



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

В 2018 году нам исполнилось 5 лет. Первый серьёзный рубеж для нового научно-практического журнала, который мы прошли вместе с нашим редакционным составом и партнерскими организациями. За отчетный срок нам удалось войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Мы отражены в РИНЦ, а также скрупулезно работаем для будущего индексирования в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года запланирован выпуск англоязычной версии и более широкого привлечения к сотрудничеству европейских специалистов. 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 №2602-18

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

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ Е.Н. Курманова, Т.Е. Трумпе, Е.В. Ферубко	4
ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЗЛОТАРНИКА МЕТОДОМ ¹³C ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ О.В. Нестерова, Ф.Ш. Сулейманова, А.А. Прокопов, В.И. Привалов	9
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА И БЕНДАЗОЛА В СИРОПЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ Г.М. Алексеева, Т.Д. Синева, А.В. Пелюшкевич, Ю.Э. Генералова	15
АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЙОННЫХ БОЛЬНИЦ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ К. Г. Ноздрачев, Е. Н. Бочанова, В. В. Богданов, А. С. Шуваева	22
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ЧАСТИЦ НА СТЕПЕНЬ СЫПУЧЕСТИ ГРАНУЛЯТА С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИЕЙ ГСБ-106 Е. В. Блынская, В. В. Буева, К. В. Алексеев, С. В. Минаев, В. К. Алексеев	28
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОФОРИКОЗИДА В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ О.Л. Сайбель, А.И. Радимич, В.Н. Дул, Г.В. Адамов	35
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРНЕВИЩ ИРИСА В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ В. Ю. Решетняк, А. И. Мальмина, О. В. Нестерова, Д. А. Доброхотов	41
ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ГОРНОКОЛОСНИКА КОЛЮЧЕГО И. Г. Николаева, Л. П. Цыбиктарова, Г. Г. Николаева, П. Г. Манжигеев	52

CONTENTS

ANTI-ULCEROGENIC EFFECT OF THOROUGHWAX EXTRACT E.N. Kurmanova, T.E. Trumpe, E.V. Ferubko	4
PRELIMINARY STUDY OF GOLDENROD EXTRACTS BY METHOD ¹³C NMR SPECTROSCOPY O.V. Nesterova, F.Sh. Suleymanova, A.A. Prokopov, V.I. Privalov	9
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE TECHNIQUE OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THYAMINE, PYRIDOXIN AND BENDAZOL IN SYRUP FOR CHILDREN G.M. Alekseeva, T.D. Sineva, A.V. Pelushkevich, Yu.E. Generalova	15
ANALYSIS OF THE COST STRUCTURE OF MEDICINES TO DISTRICT HOSPITALS OF THE KRASNOYARSK REGION K.G. Nozdrachev, E.N. Bocharova, V.V. Bogdanov, A.S. Shuvaeva	22
THE STUDY OF PARTICLE SIZE DISTRIBUTION INFLUENCE ON FLOWABILITY OF THE GSB-106 GRANULATE E.V. Blynskaya, V.V. Bueva, K.V. Alekseev, S.V. Minaev, V.K. Alekseev	28
A SOPHORICOSIDE USE PROSPECTS AS AN ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE (REVIEW) O.L. Saybel, A.I. Radimich, V.N. Dul, G.V. Adamov	35
HISTORICAL EXPERIENCE AND PERSPECTIVE OF THE USE OF IRIS CORNERS IN MEDICINE AND PHARMACY V.Yu. Reshetnyak, A.I. Malmira, D.A. Dobrokhotov, O.V. Nesterova	41
THE PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE AERIAL PART OF OROSTACHYS SPINOSA (L.) SWEET. I.G. Nikolaeva, L.P. Tsybiktarova, G.G. Nikolaeva, P.G. Manzhigeev	52

УДК 615:616.33:616.34:615.243

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ

Е.Н. Курманова, научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, kurmanova1968@yandex.ru

Т.Е. Трумпе, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, trumpe@list.ru

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

Целью исследований явилось определение противоязвенного действия экстракта володушки в условиях экспериментальных индометациновых язв у крыс. В работе использованы методы с определением индекса Паулса, терапевтического индекса. Установлено, что введение пер ос экстракта в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг нелинейным крысам с повреждениями слизистой желудка оказывает противоязвенное действие. Применение полученного экстракта в клинической и профилактической медицине может повысить эффективность лечения больных гастропатиями, ассоциированными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: экстракт володушки, язвенные поражения, противоязвенное действие

В лечебной практике достаточно часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эти препараты ежедневно употребляют как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегационные средства более 300 миллионов человек в мире [1]. К сожалению, клинические достоинства нестероидных противовоспалительных препаратов ограничиваются риском развития серьезных осложнений,

среди которых наиболее распространена НПВП гастропатия [2]. Эта патология связана с системным действием НПВП, развивается независимо от способа введения и проявляется повреждением слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта с формированием эрозий и язв. Механизм повреждающего действия НПВП на слизистую ЖКТ связан с ингибированием синтеза простагландинов (PgE_2 и PgI_2) и их метаболита – простаглицина A₂, которые выполняют защитную функцию. Изучены две формы циклооксигеназы: структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 синтезируется в организме постоянно при нормальных условиях и обеспечивает продукцию простагландинов PgE_2 и PgI_2 , улучшающих защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ [3]. ЦОГ-2 в большом количестве образуется при воспалении, обеспечивает синтез противовоспалительных простагландинов. НПВП, ингибируя ЦОГ-2, реализуют один из главных механизмов противовоспалительной активности, а блокируя ЦОГ-1, способствуют развитию системных побочных эффектов [4]. Также происходит локальное раздражение слизистой оболочки желудка и последующее образование язвы.

Обнаружен местный повреждающий эффект НПВП на клеточном уровне, который не

обусловлен простагландиновым механизмом. Он проявляется непосредственным повреждением клеток покровного эпителия [5]. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов происходит и нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне повреждения эндотелия сосудов. Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема НПВП, отмечается во всех отделах ЖКТ, но чаще всего выражена в участках гастродуоденальной зоны и прежде всего в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов [6].

С учетом многофакторности и высокой частоты развития гастропатий, большой вероятности осложненного течения, особенно в ранние сроки от начала приема НПВП, важным элементом профилактики и лечения этой патологии наряду с применением антисекреторных препаратов является использование лекарственных средств растительного происхождения, оказывающих репаративное действие на слизистую оболочку желудка.

Актуальной задачей современной фармакологии является расширение арсенала таких лекарственных средств, характеризующихся, как правило, широтой терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения.

Перспективным объектом для разработки лекарственных препаратов, оказывающих репаративное действие на слизистую оболочку желудка, являются растения рода Володушка, активно используемые в народной медицине. Володушка (*Bupleurum*) семейства зонтичные – *Apiaceae* (*Umbelliferae*) – род растений, насчитывающих в мировой флоре порядка 150 видов. Различные виды Володушки известны как гепатопротекторные и желчегонные средства при заболеваниях печени и желчного пузыря. Анализ современных литературных данных дает возможность рассматривать растения рода Володушка как ценное лекарственное растительное сырье для разработки препаратов.

Для организации производства отечественных лекарств необходимы изучение новых видов Володушки, произрастающих на территории Российской Федерации, их стандартизация, введение в Государственную фармакопею, разработка новых лекарственных форм, изучение фармакологической активности и безопасности [7].

Большой интерес в этом плане представляет володушка золотистая (длиннолистная) – *Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L. Володушка золотистая отличается от остальных видов рода значительной высотой стебля (до 150 см), крупными листьями с сизоватым налетом на нижней стороне. Мелкие цветки собраны в соцветия – сложные зонтики. Входящие в их состав зонтики снабжены оберткой из довольно крупных желтых листочков. Растет володушка золотистая в негустых хвойных, березовых и осиновых лесах, на опушках, по лесным оврагам и берегам рек в лесной и степной местностях по всей Сибири и на Урале [8]. На сегодняшний день накоплена большая теоретическая база по биохимическому изучению данного растения, научно доказана фармакологическая активность как гепатопротекторного средства, а также проведены работы по ботанико-ресурсным исследованиям [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован экстракт володушки золотистой травы экстракт сухой. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин – не менее 6%. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную противоязвенную активность полученного экстракта.

Было проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях острых экспериментальных язв

с использованием индометациновой модели [10]. Эксперименты проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 №86-ФЗ (статья 36), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Исследование было выполнено на 30 нелинейных белых крысах-самцах массой 180–200 г, которые были разделены на три группы по 10 особей. Первая группа – контрольная, крысам вводили внутривенно дистиллированную воду. Вторая и третья группы – опытные, животным вводили внутривенно экстракт володушки в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг в водном растворе три дня. Производитель животных – филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБТ» ФМБА России (Московская область). Крысы содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе [11]. Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка использовали однократное введение крысам индометацина в дозе 30 мг/кг, суспендированного в 1% крахмальном клейстере с последующим забоем крыс через 24 часа после введения данного ульцерогена [12].

После эвтаназии крыс в CO₂ камере желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали, разрезали и промывали в физиологическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение ×8, с миллиметровой шкалой) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП) и терапевтический эффект (ТЭ).

ИП вычисляли по формуле:

$$\text{ИП} = A \times B/100,$$

где А – среднее количество язв на одно животное; В – количество животных с язвами в группе.

ТЭ – это отношение величины ИП контрольной группы к ИП опытной [13]. Изменение величины ИП контрольной группы над ИП опытной группы до 2 и более единиц свидетельствует о наличии гастропротективной активности у исследуемого вещества.

Все данные подвергались статистической обработке, достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна – Уитни [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения противовоспалительной активности володушки золотистой травы экстракта сухого на индометациновой модели поражения слизистой желудка приведены в табл. 1.

Изучение гастропротективной активности экстракта володушки на индометациновой модели поражения слизистой желудка, в которой регистрируются изменения через 24 часа после воздействия, показало, что экстракт защищает слизистую желудка от поражающего фактора индометацина.

При введении экстракта володушки золотистой в дозе 10 мг/кг проявляется выраженный гастропротективный эффект: происходит уменьшение среднего количества язвенных дефектов на 67%, ТЭ = 3,0 (P<0,05), и достоверное уменьшение площади язвенной поверхности на 89%, ТЭ = 9,08 (P<0,05).

С увеличением дозы до 100 мг/кг гастропротективный эффект экстракта володушки увеличивается, т. е. наблюдается дозозависимый эффект на введение экстракта володушки: происходит уменьшение среднего количества язвенных дефектов на 77%, ТЭ=6,0 (P<0,05), и достоверное уменьшение площади язвенной поверхности на 96%, ТЭ = 24,52 (P<0,05). На фоне введения экстракта в дозе 100 мг/кг язвы обнаруживали лишь у 67% животных, а в контроле – в 100% случаев.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА

Группа животных n=10 (доза, мг/кг)	Крысы с язвами, %	Среднее количество язвенных дефектов	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ	Средняя площадь язвенной поверхности	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ
Контроль (индометацин + вода)	100	7±3,27	7,0	–	12,26±2,57	12,26	–
Экстракт володушки 10 + индо- метацин	100	2,33±0,47*	2,33 – 67%	3,0	1,35±0,27*	1,35 – 89%	9,08
Экстракт володушки 100 + индо- метацин	67	1,75±0,43*	1,16 – 77%	6	0,76±0,3*	0,5 – 96%	24,52

Примечание: * – достоверные отклонения (P<0,05)

По результатам проведенных экспериментов установлен дозозависимый достоверно выраженный противоязвенный эффект экстракта володушки в дозе 100 мг/кг. Экстракт володушки оказывает достоверно выраженное противоязвенное действие, что связано с наличием в нем широкого спектра биологически активных веществ, обеспечивающих активную регенерацию клеток слизистой и снижающих повреждающее действие слизистой оболочки желудка у белых крыс индометацином [12].

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально установлено, что сухой экстракт травы володушки золотистой в условиях модели индометациновых язв у крыс обладает гастрозащитными свойствами в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг; при этом отмечен дозозависимый эффект экстракта. Установлено достоверно выраженное гастропротективное действие экстракта володушки в дозе 100 мг/кг.

2. Полученные результаты свидетельствуют о достоверно выраженном противоязвенном действии экстракта володушки и представляют большой интерес для разработки лекарственного препарата для мероприятий по профилактике и лечению гастропатий, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Baum C., Kennedy D.L., Forbes M.B. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Arthritis & Rheumatology*. – 1985. – №28. – P. 686–692.
2. Насонов Е.Л., Карамеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – №25. – С. 1073–1078.
3. Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: postmarketing surveillance of

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Arthritis & Rheumatology. – 1985. – №28. – P. 1168–1169.*
4. Fierro-Carrion G., Ram C.V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and blood pressure // *The American Journal of Cardiology. – 1997. – №80. – P. 775–776.*
 5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – №6. – С. 16–23.*
 6. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Машарова А.А., Захарченко М.И. / Эффективность и безопасность применения НПВП различных поколений у больных с остеоартрозом // *Лечащий врач. – 2002. – №6. – С. 78–81.*
 7. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А. Разработка технологии получения володушки золотистой экстракта сухого // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – №7. – С. 65–66.*
 8. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России. – СПб: СПФХА, 2001. – 663 с.
 9. Баширова Р.М., Мингазов Р.С., Мингажеева А.М. Применение растений рода *Володушка (Bupleurum)* в гепатологии // *Практическая фитотерапия. – 2003. – №3. – С. 4–6.*
 10. Оболенцева Г.В., Гладченко С.В., Бутенко И.Г. К механизму ульцерогенного действия нестероидных противовоспалительных средств // *Актуальные вопросы клинической фармакологии. Тезисы докладов XV конференции по клинической фармакологии с международным участием. – Волгоград, 1990. – С. 96–97.*
 11. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 1986. – 13 с.
 12. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. – Москва: РЛС, 2008. – 1440 с.
 13. Pauls F., Wick A.N., Mackey E.M. An assay method for anti-ulcer substances // *Gastroenterology. – 1947. – V. 8. – P. 774–782.*
 14. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.

