подкожно, 2-я и 3-я – внутримышечно, через день в область бедра. На 21-й день после начала сенсibilизации опытным животным в тесте общей анафилаксии внутривенно вводили разрешающую дозу экстракта, равную суммарной сенсibilизирующей, а контрольным – 0,9% раствор NaCl, после чего регистрировали развитие анафилактической реакции. Учет интенсивности проявления анафилактического шока проводили в индексах по Weigle. При гибели всех животных в группе индекс Weigle составлял 4 (++++), при тяжелом шоке – 3 (+++), при умеренном шоке – 2 (++) , при слабом шоке – 1 (+), при отсутствии анафилактоидных реакций у морских свинок индекс равен 0.

В тесте активной кожной анафилаксии, проведенном на морских свинках-альбиносах ( $n=16$ ), сенсibilизированным животным (согласно вышеуказанной схеме) на 21-й день от начала сенсibilизации внутривенно

вводили 0,5 мл 1% раствора красителя синего Эванса. Через 20 минут после этого в предварительно выстриженный участок кожи вводили внутрикожно исследуемый экстракт в двукратном разведении в объеме 50 мкл. Для контроля реакции тому же животному на другой выстриженный участок кожи вводили 50 мкл стерильного 0,9% NaCl. Через 30 минут всех животных подвергали эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере и на внутренней стороне кожи в месте введения тест-препарата и 0,9% NaCl (контроль  $n=8$ ) определяли размер синего пятна.

В тесте реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах линии BALB/c были созданы две экспериментальные группы по 10 животных в каждой: I группа – контроль (ПАФ с раствором Хенкса) в соотношении 1:1; II группа – володушки золотистой экстракт сухой, доза, эквивалентная 10 мМ раствору в ПАФ в соотношении 1:1. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 часа после разрешающей инъекции экстракта путем измерения величины отека лапок при взвешивании «контрольной» и «опытной» лапок с последующим расчетом индекса реакции (ИР) по формуле:

$$ИР = P_o - P_k / P_k \cdot 100,$$

где  $P_o$  – масса опытной лапки,  $P_k$  – масса контрольной лапки.

После завершения экспериментальных исследований проведена статистическая об-

работка полученных результатов методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при  $P < 0,05$ . Статистические данные обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке влияния экстракта володушки на развитие общей анафилактической реакции животных установлено, что при иммунизации свинок-альбиносов исследуемым экстрактом в дозах 10 и 100 мг/кг не развивалась реакция анафилаксии ни у одного животного из экспериментальных групп. Анафилактический индекс у морских свинок контрольной и опытных групп составил менее 1 (табл. 1).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что введение володушки золотистой экстракта сухого морским свинкам – альбиносам в дозах 10 и 100 мг/кг не вызывало реакции общей системной анафилаксии.

В тесте реакции активной кожной анафилаксии после внутрикожного введения разрешающей инъекции володушки экстракта морским свинкам в обеих дозах диаметр окрашенного пятна в опытных группах статистически значимо не отличался от соответствующего значения в контроле (табл. 2).

Таким образом, реакция активной кожной анафилаксии – отрицательная.

Таблица 1

### ИНДЕКС РЕАКЦИИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА У МОРСКИХ СВИНОК-АЛЬБИНОСОВ, СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ЭКСТРАКТОМ СУХИМ

Группа животных	Число животных в группе	Индекс реакции по Weigle
I. Контроль, р-р 0,9% NaCl	8	0,2 ± 0,01
II. Володушки экстракт сухой, доза 10 мг/кг	8	0,2 ± 0,02
III. Володушки экстракт сухой, доза 100 мг/кг	8	0,4 ± 0,02

### РАЗМЕР ОКРАШЕННЫХ ПЯТЕН КОЖИ (ММ) У МОРСКИХ СВИНОК В РЕАКЦИИ АКТИВНОЙ КОЖНОЙ АНАФИЛАКСИИ

Группа животных	Размер окрашенного пятна, мм
I. Контроль, р-р 0,9% NaCl	3,12 ± 0,42
II. Володушки экстракт сухой, доза 10 мг/кг	2,57 ± 0,43
III. Володушки экстракт сухой, доза 100 мг/кг	2,24 ± 0,55

При оценке действия экстракта володушки на развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа показано, что сенсibilизация мышей изучаемым экстрактом не потенцирует индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа, величина которого не имеет статистически достоверных различий с аналогичным показателем животных контрольной группы (табл. 3).