ANTI-ULCEROGENIC EFFECT OF THOROUGHWAX EXTRACT

E.N. Kurmanova, T.E. Trumpe, E.V. Ferubko

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

*The purpose of researches was definition of anti-ulcerogenic effect of thoroughwax (*Bupleurum aureum* Fisch) extract in the conditions of experimental the indometatsin of ulcers at rats. In this work are used methods with definition of the Pauls Index and of the therapeutic index. It is established that introduction of per os of extract in doses of 10 mg/kg and 100 mg/kg to nonlinear rats with damages of stomach has anti-ulcerogenic effect. Use of the received extract in clinical and preventive medicine can increase efficiency of treatment of patients with the gastropathies associated with intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*

Keywords: ulcer disease, dry extract of thoroughwax grass, anti-ulcerogenic effect

УДК 615.322

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЗОЛОТАРНИКА МЕТОДОМ ^{13}C ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, olganesterova9297@mail.ru

Ф.Ш. Сулейманова, аспирант кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, suleymanovafidan5@gmail.com

А.А. Прокопов, доктор хим. наук, зав. кафедрой общей и биорганической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, член-корреспондент Инженерной академии имени А.М. Прохорова, г. Москва, pral@mail.ru

В.И. Привалов, канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник лаборатории химии координационных полиядерных соединений ФГБУН «Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова» РАН, г. Москва, privalov@igic.ras.ru

В работе рассмотрены и описаны результаты спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) водного и водно-спиртового извлечений травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.). Разработаны подходы к спектроскопическому профилированию извлечений золотарника канадского методом ЯМР ^{13}C для использования данного метода спектроскопии для идентификации, оценки качества данного растительного сырья, определения номенклатуры органических веществ, входящих в состав травы золотарника канадского.

Ключевые слова: золотарник канадский, *Solidago canadensis* L., ЯМР-спектр, спектроскопия, ядерный магнитный резонанс

Перспективность внедрения в повседневную медицинскую практику лекарственных средств, содержащих в качестве активного начала комплекс биологически активных веществ золотарника, показана в многочисленных исследованиях. Издревле известно применение золотарника в народной медицине

многих народов [1]. На сегодняшний день различные виды золотарника, в том числе и золотарник канадский, являются официальными растениями и входят в Европейскую, Британскую и Бразильскую фармакопеи [2–4]. Также имеются зарегистрированные препараты на основе золотарника канадского (Простанорм, Урофлукс, Марелин, Цистиум солидаго, Фитолизин) [5]. В этой связи актуальна разработка методик идентификации и оценки качества используемого сырья золотарника. Как известно [6], для идентификации растительного сырья и препаратов на его основе в целом ряде стран рекомендован метод спектроскопического «фингерпринта». Это связано с тем, что состав растительного сырья характеризуется большим разнообразием химически разнородных соединений в широком концентрационном диапазоне. Вследствие этого характеристический спектр любого растительного объекта является сугубо индивидуальным и может в качестве эталона служить надежной основой для идентификации сырья и оценки его качества.

Спектроскопия ядерного ЯМР, являясь современным аналитическим методом, по информативности, экспрессности, достоверности в полной мере отвечает требованиям действующей Фармакопеи. Общеизвестно, что ЯМР-спектроскопия является ценным и беспристрастным аналитическим методом, что подтверждено многочисленными экспериментальными данными [7], полученными при анализе многокомпонентных сложных смесей (растительных экстрактов, лекарственных препаратов, биологических жидкостей, экстрактов тканей организма и т. п.). Для установления подлинности смеси веществ (экстрактов) Фармакопея допускает [8] использование одномерных спектров ЯМР целиком, как «отпечатков пальца» объекта, без детализации значений химических сдвигов δ и мультиплетности отдельных сигналов.

Органический состав растительных экстрактов, как правило, очень сложен, общее содержание протонов велико, поэтому ^1H ЯМР-спектры объектов такого рода довольно трудно разрешимы. В этом плане чрезвычайно ценной альтернативой протонному магнитному резонансу является спектроскопия ЯМР углерода-13 (^{13}C). В целом плюсы этого метода несколько нивелируются его более низкой чувствительностью (содержание изотопа ^{13}C в природных объектах составляет только 1,1% от содержания ^{12}C , чувствительность ЯМР ^{13}C примерно в 60 раз меньше чувствительности ЯМР ^1H). Но этот минус преодолевается как за счет увеличения количества исследуемого образца, так и за счет увеличения числа накопления сканов. ЯМР ^{13}C -спектроскопия особенно привлекательна для исследователя природных объектов, поскольку именно углерод составляет основу наиболее значимых в биологическом отношении молекул, а ^{13}C ЯМР предполагает прямую регистрацию этих соединений.

Спектроскопия ^{13}C ЯМР имеет и другие преимущества в сравнении с протонным ЯМР,

а именно: значительная дисперсия химического сдвига, хорошо разрешенные сигналы спектров, определение четвертичных атомов углерода, которые не связаны с протонами, прямое определение углеродной структуры большинства органических соединений. Область химических сдвигов сигналов различных типов в спектрах ЯМР ^{13}C существенно шире по сравнению со спектрами ^1H (порядка 250 миллионных долей для ^{13}C вместо 12 миллионных долей для ^1H), вследствие чего в спектрах ^{13}C практически не наблюдается перекрытия сигналов. С учетом того, что спектры ^{13}C позволяют определять содержание функциональных групп, не содержащих протоны, следует признать эти преимущества для исследователя природных объектов весьма существенными [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка подходов к спектроскопическому профилированию экстрактов золотарника методом ЯМР ^{13}C с целью использования в дальнейшем данного метода для идентификации сырья золотарника и оценки его качества, а также для уточнения номенклатуры органических веществ, входящих в состав данного лекарственного растения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась трава золотарника канадского, собранная в Московской области и идентифицированная кафедрой фармацевтического естествознания Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Для анализа нами были приготовлены водные и водно-спиртовые извлечения травы золотарника канадского по методикам, представленными в Государственной фармакопее РФ XIII издания.

Нами осуществлена запись спектров магнитного резонанса ядер изотопа углерода-13 образцов водного и водно-спиртового извлечения травы золотарника канадского. Образцы экстрактов в калиброванных ЯМР-ампулах диаметром 5 мм, заполненных на высоту 50 мм, помещали в датчик спектрометра ЯМР для записи спектров. Спектры ЯМР записаны по стандартной одноимпульсной методике при температуре пробы 298К на спектрометре ЯМР высокого разрешения Bruker «AVANCE-300». Параметры записи спектров: резонансная частота ^{13}C 75,49 МГц, длительность импульсов возбуждения 4 мкс (30-градусный импульс), период следования

импульсов 1 с, число накопления сканов – 40000, суммарная длительность регистрации спектров 24 часа.

Регистрация спектров ЯМР ^{13}C осуществлена в режиме широкополосного протонного подавления, когда сильным радиочастотным полем облучается вся область резонанса протонов. При этом происходит насыщение спинов протонов и спин-спиновые взаимодействия ^{13}C - ^1H не проявляются, что позволяет получать резонансные сигналы атомов углерода в виде синглетов вместо мультиплетов.

Все химические сдвиги δ в миллионных долях (м.д., ppm) приведены относительно тетраметилсилана как внешнего стандарта.

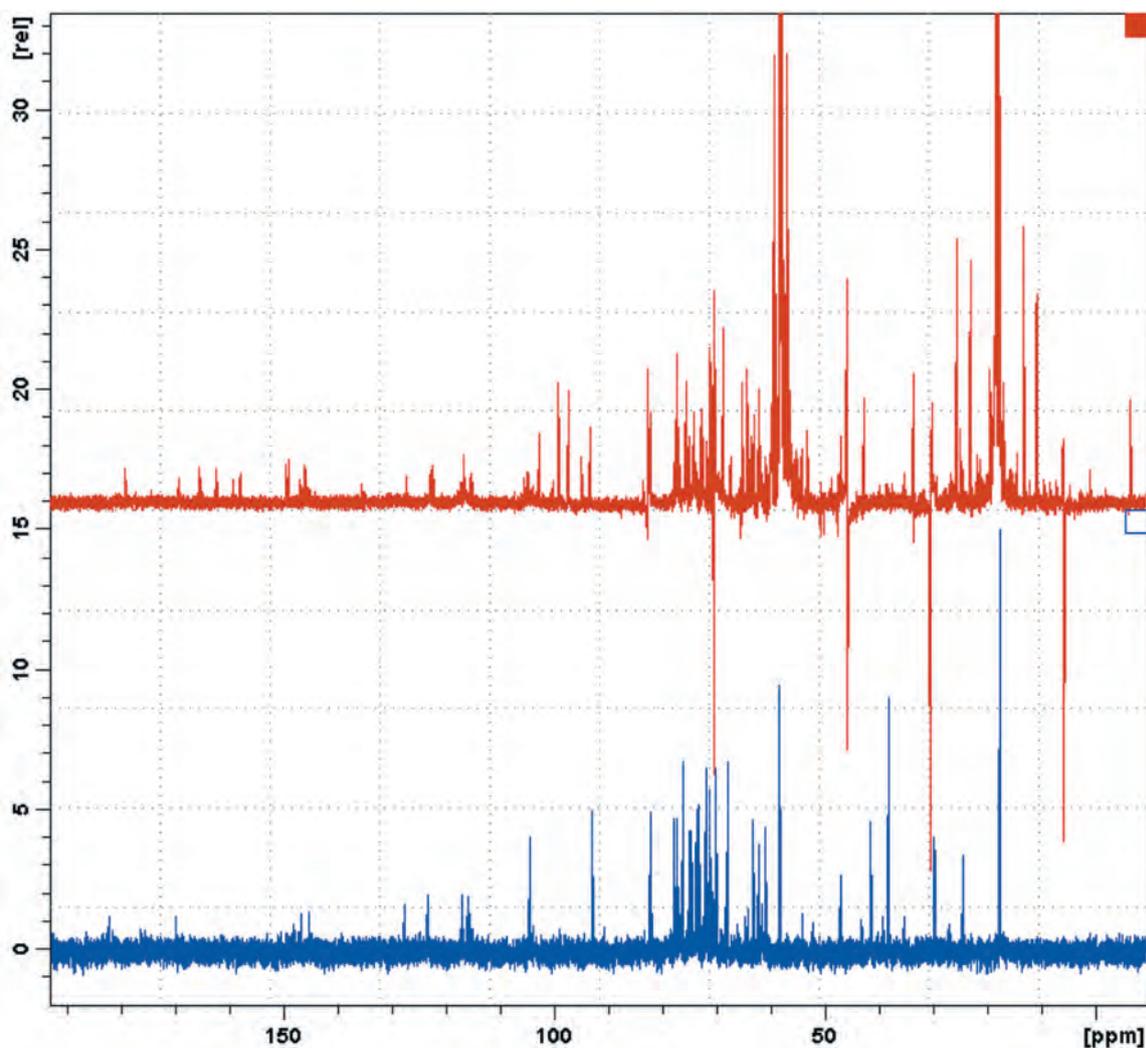


РИС. 1. Обзорные спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов растворов образцов: 1 – водный экстракт канадского золотарника (нижний спектр), 2 – водно-спиртовой экстракт канадского золотарника (верхний спектр)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведены обзорные спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водного и водно-спиртового экстрактов золотарника. Из сравнения спектров следует, что число сигналов в водном образце (около 45) меньше числа сигналов в водно-спиртовом растворе (около 57 сигналов), сигналы двух образцов, как правило, не совпадают по значениям химических сдвигов. Из этого следует, что экстракты двух образцов существенно отличаются по своему составу.

Более отчетливо имеющиеся различия просматриваются при сопоставлении растянутых спектров экстрактов, которые представлены на рис. 2 в виде трех частей I, II и III соответственно, в интервалах химических сдвигов

C-13 0–50, 50–100 и 100–200 м.д. Химические сдвиги в м.д. сигналов C-13 на этих рисунках приведены над спектрами.

Как известно, использованные нами экстрагенты обладают неодинаковой избирательностью по отношению к спектру извлекаемых веществ. Считается, что вода достаточно полно растворяет большинство важнейших действующих веществ (гликозиды, сапонины, соли алкалоидов, гормоны и т. д.), но в значительно меньшей степени это относится к токоферолам, каротиноидам, фосфолипидам и целому ряду других классов органических соединений. Способность воды извлекать большое количество балластных веществ, отсутствие у нее бактерицидных свойств и высокая гидролитическая активность позволяют предположить, что при получении комплекса

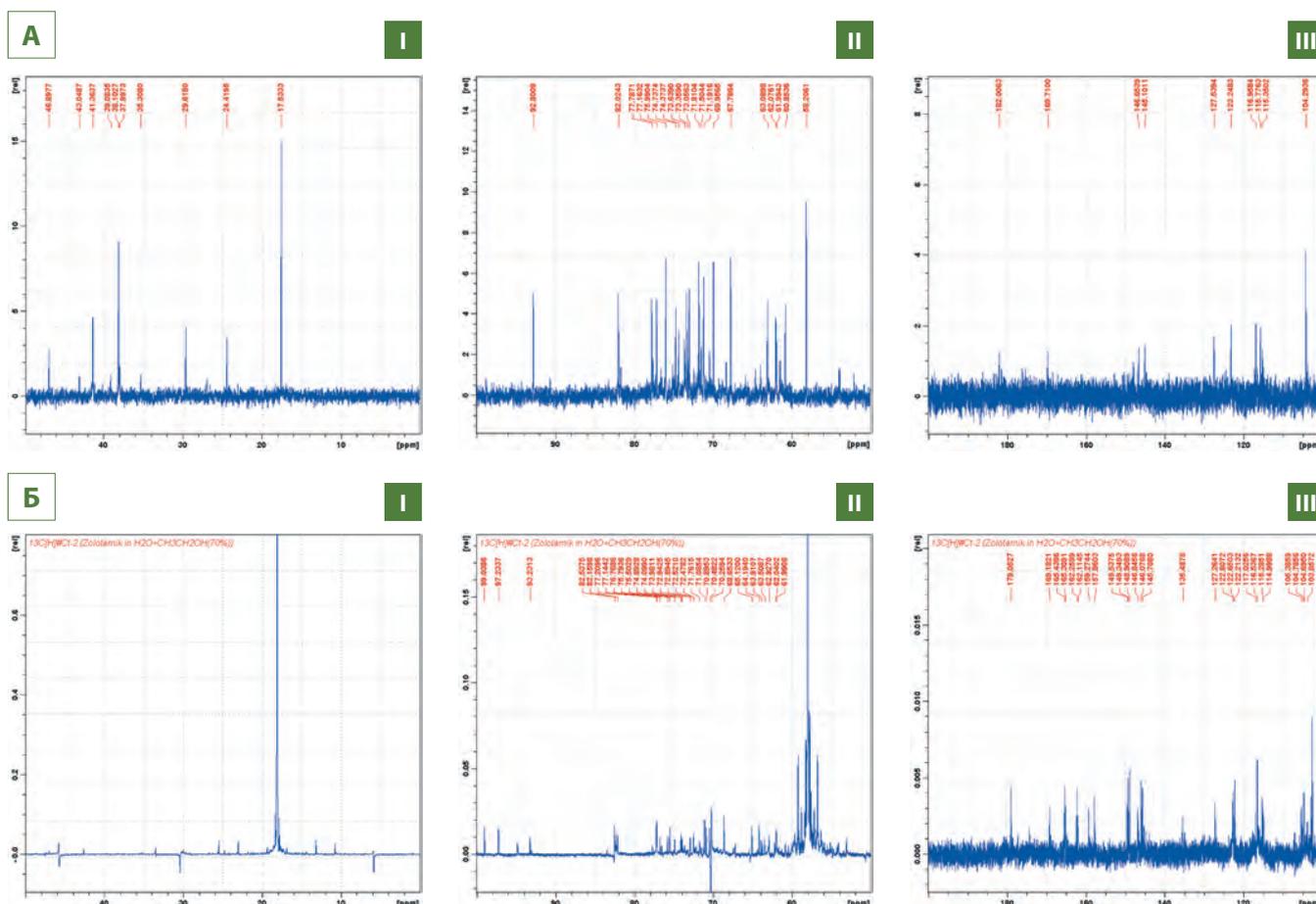


РИС. 2. Растянутые спектры ЯМР ^{13}C (75,49 МГц) с широкополосным подавлением протонов экстрактов золотарника: А – водный, Б – водно-спиртовый. Отнесение диапазонов I, II и III – в тексте

биологически активных веществ золотарника в качестве экстрагента следует использовать водно-спиртовую смесь.

ВЫВОДЫ

В целом предварительное отнесение сигналов спектров ЯМР водного и водно-спиртового экстрактов золотарника, сделанное на основе фундаментальных сведений по химическим сдвигам ^{13}C различных групп органических молекул [10], соответствует литературным данным [1,11–12] о присутствии разнообразных представителей полифенольных соединений, тритерпеновых сапонинов, ароматических структур, широкого спектра карбоновых кислот. Более высокая информативность спектра ЯМР ^{13}C водно-спиртового экстракта позволяет использовать набор химических сдвигов C-13 для паспортной идентификации лекарственных форм на основе золотарника.

Разнообразие известных видов биологической активности золотарника все еще не соответствует имеющейся информации о химическом составе этого растения. В этой связи на следующем этапе нашей работы мы предполагаем изучить спектры ЯМР экстрактов золотарника на протонах и на ядрах изотопа ^{31}P .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федотова В.В., Челомбитько В.А. // *Научные ведомости БелГУ. Сер. «Медицина. Фармация»*. – 2012. – №16 (135), вып. 19. – С. 136–145.
2. *European Pharmacopoeia* 6.0. – Nordlingen.
3. *British Pharmacopoeia*. – London, 2009. – Vol. 1.
4. Liz R., Gagliotti Vigil S.V., Goulart S., Izabel M., Moritz G., Schenkel E.P., Fröde T.S. *The anti-inflammatory modulatory role of Solidago chinensis Meyen in the murine model of the air pouch* // *Pharm. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 60, 4. P. 515–542.
5. Сулейманова Ф.Ш., Нестерова О.В., Матюшин А.А. *Исторический опыт и перспективы использования травы золотарника канадского (Solidago canadensis L. в медицине)* // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017, 4. Т. 19, С. 142–149.
6. Павлова Л.В. *Экстракционно-хроматографическое определение физиологически-активных компонентов цветков ромашки аптечной и листьев эвкалипта прутовидного*. Дисс. ... канд. хим. наук. – Самара, 2015.
7. Васильев В.Г. *Контроль качества лекарственных средств и объектов растительного происхождения методом спектроскопии ЯМР ^1H без использования стандартных образцов*. Дисс. ... канд. хим. наук. – Москва, 2018.
8. *Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. ОФС.1.2.1.1.0007.15 «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»*. Том 1. – М. 2015. С. 396–407.
9. Моисеев С.В., Крылов В.И., Кузьмина Н.Е. и др. *Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе* // *Ведомости НЦЭСМП, апрель-июнь 2016*. С. 53–56.
10. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. *Спектрометрическая идентификация органических соединений*. БИНОМ, – М., 2012, – 557 с.
11. Apati P., Szentmihalyi K., Kristo Sz.T., Papp I., Vinkler P., Szoke E., Kery A. *Herbal remedies of Solidago – correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003, 32, P. 1045–1053.
12. Apati P., Szentmihalyi K., Balazs A., Baumann D., Hamburger M., Kristo T.Sz., Szoke E., Kery A. *HPLC Analysis of the flavonoids in pharmaceutical preparations from Canadian goldenrod (Solidago canadensis)* // *Chromatographia Supplement*, 2002. Vol. 56. P. 65–68.

PRELIMINARY STUDY OF GOLDENROD EXTRACTS BY METHOD ^{13}C NMR SPECTROSCOPY

O.V. Nesterova, F.Sh. Suleymanova, A.A. Prokopov, V.I. Privalov

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

*This article is devoted to the study of NMR spectra of aqueous and wateralcoholic extracts of the Canadian goldenrod herb (*Solidago canadensis* L.). Approaches to the spectroscopic profiling of the extracts of Canadian goldenrod by the ^{13}C NMR method have been determined to use this spectroscopy method to identify, evaluate the quality of this plant material, and determine the nomenclature of organic substances that make up the Canadian goldenrod herb.*

Keywords: Canadian goldenrod, *Solidago canadensis* L., NMR spectrum, spectroscopy

УДК 543.544.5.068.7+ 615.356+615.451.2

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА И БЕНДАЗОЛА В СИРОПЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Г.М. Алексеева, канд. хим. наук, доцент, заведующий кафедрой аналитической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, alekseeva@anchet.pro

Т.Д. Синева, канд. фарм. наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, td.sineva@yandex.ru

А.В. Пелюшкевич, ассистент и аспирант кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Pelushkevich@yandex.ru

Ю.Э. Генералова, ассистент кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Generalova.Yuliya@pharminnotech.com

В ходе проведенного исследования разработана методика количественного определения тиамина, пиридоксина и бендазола при совместном присутствии в оригинальном сорбитолсодержащем сиропе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Валидационные испытания разработанной методики показали ее пригодность для решения поставленных задач.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, бендазол, высокоэффективная жидкостная хроматография, сорбитолсодержащий сироп

Заболевания нервной системы чаще регистрируются в детском возрасте, число заболевших детей растет [1,2]. Большинство алгоритмов лечения неврологических заболеваний в детской популяции включает в себя обязательное применение препаратов, в состав которых входят витамины группы В, обладающие доказанным нейропротекторным эффектом. Одновременно установлена взаимосвязь состояния нервной системы с показателями

иммунитета, что обуславливает применение бендазола при заболеваниях нервной системы в педиатрической практике [3]. Нами предложен комплексный состав из указанных компонентов в дозах, рекомендованных для педиатрической практики. Разработана его технология в виде сиропа, содержащего в качестве вспомогательного вещества сорбитол в обоснованной концентрации [4]. Для количественного определения фармацевтических субстанций (ФС) в сиропе разработана методика с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которая позволяет сократить трудоемкость процесса определения ФС и обеспечивает возможность проводить идентификацию и количественное определение всех ФС в одном анализе, избегая сложной пробоподготовки.

Целью исследования стали разработка и валидация методики количественного определения тиамина, пиридоксина и бендазола в сиропе нейропротекторного действия для педиатрической практики методом ВЭЖХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил сироп следующего состава: тиамин хлорида (*тиамин*) – 0,04 г, пиридоксина гидрохлорида (*пиридоксин*) – 0,04 г, бендазола – 0,02 г, сорбитола – 50,0 г и воды очищенной – до 100 мл. Разработку методики количественного определения ФС проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» (колонка: ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75×2 мм, 5 мкм, температура 40°C) с фотометрическим детектированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики анализа ФС сиропа включала следующие этапы: выбор аналитической длины волны детектора и состава подвижной фазы, оценка хроматографических параметров разделения и валидация методики анализа.

Аналитическая длина волны для детектирования выбрана на основании ультрафиолетовых спектров поглощения 1×10^{-2} – 1×10^{-4} М водных растворов РСО тиамин, пиридоксин и бендазол в диапазоне от 190 до 300 нм. Спектральные характеристики исследуемых соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соединение	Спектральные характеристики
Тиамин	$\lambda = 235$ нм – максимум, $\lambda = 270$ нм – плечо
Пиридоксин	$\lambda = 245, 310$ нм – максимумы, $\lambda = 270$ нм – минимум
Бендазол	$\lambda = 245, 275$ нм – максимумы
Сорбитол	не поглощает в УФ-области спектра

Таблица 2

СОСТАВ ГРАДИЕНТА ДЛЯ АНАЛИЗА МОДЕЛЬНОГО ОБРАЗЦА СИРОПА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Время, мин.	А, об. %	Б, об. %
0–2,7	90 → 70	10 → 30
2,7–8,0	70 → 20	30 → 80

Для детектирования выбрана аналитическая длина волны 270 нм.

Тиамин и пиридоксин проявляют сильные кислотные свойства и плохо удерживаются на обращенно-фазовом сорбенте. Для увеличения фактора емкости при разделении тиамин, пиридоксин и бендазол в качестве водного компонента подвижной фазы использовали 0,1 М раствор тетраметиламмония йодистого (ТМА) в 0,025% фосфорной кислоте (раствор А), в качестве органического компонента – ацетонитрил (раствор Б). В ходе эксперимента была выявлена необходимость использования градиентного режима элюирования (табл. 2).

На рис. 1 представлена типичная хроматограмма модельного образца сиропа в соответствии с разработанной методикой.

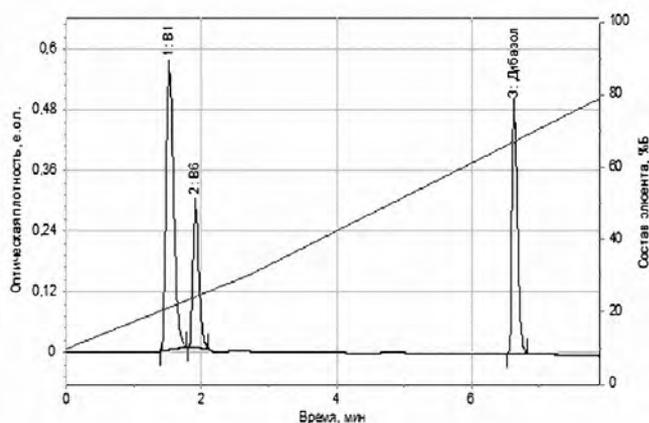


РИС. 1. Типичная хроматограмма модельного образца сиропа, содержащего РСО ФС. Пик 1 – тиамин, пик 2 – пиридоксин, пик 3 – бендазол

Наблюдаются три пика (указано время удерживания): тиамин – около 1,5, пиридоксин – около 1,9 и бендазол – около 6,6. Разрешение пиков тиамин хлорида и пиридоксин гидрохлорида составляет 2,1.

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных предлагается следующая методика количественного определения тиамин, пиридоксин и бендазол методом ВЭЖХ.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Приготовление раствора РСО тиамин: 20 мг (точная навеска) тиамин помещают в мерную колбу 50 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 40% и доводят до метки тем же растворителем.

Приготовление раствора РСО пиридоксин: 20 мг (точная навеска) пиридоксин помещают в мерную колбу 50 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 40% и доводят до метки тем же растворителем.

Приготовление раствора РСО бендазол: 10 мг (точная навеска) бендазол помещают в мерную колбу 50 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 40%, доводят до метки тем же растворителем.

Приготовление раствора сравнения: по 3 мл каждого из приготовленных растворов РСО (тиамин, пиридоксин и бендазол) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят до метки спиртом этиловым 40%, перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора: 3 мл сиропа помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл спирта этилового 40% и доводят до метки тем же растворителем, перемешивают.

Полученные растворы сравнения и испытуемый фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Для анализа используют свежеприготовленные растворы.

Анализ проводили на хроматографе «Милхром А-02» с использованием колонки ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75×2 мм, 5 мкм. Подвижная фаза – 0,1 М раствор тетраметиламмония йодистого в 0,025% H₃PO₄ (раствор А) и ацетонитрил (раствор Б). Режим градиента приведен в табл. 2. Скорость потока – 0,1 мл/мин., температура колонки – 40°C, объем пробы – 2 мкл. Детектирование осуществлялось при длине волны 270 нм.