#### ВЫВОДЫ

При изучении потенциальных алергизирующих свойств володушки экстракта сухого в экспериментах на разных видах лабораторных животных не выявлены статистически значимые различия в результатах между контрольной и опытными группами. Исследуемый экстракт в диапазоне испытанных доз и схем сенсibilизации не вызывает реакции общей анафилаксии (анафилактический шок) и активной кожной анафилаксии, проведенных на морских свинках – альбиносах. Володушки экстракт, введенный с ПАФ, не потенцирует

воспаление в реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей линии BALB/c.

Таким образом, наши исследования показали, что володушки экстракт сухой не индуцирует аллергические реакции и по своей природе не является потенциальным аллергеном.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Луценко Е.В., Быков В.А. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал. – М., 2006, – 234 с.
2. Мингажаева А.М. Дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2006, – 147 с.
3. Бортникова В.В., Крепкова Л. В, Макарова Е.С., Джавахян М.А., Сидельников Н.И. Патент РФ на изобретение №2633590 «Лекарственный препарат для профилактики и лечения токсического гепатита» от 13.10.2017 г.
4. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Джавахян М.А., Мизина П.Г. Исследование гепатопротекторного действия володушки

### ИНДЕКС РЕАКЦИИ ГЗТ У МЫШЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ВОЛОДУШКИ ЭКСТРАКТ

Группа животных	Индекс ГЗТ, М ± m / 24 часа
I группа – Контроль (раствор Хенкса + ПАФ)	1,30 ± 0,50
II группа – Опыт (володушки экстракт сухой + + раствор Хенкса + ПАФ)	0,52 ± 0,12

- экстракта сухого // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, №5, 2017. – С. 27–32.
5. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
  6. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А., Международная научно-практическая конференция «От растения к препарату: традиции и современность» (к 95-летию со дня рождения проф. А.И. Шретера). – Москва, 2014. – С. 204–207.
  7. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А. Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2011. – С. 178.
  8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».
  9. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г).
  10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К., 2012. – С. 80–93.

## EXPERIMENTAL STUDY OF ALLERGENIC PROPERTIES BUPLEURUM AUREUM FISCH. EX HOFFM. EXTRACT DRY

**V.V. Bortnikova, L.V. Krepkova**

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

*Experimental study of the allergenicity of dry extract Bupleurum aureum Fisch. ex Hoffm. in three tests: total reaction anaphylaxis systemic, the reaction of active skin anaphylaxis and hypersensitivity reactions of the delayed type. Immunization of Guinea pigs – albino studied dry extract in doses of 10 and 100 mg/kg according to the standard scheme or in a mixture with adjuvant (PAF) did not cause systemic reaction of anaphylaxis, active skin reaction and delayed allergic reaction in mice.*

**Keywords:** Bupleurum aureum Fisch. ex Hoffm., dry extract, allergenicity

УДК 615; 616.33; 616.34; 615.243

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

**Е.В. Ферубко**, канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Е.Н. Курманова**, науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ ВИЛАР г. Москва

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

**Р.К. Курманов**, науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

**М.А. Джавахян**, канд. фарм. наук, доцент, зав. отделом фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**Т.Д. Даргаева**, доктор фарм. наук, проф., главный научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**П.Г. Мизина**, доктор фарм. наук, проф., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

---

Разработан и стандартизирован экстракт володушки золотистой травы и проведено изучение его влияния на состояние печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном. Экстракт в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг показал существенную гепатопротекторную и антитоксическую дозозависимую активность по отношению к действию тетрахлорметана, превосходящую активность препарата сравнения силимара.

**Ключевые слова:** володушки золотистой травы экстракт сухой, экспериментальный

гепатит, гепатопротекторный эффект, антиоксический эффект

Актуальной задачей современной фармакологии является разработка и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов из растительного сырья, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний печени и желчного пузыря. Гепатопротективное действие растительных экстрактов обеспечивается присутствием в их составе группы фенольных соединений,



полисахаридов, сапонинов, обладающих широким спектром биологической активности. Перспективным объектом для разработки таких лекарственных препаратов являются растения рода Володушка, известные человечеству с давних времен и активно используемые в народной медицине.