Для проверки пригодности хроматографической системы хроматографируют раствор сравнения не менее трех раз. На хроматограммах должно наблюдаться три пика с относительными временами удерживания (относительно пика бендазол) около 0,23 для тиамин и около 0,29 для пиридоксин. Разрешение между пиками тиамин и пиридоксин должно быть не менее 2. Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику бендазол, не менее 20000. Относительные стандартные отклонения площадей пиков ФС, рассчитанные по трем последовательным хроматограммам раствора сравнения, не более 2%. Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор не менее пяти раз.

Расчет содержания ФС (X, мг) в испытуемом растворе проводят по формуле:

$$X = \frac{S_x \times m_{\text{ст}} \times 2}{\bar{S}_{\text{ст}}}, \text{ мг}$$

где S_x – площадь пика ФС в испытуемом растворе; $m_{\text{ст}}$ – масса навески РСО ФС при приготовлении стандартного раствора, мг; $\bar{S}_{\text{ст}}$ – средняя площадь пиков ФС в стандартном растворе.

Статистически обработанные результаты количественного определения тиамин, пиридоксин и бендазол в испытуемом растворе приведены в табл. 3.

Результаты исследований, представленные в табл. 3, показывают, что полученные значения укладываются в нормы допустимых

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФС В ИСПЫТУЕМОМ РАСТВОРЕ

ФС (НДО, мг в 100 мл сиропа)	X_{cp} , мг	S^2	S	Δx_{cp}	ϵ , %
Тиамин (34,0–46,0)	39,3	0,03789	0,1947	0,2042	0,5
Пиридоксин (34,0–46,0)	39,2	0,1542	0,3926	0,4112	1,0
Бендазол (16,0–24,0)	20,0	0,01109	0,1053	0,1105	0,6

* $n = 6; P = 95\% t(P, t) = 4,30$

отклонений (НДО) [6] для всех ФС в испытуемом растворе, а относительная погрешность определения не превышает 1%.

Валидационную оценку разработанной методики количественного определения тиамина, пиридоксина и бендазола проводили в соответствии с Государственной фармакопеей РФ XIII издания [5] по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, аналитическая область методики. Критерии приемлемости приведены в табл. 4.

Специфичность

Для доказательства специфичности в условиях разработанной методики были последовательно получены хроматограммы подвижной фазы, растворителя и проб (раствор сорбитола 500 мг/мл, растворы РСО тиамина 0,4 мг/мл, пиридоксина 0,4 мг/мл, бендазола

0,2 мг/мл и модельного образца сиропа). Установлено, что на хроматограммах подвижной фазы, растворителя и раствора сорбитола не наблюдаются пики с временами удерживания, соответствующими временам удерживания ФС сиропа. На хроматограммах, полученных при последовательном добавлении РСО (тиамина, пиридоксина, бендазола), раствора сорбитола, растворителя проб и подвижной фазы, также не появляется дополнительных пиков. Хроматограмма, полученная при добавлении последнего стандартного образца ФС, соответствует хроматограмме, представленной на рис. 1. R_s пиков тиамина и пиридоксина составляет 2,1. Характеристики времен удерживания и площадей пиков тиамина, пиридоксина и бендазола не изменяются более чем на 2% (табл. 5), что удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4).

Таблица 4

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости
Специфичность	Отсутствие влияния ингредиентов сиропа на их количественное определение. RSD времен удерживания и площадей пиков не превышает 2%
Линейность	Коэффициент корреляции (r) составляет более 0,995
Сходимость	RSD времен удерживания и площадей пиков не превышает 2%
Правильность	Истинное значение попадает в доверительный интервал
Аналитическая область	Выполнение требований по линейности, сходимости и правильности

Таблица 5

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРЕМЕН
УДЕРЖИВАНИЯ (Tr) И ПЛОЩАДЕЙ
ПИКОВ (S) ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА
И БЕНДАЗОЛА**

№	ФС	Tr, мин.	S, мкл · е.о.п.
1	Тиамин	1,5 ± 0,03	7,20 ± 0,10
2	Пиридоксин	1,9 ± 0,03	2,90 ± 0,05
3	Бендазол	6,6 ± 0,13	4,49 ± 0,07

Таким образом, разработанная методика удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4) и является специфичной.

Линейность

Для оценки линейности проводили анализ растворов РСО тиамин, пиридоксина и бендазола на пяти уровнях концентрации (в диапазоне 80–120% от номинального содержания указанных ФС) при трехкратном повторении. Результаты представлены на рис. 2.

Экспериментальные данные обработаны методом наименьших квадратов, результаты приведены в табл. 6.

Результаты, приведенные на рис. 2 и в табл. 6, показывают наличие линейной

зависимости на всем исследуемом диапазоне концентраций для каждой ФС со значением коэффициента корреляции более 0,995, что удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4)

Прецизионность (сходимость)

Для оценки сходимости методики трижды анализировали растворы модельного образца сиропа в диапазоне концентраций от 80% до 120% от номинального содержания ФС, что соответствует концентрации для тиамин 0,32–0,48 мг/мл, пиридоксина 0,32–0,48 мг/мл и бендазола 0,16–0,24 мг/мл. Результаты оценки сходимости методики количественного определения характеризуются соответствующими значениями величины относительного стандартного отклонения (ОСО) – RSD времен удерживания и площадей пика для каждого компонента (табл. 7).

Данные, приведенные в табл. 7, показывают, что все рассчитанные значения RSD не превышают 2%, что доказывает сходимость полученных результатов и удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4).

Правильность

Для доказательства правильности методики анализировали растворы трех модельных

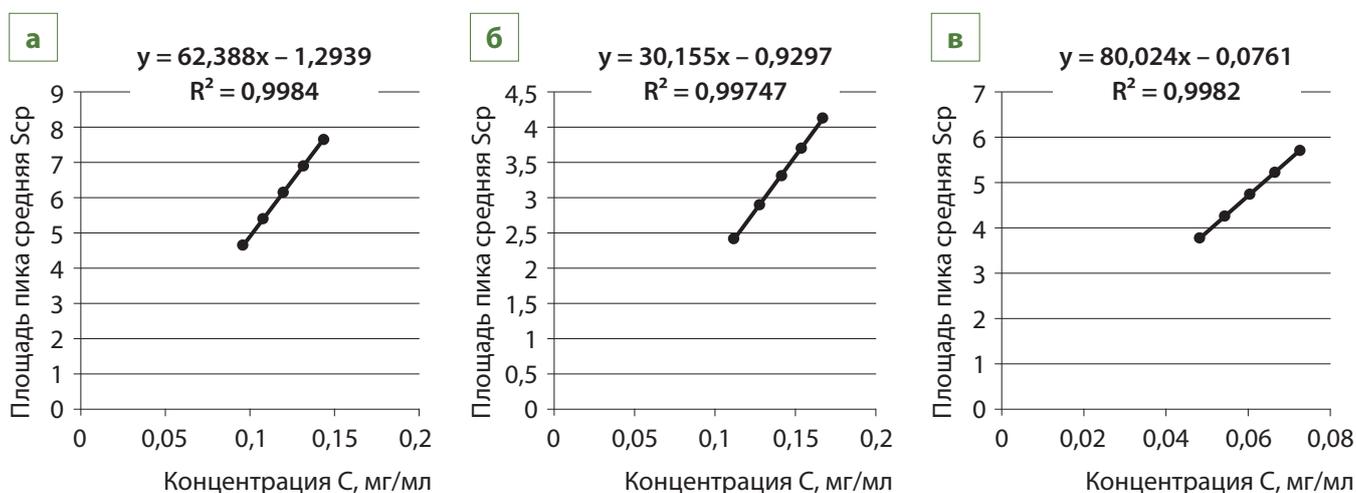


РИС. 2. Градуировочные графики зависимости площадей пиков растворов РСО тиамин хлорида (а), пиридоксина гидрохлорида (б), бендазола (в) от концентрации

Таблица 6

**РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ
ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛИНЕЙНОСТИ МЕТОДИКИ**

ФС	Угловой коэффициент (b)	Свободный член функции (a)	Коэффициент корреляции (r)
Тиамин	59,636	0,9321	0,99995
Пиридоксин	29,075	0,762	0,99925
Бендазол	75,97	0,1936	0,9996

образцов сиропа в концентрациях РСО тиамин, пиридоксин и бендазола, близких к номинальным, при трехкратном повторении. На основании полученных данных рассчитывали содержание ФС в модельном сиропе и их доверительные интервалы (табл. 8).

Данные, приведенные в табл. 8, показывают, что значения «введенных» количеств тиамин, пиридоксин и бендазола лежат внутри доверительных интервалов «найденных» значений указанных ФС, полученных по данной методике экспериментально. Следовательно, методика дает правильные результаты и удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4).

Аналитическая область методики

Аналитической областью данной методики следует считать весь диапазон линейного отклика от 80% до 120% от номинального

значения ФС (тиамина, пиридоксин и бендазола), для которого доказаны линейность, сходимость и правильность, что удовлетворяет критериям приемлемости (табл. 4).

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного определения тиамин, пиридоксин и бендазола при совместном присутствии в сорбитолсодержащем сиропе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющая проводить идентификацию и количественное определение ФС в одном анализе.

Проведение валидационных испытаний (специфичность, линейность, сходимость, правильность и аналитическая область) разра-

Таблица 7

**РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ
ПРИ ИЗУЧЕНИИ СХОДИМОСТИ МЕТОДИКИ**

ФС	RSD (времени удерживания), %			RSD (площади пика), %		
	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Тиамин	0,3	0,4	0,1	0,5	0,8	1,5
Пиридоксин	0,5	0,7	0,7	1,8	1,6	0,8
Бендазол	0,09	0,19	0,4	0,6	1,0	0,5

Таблица 8

**РЕЗУЛЬТАТЫ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ
ОБРАБОТКА ОЦЕНКИ ПРАВИЛЬНОСТИ
МЕТОДИКИ (P = 95%, n = 3)**

ФС	Введено, мг/100 мл	Найдено, мг/100 мл
Тиамин	39,4	39,4 ± 0,6
Пиридоксин	40,1	39 ± 2
Бендазол	20,8	20,3 ± 0,6

ботанной методики показало ее пригодность для решения поставленных задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Менделевич Б.Д. Региональные особенности заболеваемости психическими расстройствами детей в Российской Федерации / Б.Д. Менделевич // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №7. – С. 48–52.
2. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. // Росстат. – М., 3-46, 2015. – 174 с.
3. Рамш С.М. Дибазол: вчера, сегодня, завтра / С.М. Рамш // Изв. СПбГТИ (ТУ). – 2011. – №11. – С. 37–48.
4. Пелюшкевич А.В. Сироп нейропротекторного действия для педиатрической практики / А.В. Пелюшкевич, Ю.Э. Генералова / Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24–25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 564–567.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. 1. ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 года №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE TECHNIQUE
OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THYAMINE, PYRIDOXIN
AND BENDAZOL IN SYRUP FOR CHILDREN**

G.M. Alekseeva, T.D. Sineva, A.V. Pelushkevich, Yu.E. Generalova

The Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg Russia

In the course of the study, the technique has been developed for the quantitative determination of thiamine, pyridoxine and bendazole with the joint presence in the original syrup containing sorbitol by high performance liquid chromatography (HPLC). The validation tests of the developed methodology have shown its suitability for solving the set tasks.

Keywords: thiamine, pyridoxine, bendazole, high performance liquid chromatography, syrup containing sorbitol

УДК 614.27 (571.51)

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЙОННЫХ БОЛЬНИЦ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

К. Г. Ноздрачев, доктор мед. наук, зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, kopnoz@mail.ru

Е. Н. Бочанова, канд. мед. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск

В. В. Богданов, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск

А. С. Шуваева, ведущий специалист отдела организации лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Красноярского края, г. Красноярск

Оптимизация закупок лекарственных препаратов для медицинских организаций требует проведения оценки рациональности планируемых затрат. Результат анализа сводной заявки 40 районных больниц на лекарственные препараты для проведения совместных торгов показал, что наибольшая сумма затрат приходится на изотонический раствор хлорида натрия. ABC/VEN-анализ степени важности, проведенный только на основании принадлежности лекарственного препарата к ЖНВЛП, не является оптимальным, так как часть лекарственных препаратов, входящих в стандарты оказания медицинской помощи, в таком случае может получить негативную оценку.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, ABC/VEN-анализ, оптимизация затрат

Обеспечение лекарственными препаратами (ЛП) является одним из ключевых условий оказания качественной медицинской помощи [1]. Если за конечную цель деятельности любой медицинской организации (МО) принять качество медицинской помощи, оказываемой каждому

конкретному пациенту, то обеспечение учреждений здравоохранения необходимыми лекарственными препаратами – ее обязательное условие. Обеспечение ЛП является отдельным процессом в системе управления медицинской организацией, требующим совершенствования. Кроме того, этот процесс должен быть построен таким образом, чтобы иметь возможность видоизменяться и совершенствоваться с течением времени и соответствовать стратегическим задачам организации [2].

Одним из механизмов, направленных на оптимизацию лекарственного обеспечения медицинских организаций, служит проведение совместных (централизованных) торгов. Целью данной системы является оптимизация закупок: приобретение качественных ЛП по более низким ценам и обеспечение достаточных поставок одинаковых основных лекарств всем участникам [3–7].

Красноярский край – второй по площади субъект Российской Федерации, занимающий площадь в 2366,8 тыс. кв. км, или 13,86% территории страны [8]. Система здравоохранения Красноярского края включает 177 МО.

Медицинская помощь оказывается в соответствии с трехуровневой системой, где первый уровень (124 МО) – оказание преимущественно первичной медико-санитарной, в том числе первичной специализированной медицинской помощи, а также специализированной медицинской помощи и скорой медицинской помощи; второй уровень (30 МО) – оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи в медицинских организациях, имеющих в своей структуре специализированные межмуниципальные (межрайонные) отделения и (или) центры, а также в диспансерах, многопрофильных больницах; третий уровень (23 МО) – оказание преимущественно специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в медицинских организациях [9, 10].

Централизованные (совместные) торги в Красноярском крае впервые состоялись в 2005 году. В них принимали участие 95 МО. В настоящее время для формирования заявки на ЛП МО и передачи сведений об объекте закупок Министерством здравоохранения Красноярского края разработана автоматизированная система «Клинико-экономические стандарты» (КЭС), позволяющая МО через веб-интерфейс выбирать необходимые ЛП и указывать их количество. В основе справочника ЛП в системе КЭС используется Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ, имеется отметка о принадлежности ЛП к действующему перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) и стандартам оказания медицинской помощи [11].

В середине февраля 2015 года Министерство здравоохранения РФ в рамках антикризисных мер рекомендовало организовать в федеральных округах России централизованные закупки лекарственных средств и медицинских изделий посредством совместных аукционов в соответствии с положениями статей 25 и 26 ФЗ от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обе-

спечения государственных и муниципальных нужд», а также Постановления Правительства РФ от 28.11.2013 №1088 «Об утверждении правил проведения совместных конкурсов и аукционов». Для этого регионам необходимо было заключить соответствующие соглашения между уполномоченными органами исполнительной власти субъектов РФ, определить организаторов аукционов с передачей части своих полномочий по организации и проведению закупок. Во исполнение рекомендаций Минздрава РФ организацией совместных закупок в Красноярском крае с 2015 года занимается Министерство здравоохранения края, с этого года проводится наше исследование.

Цель исследования – оценить структуру и рациональность затрат районных больниц Красноярского края на лекарственные препараты (ЛП).

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1) Изучена сводная заявка на ЛП 40 районных больниц Красноярского края, сформированная с целью проведения совместных торгов из базы данных Министерства здравоохранения Красноярского края.

2) Проведен ABC/VEN-анализ структуры затрат по формальным признакам – вхождения или невхождения в действующий перечень ЖНВЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована база данных Министерства здравоохранения Красноярского края – сводная заявка на ЛП 40 районных больниц (все МО 1-го уровня) Красноярского края, сформированная с целью проведения совместных торгов в 2015 году. Выбор районных больниц для исследования был обусловлен сопоставимостью МО по параметрам предельного бюджета, объема коечного фонда и профилям коечного фонда.

Оценка рациональности планируемых затрат проводилась по результатам ABC/VEN – анализа.

ABC анализом называется метод распределения лекарственных средств по трем группам в соответствии с их стоимостной долей (стоимость единицы отпуска умноженная на заявленное количество). Для проведения ABC-анализа все заявленные ЛП ранжировались в порядке убывания затрат на три группы: класс А: 10–20% наименований препаратов, на которые расходуется 70–80% бюджета больницы на лекарственные средства; Класс В: средний уровень потребления – 20–30% наименований препаратов, на которые расходуется 15% бюджета больницы на лекарственные средства; Класс С: препараты недорогие или с низкой частотой использования, на которые в сумме расходуется не более 5% лекарственного бюджета.

ABC-анализ заявки позволяет получить объективную картину планируемых расходов финансовых ресурсов на лекарственное обеспечение МО и определить наиболее дорогостоящие направления расходов на ЛП [13].

VEN-анализ проводился совместно с ABC-анализом. VEN-анализ позволяет оценить рациональность расходования финансовых средств [14]. По определению, к жизненно важным (Vital) ЛП относятся лекарства, важные для спасения жизни (например, вакцины); имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни (инсулины,

стероиды, пропранолол, т. п.). Необходимые (Essential): лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний. Второстепенные (Non-essential): лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями.

В связи с различным клиническим значением ЛП в различных медицинских организациях, проводится экспертная оценка специалистов с целью присвоения категорий V, E и N.

В случае проведения VEN анализа параллельно с ABC анализом, возможно установить приоритеты отбора и закупок лекарственных препаратов, отдавая предпочтение жизненно важным (Vital) и необходимым (Essential) и сокращая расходы на второстепенные (Non-essential).

Другой подход – это проведение ABC/VEN – анализа структуры затрат по формальным признакам: категория V – ЛП, входящие в действующий перечень ЖНВЛП, категория N – ЛП, не входящие в действующий перечень ЖНВЛП. Категория E отсутствует.

Включение ЛП в ЖНВЛП свидетельствует о контролируемых ценах, отсутствию риска их превышения выше регламентированного уровня в процессе торгов. Современная нормативная документация определяет порядок первоочередного приобретения ЛП, входящих в ЖНВЛП для нужд МО, а приобретение иных ЛП возможно только по решению врачебной комиссии [15].

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВО И ДОЛЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ НЕПАТЕНТОВАННЫХ И ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛП

Группа	Количество МНН	Количество ТН	Доля МНН, %	Доля ТН, %
А	113	144	32,4	21,9
В	137	172	39,3	26,2
С	233	341	66,8	51,9
Всего	349	657	138,4	100

Таблица 2

ABC/VEN-АНАЛИЗ ЗАТРАТ РБ НА ЛП (%)

Группа	Доля затрат по категориям, %		
	V	N	Итого
A	68,2	11,8	80
B	11,5	3,5	15
C	3,7	1,3	5
Итого	83,4	16,6	100

В представленной работе ABC/VEN – анализ структуры затрат проведен по формальным признакам. Классификация групп ЛП проведена по кодам Общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сводную заявку районных больниц (РБ) на ЛП вошло 349 международных непатентованных наименований (МНН) ЛП из 67 групп ОКДП-2. Некоторые МНН были представлены несколькими формами выпуска, что объясняет превышение количества торговых наименований (ТН) по сравнению с МНН (табл. 1).

Доля ТН в группе А составляет 21,9%, что соответствует правилу Парето, в соответствии с которым 80% затрат должно приходиться на 20% наименований. Результаты ABC/VEN-анализа показали в целом, что основная доля затрат РБ приходилась на ЛП категории V (83,4%), к которым относились 493 ТН из 657 (75%). Доля затрат на ЛП категории N составила 16,6%, эти затраты приходились на 164 ТН (25% от общего количества ТН) (табл. 2).

Наиболее затратными в группе А категории V являлись антибактериальные препараты для системного использования, плазмозамещающие и перфузионные растворы, антикоагулянты (16,5%, 15,7% и 13,5% соответственно) (рис. 1).

В группе А наибольшая доля затрат приходилась на такие ЛП, как алтеплаза и изотонический раствор натрия хлорида. Наиболее затратным ЛП в целом в сводной заявке РБ был также изотонический раствор натрия хлорида (около 6% средств на ЛП).

В группе А затраты на ЛП категории V составили 68,2%, на ЛП категории N – 11,8%, что свидетельствует о значительном уровне затрат на ЛП, не относящихся к перечню жизненно



РИС. 1. Структура затрат на ЛП в группе А (%)

важных и необходимых ЛП. Обращает внимание, что около четверти затрат на эту категорию ЛП приходится на нейрометаболические ЛП, такие как цитофлавин, актовегин, церебролизин и препараты фосфолипидов, эффективность которых в настоящее время не является доказанной. При этом к данной категории N относятся и такие ЛП, как надропарин кальция, фондапаринукс натрия, динопростон и мифепристон, эффективность которых доказана в результате проведения клинических исследований, а сами указанные ЛП входят в стандарты оказания медицинской помощи [14–17].

ВЫВОДЫ

Основная доля финансовых средств (84,3%) при проведении совместных торгов приходится на ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП. На ЛП категории N приходится 16,6% средств совместных торгов, при этом ЛП, не входящие в ЖНВЛП, могут как иметь высокий уровень доказательств эффективности, так и не иметь таковых. Поэтому для оценки рациональности затрат РБ на ЛП необходимо использовать экспертный формат ABC/VEN-анализа, дополненный оценкой клинической целесообразности ЛП, входящих в закупку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федоров А.П. Основные модели государственного лекарственного обеспечения в регионах Сибири // Вестник НГУ. Серия «Социально-экономические науки». 2012. Т. 12, №3. С. 44–49.
2. Рыжова О.А. Научно-методическое обоснование оптимизации лекарственного обеспечения учреждений здравоохранения на основе процессного подхода: дисс.... канд. фарм. наук. – М., 2008. – 133 с.
3. Управление снабжением медикаментами [редакционная статья] // Монитор основных лекарств. 1999. №9 и 10 (25&26). С. 1. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s2244r/s2244r.pdf> (дата обращения: 29.03.2018).
4. Официальный сайт Российской Федерации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг. URL: <http://www.zakupki.gov.ru> (дата обращения: 06.03.2018).
5. Правительственная телеграмма «Об организации централизованных закупок лекарственных препаратов» от 10.02.2015. URL: http://www.minzdravkk.ru/pages/pressa/pressrelise/detail.php?ELEMENT_ID=13465
6. Строганов А. Особенности проведения совместных закупок по ФЗ-44 // Бюллетень оперативной информации «Московские торги». 2014. URL: <http://boi-mt.ru/fullelectro/27577> (дата обращения: 10.03.2018)
7. Об утверждении правил проведения совместных конкурсов и аукционов: Постановление правительства РФ от 28.11.2013 №1088.
8. Современный Красноярский край // Красноярский край. Официальный портал. URL: <http://www.krskstate.ru/80/kray> (дата обращения: 09.03.2018)
9. Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи в Красноярском крае на 2015 год и на плановый период 2016–2017 гг.: Постановление правительства Красноярского края от 23 декабря 2014 г. №636-П // Ведомости высших органов государственной власти Красноярского края. 2015. №2 (682).
10. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2015 году. – Красноярск, 2016. URL: <http://kraszdav.ru/assets/content/image/files/%D0%93%D0%BE>

- [%D1%81%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4_2015.pdf](#)
11. Специализированный программный продукт «Клинико-экономический стандарт» в сети Интернет. URL: <http://kes.kmiac.ru> (дата обращения: 09.04.2018).
 12. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Полубенцева Е.И., Сайткулов К.И. Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. – М.: [Б. и.], 2007. – 23 с.
 13. Фролов М.Ю., Барканова О.Н., Шаталова О.В. Методика проведения ABC/VEN-анализа // Лекарственный вестник. 2012. Т. 6, №6 (46). – С. 3–6.
 14. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №404ан. Документ опубликован не был. Доступ из справочно-правовой системы «Консультант Плюс».
 15. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №405ан. Документ опубликован не был. Доступ из справочно-правовой системы «Консультант Плюс».
 16. Методические рекомендации применения стандартов медицинских услуг и круглосуточного стационара по профилю «патология беременности» и «для беременных и рожениц» в Красноярском крае. URL: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/Method.rekomendatsii_po_profilyu_patologiya_beremennosti_i_dlya_beremennih_i_rozhenits19.10.2015%2012:10.pdf (дата обращения: 02.02.2018).
 17. Медикаментозное прерывание беременности в первом и во втором триместрах: методические рекомендации для врачей-акушеров и гинекологов, клинических ординаторов, интернов / А.Т. Егорова [и др.]. – Красноярск: тип. КрасГМУ, 2014. – 42 с.

ANALYSIS OF THE COST STRUCTURE OF MEDICINES TO DISTRICT HOSPITALS OF THE KRASNOYARSK REGION

K.G. Nozdrachev¹, E.N. Bocharova¹, V.V. Bogdanov¹, A.S. Shuvaeva²

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Ministry of the Healthcare of the Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Russia

Optimization of drug procurement for health facilities requires the assessment of the rationality of the planned costs. The result of analysis of a summary application of 40 district hospitals for medicines for joint bidding showed that the most substantial amount of expenses is on an isotonic solution of sodium chloride. ABC/VEN-analysis of the degree of importance by supplies of the drug to the EDL is not optimal, as part of drugs included in the standards of medical care can receive a negative assessment.

Keywords: drug coverage, ABC/VEN-analysis, cost optimization.

УДК 615.453.2

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ЧАСТИЦ НА СТЕПЕНЬ СЫПУЧЕСТИ ГРАНУЛЯТА С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИЕЙ ГСБ-106

Е. В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва

В. В. Буева, мл. научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, vikabueva@yandex.ru

К. В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва

С. В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва

В. К. Алексеев, мл. научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», г. Москва

Проведено изучение влияния размера, формы и фракционного состава частиц гранулятов с различным количественным содержанием связующего компонента, содержащих фармацевтическую субстанцию ГСБ-106, на их степень сыпучести.

Ключевые слова: влажная грануляция, ГСБ-106, размер частиц, фактор формы, фракционный состав

Известно, что технологические свойства смесей для таблетирования находятся в тесной взаимосвязи с их физико-химическими характеристиками. Размер, форма частиц, фракционный состав обуславливают большинство технологических параметров порошковых материалов, таких как, например, степень сыпучести, пористость, способность к сжатию под давлением, электризуемость. Это, в свою очередь, влияет на стабильность и воспроизводимость технологического процесса и качественные показатели готовой лекарственной формы (ЛФ): скорость растворения и биодоступность фармацевтической

субстанции (ФС), однородность дозирования, стабильность [1–4].

Степень сыпучести порошков в большей мере оказывает влияние на технологию процесса, в особенности на процесс разработки пероральной ЛФ. Должная подвижность порошковых материалов является основным условием равномерного высыпания из бункера и заполнения матричного отверстия. Различия в заполнении матриц вследствие слабой сыпучести порошковых материалов может усиливаться в процессе работы таблетпресса и сказываться на качественных характеристиках получаемых таблеток: однородность массы, прочность на раздавливание и распадаемость [5,6].