Володушка золотистая (длиннолистная) – (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.) представляет большой интерес для углубленного доклинического изучения с целью создания новых отечественных высокоэффективных лекарственных фитопрепаратов, так как трава володушки золотистой обладает желчегонной, антисептической, противовоспалительной, ранозаживляющей, жаропонижающей, тонизирующей активностью, также оказывает общеукрепляющее действие и способствует улучшению обменных процессов. Наружно володушка золотистая применяется при заболеваниях глаз и кожи. [1].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован володушки золотистой травы экстракт сухой. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин составляет  $8,0 \pm 0,5\%$  [2].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого (ВЗТЭС) на состояние печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном. При проведении эксперимента использовались белые нелинейные крысы массой 200–250 г в количестве 40 особей. Эксперимент проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении

правил лабораторной практики». Федеральным законом «О лекарственных средствах» (статья 36), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБТ» ФМБА России (Московская область). Крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе [3].

Подопытные животные были разделены на пять групп по 8 особей: первая – интактные животные, вторая – контрольные животные, которым перед введением тетрахлорметана три дня давали эквивалентное количество очищенной воды в аналогичном с опытными группами режиме внутрижелудочно. Третья и четвертая группы – опытные, которые получали исследуемое вещество – суммарный экстракт володушки золотистой три дня в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг соответственно. Пятая группа животных получала препарат сравнения силимар в дозе 100 мг/кг, суспендированный в 1% крахмальной взвеси в течение трёхдневного срока.

Экспериментальный гепатит у животных вызывался однократным введением подкожно 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,4 мл на 100 г через час после последнего введения исследуемого вещества и препарата – референта. Через 48 часов крыс забивали, извлекали печень.

Из печени интактных и подопытных животных выделяли микросомальную фракцию с применением метода дифференциального центрифугирования [4]. Полученную суспензию микросом сохраняли в морозильной камере при  $-25^{\circ}\text{C}$  в среде, содержащей глицерин. В микросомальных фракциях, выделенных из печени интактных и подопытных животных, определяли содержание микросомального белка [5] и цитохрома  $P_{450}$ , активность детоксицирующей микросомальной системы оценивали по анилингидроксилазной и деметилазной активности цитохрома  $P_{450}$  [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении содержания белка и цитохрома P<sub>450</sub> в микросомальных фракциях подопытных животных с фракцией из печени интактных крыс (таблица 1) установлено: однократное введение тетрахлорметана достоверно увеличивает содержание микросомального белка на 15%, при этом содержание цитохрома P<sub>450</sub> на 1 мг микросомального белка снижается на 34% по сравнению с интактными крысами. Это свидетельствует о токсическом воздействии тетрахлорметана на печень.

Как видно из таблицы 1, однократное введение тетрахлорметана на фоне приема животными экстракта володушки золотистой в дозе 50 мг/кг активизирует синтез микросомального белка на 20% в печени, способствует нормализации содержания цитохрома P<sub>450</sub>. Экстракт володушки золотистой в дозе 100 мг/кг в значительной степени предотвращает токсическое действие тетрахлорметана

на печень, увеличивает содержание цитохрома P<sub>450</sub> на 26% по сравнению с интактными крысами и на 60% по сравнению с контрольными крысами.

В Таблице 2 представлены результаты исследования активности цитохрома P<sub>450</sub> по специфическим реакциям с субстратами анилин и диметиланилин (ДМА).

Как видно из представленных данных, гепатит, вызванный однократным введением тетрахлорметана, снижает как содержание цитохрома P<sub>450</sub> в микросомальной фракции, так и его специфическую ферментативную анилингидроксилазную и деметилазную активность, соответственно в 2,9 и 1,2 раза, что свидетельствует о токсическом повреждении печени животных.