Известно, что степень сыпучести порошковых материалов обычно определяется размером и формой частиц, а также фракционным составом (распределением частиц по размерам) [7]. Практически во всех случаях снижение сыпучести и насыпной плотности, увеличение угла естественного откоса и сил сцепления напрямую связано с уменьшением частиц в размере [8]. Отсюда следует, что более крупные

сферические частицы обладают лучшей сыпучестью, нежели мелкие частицы неправильной формы [4].

Исследования фракционного состава смесей для таблетирования показали, что большинство составов содержат мелкую фракцию и обладают неудовлетворительной сыпучестью, плохо дозируются по объему на таблеточных машинах, в результате чего таблетки получаются неодинаковыми по массе и прочности [4]. За счет разницы частиц в размерах также происходит расслоение таблетлируемой массы при вибрациях таблеточных машин и их воронок, что вызывает выделение компонента с наибольшей удельной поверхностью из смеси и нарушение однородности дозирования.

С целью улучшения технологических характеристик и предотвращения расслоения таблеточных масс применяется технология направленного укрупнения частиц (гранулирование), позволяющая получить определенное количество крупных фракций. Существуют различные способы гранулирования, наиболее широкое распространение из которых получили метод влажного гранулирования и метод брикетирования [4,9,10].

Порошки, полученные методом влажного гранулирования, как правило, имеют комковатый вид с относительно равноосной формой и характеризуются большим содержанием мелкой фракции. Объясняется это технологией, которая предусматривает повторное смешивание и опудривание, в результате чего в смесь вносится большое количество мелких частиц, а также происходит ее повторное измельчение [11].

Экспериментально установлено, что для ФС ГСБ-106 наиболее подходящим является метод влажного гранулирования [13]. В связи с этим целью данного исследования является изучение размера, формы и фракционного состава частиц гранулятов ГСБ-106, полученных методом влажного гранулирования, и выявление

их влияния на индивидуальные свойства сыпучести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы: ФС ГСБ-106 (отдел химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством чл.-корр. РАН Т.А. Гудашевой), представляющая собой белый или почти белый порошок, хорошо растворимый в воде и практически нерастворимый в 96% этаноле [14].

Вспомогательные вещества (ВВ): лактозы моногидрат (Lactochem® Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel® MC 101, Blanver Farmoquimica Ltd, Бразилия); сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat® IR, BASF, Германия), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate, EP 01/2008:0229). Все ВВ разрешены к медицинскому применению.

Методы: Изображения частиц ФС ГСБ-106 получали цифровым микроскопом TAGARNO FHD TREND (TAGARNO AS, Дания). Размер и фракционный состав частиц ФС ГСБ-106 определяли на анализаторе размеров частиц Sympatec HELOS (Helium-Neon Laser Optical System, Sympatec Inc., Германия) с использованием воздушного диспергирующего модуля RODOS методом лазерной дифракции.

Модельные составы получали методом влажного гранулирования. Для увлажнения подготавливали три раствора с различным содержанием связующего компонента (ССК) – 3, 5 и 9% соответственно от общей массы гранулятов. Увлажненную смесь пробивали через сито с целью удаления агрегатов, высушивали в сушильном шкафу при температуре 45°C, после чего проводили ситовую калибровку высушенных гранул и опудривание.

Изображения гранул ГСБ-106 получали сканирующим электронным микроскопом Phenom

XL (Phenom-World, Нидерланды). Размер гранул и фракционный состав определяли высокоскоростным анализатором изображений QICPIC (Sympatec Inc., Германия) с использованием воздушного диспергирующего модуля RODOS. Распределение частиц по размерам оценивали согласно *Span* (ширина кривой распределения), которая вычисляется по формуле:

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}},$$

где D_{90} , D_{10} , D_{50} – величины диаметра такого, что 90, 10 и 50% всех частиц соответственно имеют диаметр ниже этих величин. Малое значение *Span* предполагает более узкое распределение частиц по размерам [4].

Фактор формы частиц описывали такими параметрами, как соотношение сторон и сферичность. Широкое распределение значения соотношения сторон показывает, что образец содержит как удлиненные, так и компактные частицы. Палочкообразные

частицы имеют соотношение сторон менее 0,5, в то время как величина, близкая к 1, указывает на сферичность гранул. Высокие значения сферичности показывают, что поверхность частиц является гладкой [15,16].

Технологические характеристики гранулятов изучали согласно стандартным методикам, описанным в Государственной фармакопее XIII издания. Содержание мелкой фракции определяли с использованием ситового набора с различным диаметром отверстий, сыпучесть – на тестере ERWEKA GTB, насыпную плотность – на тестере ERWEKA SVM. В качестве альтернативного метода оценки насыпной плотности рассчитывали индекс прессируемости Carr's и коэффициент Hausner.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проводили исследование физико-химических и технологических характеристик ФС ГСБ-106.

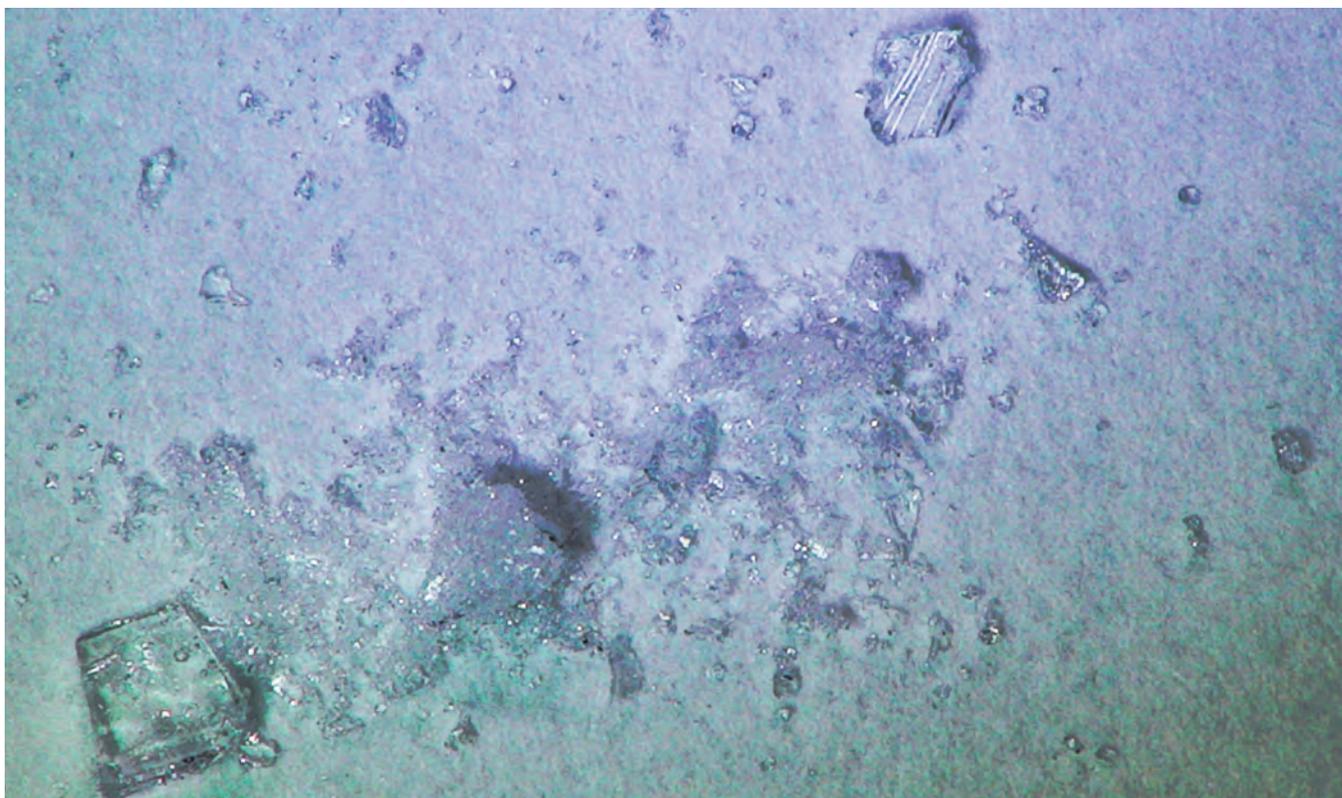


РИС. 1. Изображение ФС ГСБ-106

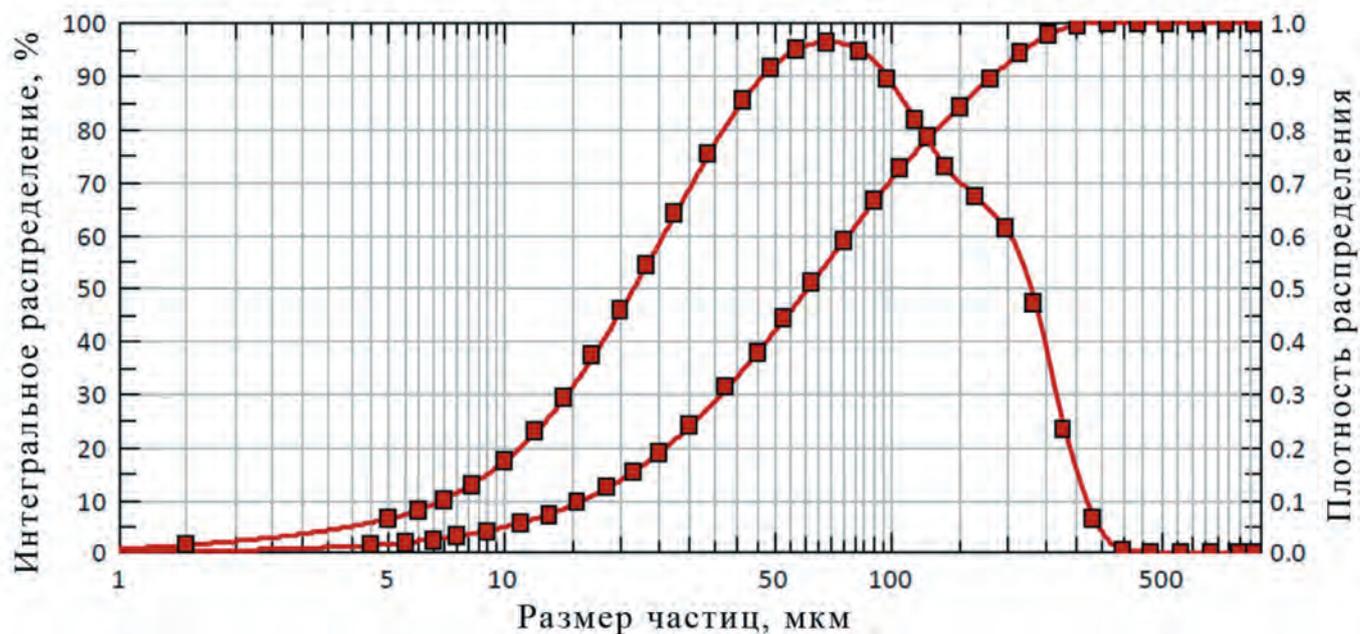


РИС. 2. Фракционный состав ФС ГСБ-106

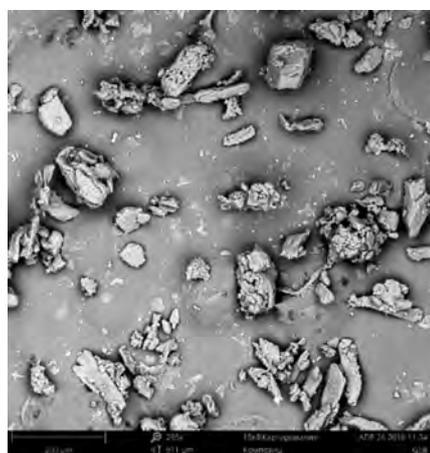
Частицы ФС ГСБ-106 представляют собой анизотропические кристаллы в виде удлиненных призм и их агрегаты (рис. 1).

Выявлено широкое бимодальное распределение частиц ФС ГСБ-106: от 4,5 до 435 мкм при среднем диаметре частиц 60,65 мкм (рис. 2). Изучение технологических характеристик ФС ГСБ-106 показало, что ФС обладает нулевой сыпучестью, по-видимому, вследствие высокой шероховатости поверхности кристаллов в форме многогранников, а также имеет низкое значение насыпной плотности,

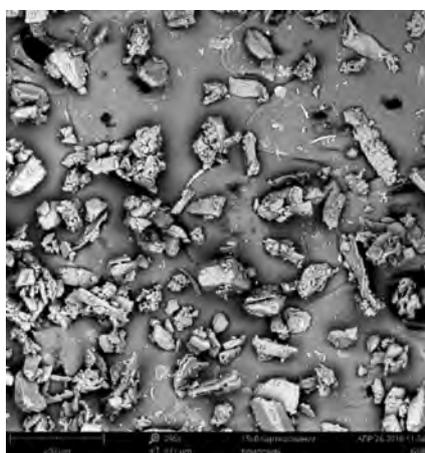
поскольку характеризуется значительным разбросом частиц по размерам [13].

Поскольку основное влияние на качество гранул оказывает выбор наполнителя и связующего вещества, модельные составы планировали без добавления дезинтегрирующих веществ.

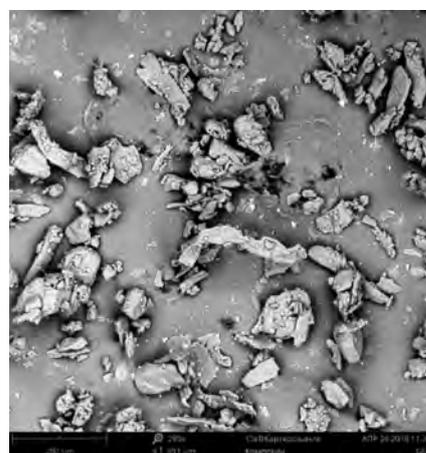
Полученные агломераты имеют плотную структуру с зернистой поверхностью, типичную для гранул, изготовленных методом влажного гранулирования (рис. 3). Гранулы различаются по фракционному составу, и результаты



ССК 3%



ССК 5%



ССК 9%

РИС. 3. Электронная микроскопия гранулятов ГСБ-106

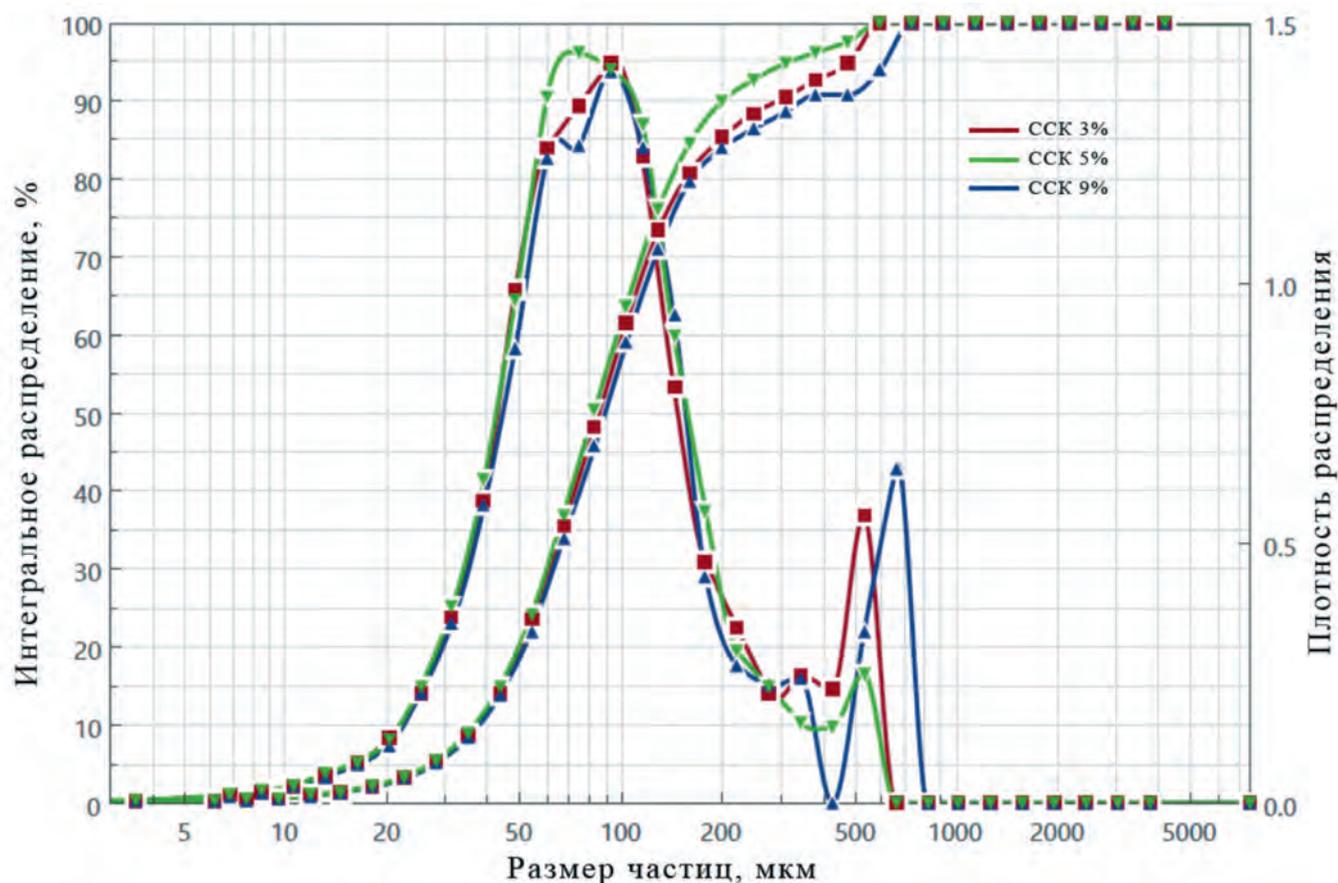


РИС. 4. Фракционный состав гранулятов ГСБ-106

визуальной оценки изображений, полученных электронным микроскопом, совпадают с результатами лазерного дифрактометра (рис. 4). Во всех составах крупные агрегаты характеризуются резко выраженными углами, в то время как мелкие фракции содержат больше сферических частиц. Вероятно, это объясняется этапом калибровки, когда гранулы продвигаются через сито, а слишком крупные агрегаты перемалываются в угловатые крупные гранулы. В это же время мелкие частицы проходят через прибор с меньшими трудностями и, таким образом, остаются в своем первоначальном виде.

Физико-химические и технологические характеристики полученных гранулятов представлены в табл. 1.

Гранулы с ССК 5% характеризуются более узким распределением частиц по размерам (Span) и низким содержанием пылевой фракции (менее 10%), чем гранулы с ССК 3 и 9%, предположительно, по причине однородности

распределения связующего и равномерного роста гранул в процессе влажной грануляции. Для состава с ССК 9% отмечено широкое распределение частиц по размерам вследствие увеличенного содержания мелкой фракции.

Согласно значениям соотношения сторон и сферичности, наиболее правильные гранулы с гладкой поверхностью образуются в грануляте с ССК 5%.

Результаты исследования степени сыпучести гранулятов показали, что состав с ССК 3% характеризуется неудовлетворительной сыпучестью, в то время как степень сыпучести состава с ССК 5% – очень хорошая [13,17].

ВЫВОДЫ

Проведено изучение размера, формы и фракционного состава частиц гранулятов ГСБ-106, полученных методом влажного

Таблица 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАНУЛЯТОВ

Параметры	Содержание связующего компонента		
	3%	5%	9%
$D_{10'}$, мкм	36,90	36,34	37,49
D_{50} , мкм	86,23	82,86	89,98
$D_{90'}$, мкм	294,77	200,20	356,15
<i>Span</i>	2,99	1,98	3,54
Содержание мелкой фракции, %	9,70 ± 0,10	6,80 ± 0,09	14,70 ± 0,12
Соотношение сторон	0,577 ± 0,021	0,757 ± 0,013	0,602 ± 0,024
Сферичность	0,855 ± 0,056	0,807 ± 0,022	0,666 ± 0,047
Сыпучесть, с	27,10 ± 0,32	6,90 ± 0,31	22,90 ± 0,46
Индекс прессуемости Carr's, %	26,6	13,70	19,8
Коэффициент Hausner	1,33	1,15	1,23

гранулирования, с различным ССК. Доказано влияние количественного ССК на физико-химические и технологические свойства гранулята, в результате чего выявлен оптимальный состав с ССК 5%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иванникова Е.В., Бойко С.С., Жердев В.П., Раскин С.Ю., Блынская Е.В., Турчинская К.Г., Илларионов А.А. Фармакокинетика трех лекарственных форм нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 для приема внутрь // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – №7. – С. 31–34.
2. Емшанова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств // Научно-производственный журнал. – 2014. – №2 (7). – С. 50–63.
3. Patel S., Patel K.R., Patel N.M. Spherical crystallization: an overview // Int. J. of universal pharmacy and bio sciences. – 2013. – №2. – P. 184–189.
4. Goh H.P., Heng P.W. S., Liew C.V. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – №547. – P. 133–141.
5. Lumay G., Boschini F., Traina K., Bontempi S., Remy J.C., Cloots R., Vandewalle N. Measuring the flowing properties of powders and grains // Powder Technol. – 2012. – №224. – P. 19–27.
6. Nalluri V.R., Puchkov M., Kuentz M. Toward better understanding of powder avalanching and shear cell parameters of drug-excipient blends to design minimal weight variability into pharmaceutical capsules // Int. J. Pharm. – 2013. – №442. – P. 49–56.
7. Зуев А.П., Садчикова Н.П., Тюляев И.И., Емшанова С.В., Ломакина В.Д. Разработка состава и технологии таблеток карведилола // Химико-фармацевтический журнал. – 2003 – Т. 37. – №11. – С. 29–33.
8. Krantz M., Zhang H., Zhu J. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing // Powder Technol. – 2009. – №194. – P. 239–245.
9. Arndt O.-R., Baggio R., Adam A.K., Harting J., Kleinebudde P. Impact of Different Dry and Wet

- Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study // Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2018. – xxx. – P. 1–10.
10. Сизяков С. А, Грушевская Л.Н., Коночкина М.Е., Пятин Б.М., Алексеев К.В. Разработка состава и технологии таблеток афобазола методом влажного гранулирования // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. – №4. – С. 20–24.
 11. Torrecillas C.M., Halberta G.W., Lamprou D.A. A novel methodology to study polymodal particle size distributions produced during continuous wet granulation // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2017. – №519. – P. 230–239.
 12. Ennis J. *Theory of granulation: an engineering perspective // Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology.* – 2010. – 6–58 pp.
 13. Буюева В.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Изучение физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции ГСБ-106 с антидепрессивной активностью // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2018. – Т. 81. – №5. – С. 35–36.
 14. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Логвинов И.О., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // *Биоорганическая химия.* – 2012. – Т. 38. – №3. – С. 280–290.
 15. Kumar A., Vercruyse J., Bellandi G., Gernaey K.V., Vervaet C., Remon J.P., Beer T.D., Nopens I. Experimental investigation of granule size and shape dynamics in twin-screw granulation // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2014. – №475. – P. 485–495.
 16. Yu W., Hancock B.C. Evaluation of dynamic image analysis for characterizing pharmaceutical excipient particles // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2008. – №361. – P. 150–157.
 17. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Том 2. Москва. – 2015. – 1040 с.

THE STUDY OF PARTICLE SIZE DISTRIBUTION INFLUENCE ON FLOWABILITY OF THE GSB-106 GRANULATE

E.V. Blynskaya, V.V. Bueva, K.V. Alekseev, S.V. Minaev, V.K. Alekseev

FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow, Russia

The particle size, shape and size distribution of the GSB-106 granulate with different proportions of binder content influence on it's flowability was studied.

Keywords: wet granulation, GSB-106, particle size, shape factor, size distribution

УДК 631.53.011.3

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОФОРИКОЗИДА В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

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

А.И. Радимич, ст. научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

Г.В. Адамов, мл. научный сотрудник отдела стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по изучению фармакологической активности софорикозида – гликозида, содержащегося в плодах софоры японской. Отмечена целесообразность его изучения с целью создания отечественного лекарственного средства для коррекции нарушений, возникающих в климактерическом периоде у женщин на фоне сниженного уровня эстрогенов.

Ключевые слова: плоды софоры японской, софорикозид, гликозиды генистеина.

В настоящее время, несмотря на значительный ассортимент используемых лекарственных средств, актуальным остается направление поиска новых эффективных и безопасных фармацевтических субстанций для создания на их основе современных лекарственных форм.

Особый интерес в этом отношении представляют биологически активные вещества (БАВ), накапливающиеся в растениях в процессе вторичного метаболизма.

Одним из перспективных источников получения таких соединений является софора японская (*Sophora japonica* L.) – листопадное дерево семейства бобовые (*Fabaceae*), достигающее в высоту до 25 м. Родиной софоры японской является Китай. При этом растение широко культивируется в Японии, Корее, Вьетнаме и других странах Азии, в Северной Америке и Европе, распространено в южных районах европейской части России, Закавказье и Средней Азии. Софора японская хорошо растет на освещенных участках, защищенных от холодных ветров, засухоустойчива и достаточно морозоустойчива.

В качестве лекарственного растительного сырья широко используются бутоны этого растения, являясь источником получения рутина, содержание которого в них достигает 46% [1]. Однако по мере созревания плодов количество рутина снижается, а возрастает содержание других флавоноидов – гликозидов генистеина, кверцетина и кемпферола. Особый интерес представляют соединения, относящиеся к группе изофлавонов, – генистеин

и его гликозиды. Данный класс соединений является характерным для растений семейства бобовые, а вещества изофлавоновой природы широко известны в научной медицине как фитоэстрогены [2].

Изофлавоны, как и другие фитоэстрогены, рассматриваются в научной и практической медицине в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы, когда истощение фолликулярного аппарата яичников приводит к снижению биосинтеза гормонов, что зачастую становится причиной вазомоторных проявлений (потливости, приливов жара и др.), психосоматических нарушений (раздражительность, утомляемость, депрессии и др.), урогенитальных расстройств (сухость влагалища, зуд, цисталгия, недержание мочи и др.) и повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера [2,3]. Гормональные препараты, предназначенные для восполнения дефицита эстрогенов, имеют ряд противопоказаний и ограничений по назначению и продолжительности применения, что делает особо целесообразным использование в медицинской практике средств растительного происхождения, уступающих по выраженности терапевтического эффекта, но в то же время лишенных свойственных гормональной терапии рисков и побочных проявлений.

В этой связи актуальным представляется поиск биологически активных веществ, обладающих эстрогенной активностью, для дальнейшего детального изучения и создания на их основе инновационных лекарственных средств, что позволит предупреждать метаболические нарушения, такие как остеопороз и атеросклероз.

В этом отношении перспективными объектами изучения являются изофлавоновые гликозиды плодов софоры японской. В настоящее время в данном растительном сырье

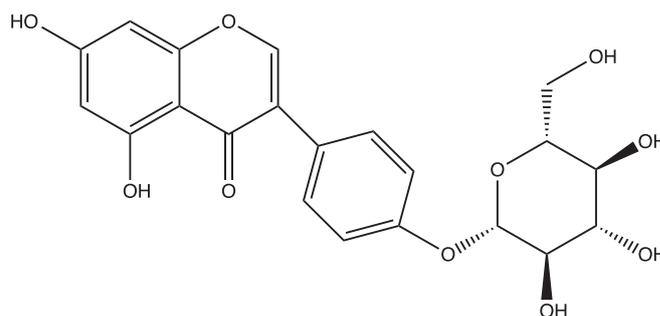


РИС. 1. Структурная формула софоригозида

идентифицированы гликозиды генистеина, имеющие в 4' и 7 положениях остатки глюкозы, рамнозы и их сочетания [4]. Наиболее изученным среди них является генистеин-4'-О-глюкопиранозид – софоригозид (рис. 1).