Предварительное введение животным исследуемого экстракта володушки золотистой в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг показало существенный гепатопротекторный и антиоксический эффект по отношению к действию

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОСОМАЛЬНОГО БЕЛКА И ЦИТОХРОМА P<sub>450</sub> В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРЕТАНОВЫХ (CCl<sub>4</sub>) ГЕПАТИТА У КРЫС

Вариант опыта	Содержание микросомального белка		Содержание цитохрома P <sub>450</sub> (M ± m)? (n=8)	
	мг белка/г печени (M ± m)	Оп/К (%)	нмоль цит. P <sub>450</sub> /мг белка (M ± m)	Оп/К (%)
Интактные (n=8)	28,2 ± 1,8	100	0,364 ± 0,20	100
Контрольные (CCl <sub>4</sub> гепатит) (n=8)	32,3 ± 1,2*	115	0,242 ± 0,18*	66
Экстракт володушки 50 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	34,3 ± 1,5	120	0,371 ± 0,20	102
Экстракт володушки 100 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	30,1 ± 1,3	107	0,457 ± 0,10*	126
Силимар 100 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	32,1 ± 1,6*	114	0,272 ± 0,30*	75

Примечание:

1. Оп/К – отношение результатов в опыте к контролю;
2. \* – достоверность различий с контролем  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМА P<sub>450</sub> В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ CCl<sub>4</sub> ГЕПАТИТА У КРЫС

Вариант опыта	Активность цитохрома P <sub>450</sub> (M ± m)			
	Скорость гидроксилирования анилина		Скорость деметилирования ДМА	
	нмоль НАДФН/ нмоль цит. P <sub>450</sub> в мин. (M ± m)	Оп/К (%)	нмоль НАДФН/ нмоль цит. P <sub>450</sub> в мин. (M ± m)	Оп/К (%)
Интактные (n=8)	1,45 ± 0,04*	100	1,23 ± 0,05	100
Контрольные (CCl <sub>4</sub> гепатит) (n=8)	0,50 ± 0,03*	35	1,02 ± 0,04*	82
Экстракт володушки 50 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	1,39 ± 0,04	96	1,77 ± 0,05*	143
Экстракт володушки 100 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	1,45 ± 0,03	100	1,82 ± 0,06*	148
Силимар 100 мг/кг + CCl <sub>4</sub> (n=8)	0,64 ± 0,06*	44	0,75 ± 0,02*	61

Примечание:

1. Оп/К – отношение результатов в опыте к контролю;
2. \* – достоверность различий с контролем  $p \leq 0,05$ .

тетрахлорметана. Об этом свидетельствует высокая ферментативная активность центра гидроксилирования цитохрома P<sub>450</sub> и индукция его количества в микросомах, вследствие чего активируется процесс деметилирования в 1,4–1,5 раза. Полученные результаты согласуются с тем, что при гепатите, вызванном тетрахлометаном, накапливаются продукты перекисного окисления липидов, вследствие чего активируются детоксицирующие функции цитохрома P<sub>450</sub>. Препарат сравнения силимар показал низкую антиоксидантную и гепатопротекторную активность по отношению к тетрахлометану.

#### ВЫВОДЫ

1. Экстракт володушки золотистой в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг показал существенную гепатопротекторную и антиоксидантную

дозозависимую активность по отношению к действию тетрахлометана, превосходящую активность препарата сравнения силимара.

2. Экстракт володушки золотистой (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.), разработанный и стандартизированный в ФГБНУ ВИЛАР, представляет большой интерес для углубленного доклинического изучения с целью создания новых лекарственных фитопрепаратов,

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. А. Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. Дикорастущие полезные растения России. – СПб: СПФХА, 2001. 663 с.
2. Ю.С. Канунникова. Фармакогностическое изучение и стандартизация травы и экстракта сухого володушки золотистой (*Bupleurum aurei* Fisch.): дис. канд. фарм. наук. – М., 2014.

3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 года.
4. Карузина И.И., Бачманова Г.И., Менгазетдинов Д.Э., Мясоедова К.Н., Жихарева В.О., Кузнецова Г.И., Арчаков А.И. Выделение и свойства цитохрома P450 из микросом печени кроликов. Биохимия. 1979. Т.44. вып.6. С.1049–1057.
5. Авдеев В.Г. Методы определения концентрации белка. Вопросы медицинской химии. 1977. Т. 23. №4. С. 562–571.
6. T. Omura, R. Sato The carbon monoxide – binding pigment. J. Biolog. Chem. 1964. – V. 239, №7. P. 2370–2378.