В 1961 году софоригозид (3-[4-(β-D-глюкопиранозил) – бензил] 5,7-дигидро-4Н-1-бензопиран-4-ОН (4',5,7-тригидроксиизофлавонон-4'-D-глюкозид) был впервые выделен венгерскими учеными из плодов софоры японской и установлена его эстрогенная активность [5]. В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес ученых многих стран к данному веществу, прежде всего изучается его антиостеопоретическая и антиатеросклеротическая активность.

АНТИОСТЕОПОРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Китайскими учеными в опытах *in vitro* было изучено влияние софоригозида в сравнении с генистеином на характеристики остеобластов. При проведении эксперимента остеобласты выделяли из теменной кости новорожденных крыс (менее 24 часов) и культивировали. Влияние софоригозида и генистеина в концентрации 10, 1 и 0,1 мкмоль/л на формирование костной ткани остеобластов определяли по скорости пролиферации клеток. Дифференциацию остеобластов оценивали путем определения активности щелочной фосфатазы и путем гистохимической окраски зон

минерализации. По результатам проведенного опыта установлено, что софорикозид по сравнению с контролем достоверно способствует увеличению количества остеобластов (в концентрации 1 и 0,1 мкмоль/л) и увеличивает активность щелочной фосфатазы (в концентрации 0,1–10 мкмоль/л); расширяет общую площадь минерализации остеобластов (в концентрации 10, 1 и 0,1 мкмоль/л) в испытуемых группах на 73%, 138,6% и 114,3% соответственно. Представленные данные свидетельствуют о том, что софорикозид может стимулировать пролиферацию, дифференцировку и минерализацию остеобластов, причем более эффективно, чем генистеин [6].

При исследовании выделенных из метанольного экстракта плодов софоры японской индивидуальных веществ – генистина, софорикозид, софорабикозид, софорофлавонолозида, генистеина-7,4'-ди-О-глюкопиранозида, кемпферола-3-О-рамнопиранозида, кемпферола-3-О-Д-глюкопиранозида и рутина в опытах *in vitro* на человеческих эстроген-зависимых клетках аденокарциномы молочной железы (клеточная линия MCF-7) софорикозид выбран как наиболее перспективное антиостеопоретическое соединение для дальнейшего изучения в опытах *in vivo*. Исследование проводили на 50 крысах (в одной и той же фазе менструального цикла), разделенных на 5 групп. Состояние остеопороза вызывали путем овариоэктомии, при этом контрольной группе животных проводили ложную операцию. После 14-дневного послеоперационного восстановительного периода крысам вводили софорикозид в дозе 15 и 30 мг/кг в течение 45 дней. В качестве препарата сравнения использовали эстрадиол в дозе 10 мг/кг. В результате эксперимента было установлено, что софорикозид в дозе 30 мг/кг улучшает твердость кости на 43,3% по сравнению с контролем, в дозе 15 мг/кг увеличивает уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы до нормы и снижает уровень кислотной фосфатазы.

Гистоморфологическая оценка бедренной кости показала дозозависимый остеозащитный эффект софорикозид [7].

Влияние софорикозид на уменьшение костной массы у овариоэктомированных крыс также было показано на 50 животных после 6-месячного перорального введения. По результатам гистоморфологического анализа было подтверждено, что в дозе 8 мг/кг софорикозид способствует увеличению прироста трабекулярного слоя большой берцовой кости и поясничных позвонков крыс [8].

В опытах на лабораторных животных также показана возможность использования софорикозид в дозе от 10 до 80 мг/кг в качестве лекарственного средства для предотвращения и/или лечения остеоартрита у женщин после менопаузы [9].

Изучение эстрогенной активности гидролизата метанольного экстракта плодов софоры, полученного после его обработки нарингиназой, показало более сильную эстрогенную активность в отношении β -рецепторов по сравнению с софорикозидом. Данные результаты позволяют предположить, что действие софорикозид может быть обусловлено активностью генистеина, образующегося в результате его гидролиза [10].

Для оценки фармакокинетики и экскреции софорикозид и его метаболита – генистеина) предложен метод жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Определение проводили в плазме крыс, желчи, моче и фекалиях крыс после перорального введения софорикозид, используя сульфаметаксазол в качестве внутреннего стандарта. С помощью валидированной методики с использованием LC-MS/MS определено, что средний период полувыведения ($t_{1/2}$) софорикозид и генистеина составил $59,78 \pm 7,19$ и $103,14 \pm 16,97$ мин. соответственно. При этом софорикозид быстро абсорбируется и затем удаляется из плазмы крысы. Содержание генистеина составило $0,42 \pm 0,02$

мкг в желчи, $10,15 \pm 0,22$ мкг в моче и $2,92 \pm 0,13$ мкг в фекалиях [11,12]. Данный метод описан также для анализа изофлавонов и флавонолов в пероральных средствах из арсенала китайской традиционной медицины на основе плодов софоры [13].

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКАЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Софора японская считается «китайским научным деревом», а ее плоды широко используются в традиционной китайской медицине для коррекции метаболических нарушений организма человека. Так, наряду с эстрогенной активностью, китайскими учеными активно изучается гипохолестеринемическая и гипогликемическая активность софорикозида, выделенного из данного растительного сырья.

В экспериментах на культуре клеток HepG2 показан дозозависимый эффект подавления липогенеза за счет фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы, что обуславливает гиполипидемическое действие софорикозида.

Наряду с этим, в опытах *in vitro* определено ингибирующее дозозависимое влияние софорикозида на активность α -глюкозидазы и α -амилазы. Также в экспериментах на мышах однократное пероральное введение софорикозида в дозах 50, 100 и 200 мг/кг значительно снижало повышенный уровень глюкозы в крови в течение 1 ч на 26,49%, 32,67% и 39,34% соответственно, что свидетельствует о гипогликемических свойствах софорикозида. Эффективность дозы 200 мг/кг софорикозида была сопоставима с 100 мг/кг акарбозы (39,34% и 43,52% соответственно) [14].

Исследование гепатопротекторного эффекта у здоровых самцов мышей на фоне приема раствора фруктозы в течение 8 недель

показало, что софорикозид в дозе 80 и 160 мг/кг снижал содержание триглицеридов холестерина в печени, а также уровень липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина-В в сыворотке крови. Кроме того, введение софорикозида уменьшало индуцированное фруктозой повышение уровня малонового альдегида печени, интерлейкина-1 и α -фактора некроза опухоли, а также увеличивало активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Гепатопротекторное действие было подтверждено гистоморфологическими исследованиями [15].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Наряду с описанными выше исследованиями в научной литературе приводятся сведения об изучении противовоспалительной активности софорикозида. Среди выделенных из свежих плодов софоры изофлавонов: генистеина, оробола, генистина и софорикозида, последний при изучении на *IL-5*-зависимой пролиферации *in vitro* в дозе (12,5 мкМ) проявил наивысший ингибирующий эффект – 89% при 50% ингибировании *IL-5* (LC-50), в свою очередь, оксифенилбутазон проявлял аналогичную активность только при 31,7 мкМ [16].

На модели экспериментального аллергического дерматита *in vivo*, вызванного динитрохлорбензолом, установлено, что софорикозид в дозе 3 и 10 мг/кг на 13-й день введения уменьшает признаки аллергического воспаления на 50 и 75% соответственно. Показано, что в основе механизма действия лежит ингибирование внутриклеточного сигнального пути (NF- κ B) в В-клетках, при отсутствии влияния на Т-клетки и макрофаги [17]. Противоаллергическое действие софорикозида подтверждено на модели аллергического воспаления, вызванного гистамином.

Установлены снижение образования цитокинов, ингибирование NF-kB, а также активация каспазы-1 в культуре стимулированных тучных клеток человека [18].

Наряду с этим, на модели каррагининового отека лапы у мышей при пероральном введении в дозе 100 мг/кг и внутривенном введении – 10 мг/кг подтверждено антиэкссудативное действие, механизм которого заключается в избирательном ингибировании активности циклооксигеназы-2 с величиной IC₅₀ при 3,3 мкМ.

Таким образом, анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что софорикиозид обладает эстрогенной, антиостеопоретической, гипохолестеринемической, гипогликемической и противовоспалительной активностью, подтвержденной в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Данное обстоятельство диктует необходимость проведения исследований по разработке способа получения софорикиозидов из плодов софоры японской и других видов растительного сырья с перспективой создания на его основе инновационных лекарственных форм, для предупреждения нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов у женщин в климактерическом периоде и способствующих улучшению качества их жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бандюкова В.А. Динамика накопления рутина в отдельных частях растения софоры японской / В.А. Бандюкова // Ученые записки Пятигорского фарминститута. – Пятигорск, 1959. – Т. 4. – С. 52–55.
2. Кузнецова И.В. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2013. – №6 (55). – С. 44–51.
3. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе // Климактерий. – 2009. – №1. – С. 8–13.
4. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской / Ковалева Л.Г., Сампиев А.М., Хочава М.Р., Никифорова Е.Б. // Ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – №22 (141). – Вып. 22. – С. 163–170.
5. Gabor M. The hormonal effect of an isoflavone derivative (sophoricoside) / Kiserl Orvostud. 1961 May; 13: 133–4.
6. Xu Y., Chen W.Z., Du N. Effects of sophoricoside and genistein on biological characteristics of osteoblasts // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2009 Mar.; 7 (3): 223–7.
7. Hossam M. Abdallah, Ahmed M. Al-Abd, Gihan F. Asaad, Ashraf B. Abdel-Naim, Ali M. El-Halawany. Isolation of Antiosteoporotic Compounds from Seeds of Sophora japonica L. PLOS ONE. 2014 June. Vol. 9. Issue 6: DOI:10.1371/journal.pone.0098559.
8. Du N., Xu Y., Chen W.Z., Zhang F.H. Effect of Sophoricoside on histomorphology of bone in ovariectomized rats // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2003 May; 1 (1): 44–6.
9. Патент RU 2454236. Применение софорикиозидов для получения лекарственных средств. Д.У. Нун (CN). Опубликовано 27.06.2012, бюлл. №18.
10. El-Halawany A.M., Chung M.H., Abdallah H.M., Nishihara T., Hattori M. Estrogenic activity of a naringinase-treated extract of Sophora japonica cultivated in Egypt // Pharm. Biol. 2010 Feb.; 48 (2): 177–81. DOI: 10.3109/13880200903062663.
11. Zhi X., Sheng N., Yuan L., Zhang Z., Jia P., Zhang X., Zhang L. Pharmacokinetics and excretion study of sophoricoside and its metabolite in rats by liquid chromatography tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B-Analyt.

- Technol. Biomed. Life Sci. 2014 Jan. 15; 945–946: 154–62. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.11.049;
12. Chang L.I., Ren Y., Cao L., Sun Y., Sun Q., Sheng N., Yuan L., Zhi X., Zhang L. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of six flavonoids from *Fructus Sophorae* extract in rat plasma by LC–MS/MS // *J. Chromatogr. B-Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2012 Sep 1; 904: 59–64. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.07.015.
 13. Zhi X. R1., Zhang Z.Y., Jia P.P., Zhang X.X., Yuan L., Sheng N., Zhang L.T. Qualitative and quantitative determination of 15 main active constituents in *Fructus Sophorae* pill by liquid chromatography tandem mass spectrometry // *Pharmacogn. Mag.* 2015 Jan.-Mar.; 11 (41): 196–207. DOI: 10.4103/0973–1296.149739.
 14. Wu C., Luan H., Wang S., Zhang X., Wang R., Jin L., Guo P., Chen X.. Modulation of lipogenesis and glucose consumption in HepG2 cells and C2C12 myotubes by sophoricoside // *Molecules.* 2013. Dec. 13; 18 (12): 15624–35. DOI: 10.3390/molecules181215624.
 15. Li W., Lu Y. Hepatoprotective Effects of Sophoricoside against Fructose-Induced Liver Injury via Regulating Lipid Metabolism, Oxidation, and Inflammation in Mice // *J. Food Sci.* 2018 Feb.; 83 (2): 552–558. DOI: 10.1111/1750–3841.14047.
 16. Min B., Oh S.R., Lee H.K., Takatsu K., Chang I.M., Min K.R., Kim Y. Sophoricoside analogs as the IL-5 inhibitors from *Sophora japonica*. DOI: 10.1055/s-1999–14016.
 17. Lee H.K., Kim H.S., Kim Y.J., Kim J.S., Park Y.S., Kang J.S., Yuk D.Y., Hong J.T., Kim Y., Han S.B. Sophoricoside isolated from *Sophora japonica* ameliorates contact dermatitis by inhibiting NF- κ B signaling in B cells. // *Int. Immunopharmacol.* 2013 Mar.; 15 (3): 467–73. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.01.025.
 18. Kim S.J., Lee G.Y., Jung J.W., Oh S.R., Ahn E.M., Kim SH, Hong S.H., Um J.Y. The ameliorative effect of sophoricoside on mast cell-mediated allergic inflammation in vivo and in vitro // *Molecules.* 2013 May 22; 18 (5): 6113–27. DOI: 10.3390/molecules18056113.

A SOPHORICOSIDE USE PROSPECTS AS AN ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE (REVIEW)

O.L. Saybel, A.I. Radimich, V.N. Dul, G.V. Adamov

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

*The russian and foreign literature data analysis on the study of the pharmacological activity of sophoricoside containing in the fruits of the *Sophora japonica* L. is conducted. The expediency of research of the sophoricoside is marked for the purpose of development of the domestic drug for the correction of hormonal disorders in the female body, occurring during menopause and against a reduced estrogen level.*

Keywords: *Sophora japonica* L, fruits, sophoricoside, genistein