## THE STUDY OF DRY EXTRACT OF GOLDEN THOROUGHWAX HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY ON THE TOXIC HEPATITIS MODEL

**E.V. Ferubko, E.N. Kurmanova, L.B. Strelkova, R.K. Kurmanov, I.A. Lupanova, M.A. Javakhian, T.D. Dargayeva, P.G. Mizina**

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

*In the Federal State Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» it was developed and standardized the Golden Thoroughwax (*Bupleúrum auréum* L.) extract. We were studying the effect on the rats liver status under experimental toxic hepatitis caused by carbon. The extract at doses of 50 mg / kg and 100 mg / kg showed significant hepatoprotective and antitoxic dose-dependent activity relative to the action of carbon tetrachloride. This extract activity surpassed Silimar counterparts.*

**Keywords:** dry extract of Golden Thoroughwax (*Bupleúrum auréum* L.), experimental hepatitis, hepatoprotective effect, antitoxic effect.



**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

# Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия  
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



**Generium**  
Pharmaceutical

*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной  
жизни*



# Октофактор

Мороктоког альфа

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

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 СНО 2Н5, 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 18 лет (опыт применения отсутствует).

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

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия  
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Печушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



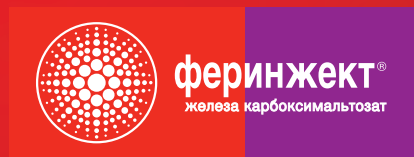
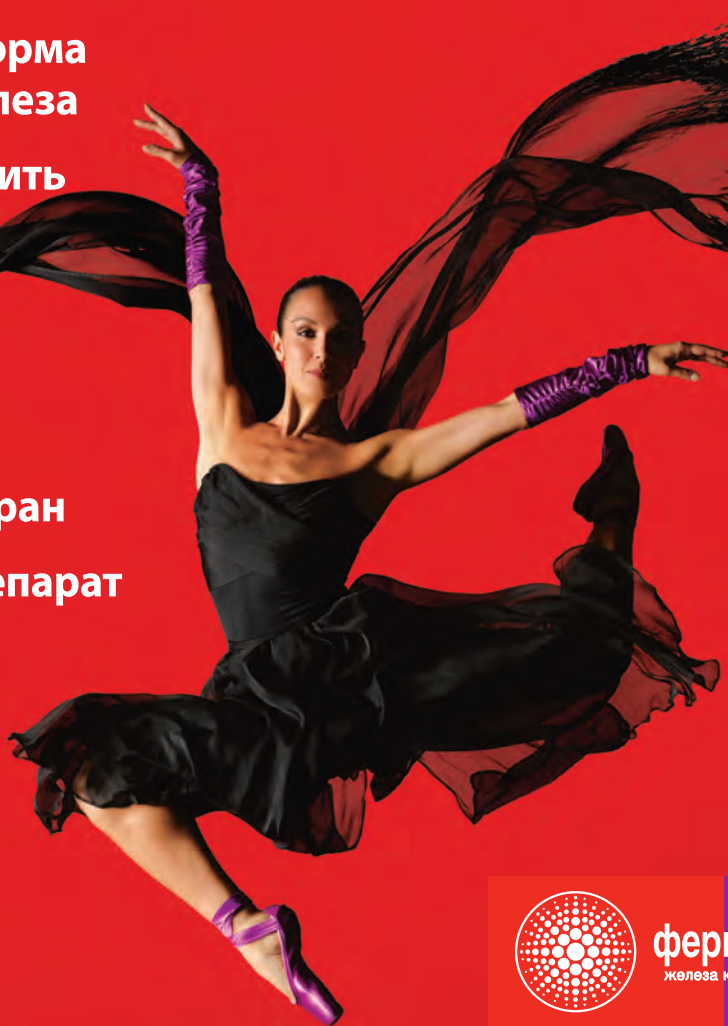
≡ Vifor Pharma

**Инновационная форма  
внутривенного железа**

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

**Не содержит декстран**

**Оригинальный препарат  
из Швейцарии**



Искусство ферротерапии

**Сокращенная информация по применению.**

**Торговое название препарата:** Феринжект® (Ferinjekt®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжект®) более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

**Полная информация содержится в инструкции по применению.**

Дата выхода рекламы: июнь 2018 г.

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

Информация для специалистов здравоохранения.  
Пер. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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



# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии  
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, сыпь, повышение активности печёночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания:** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенемом необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьёзные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2–3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламной кампании 2018 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:

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

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

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >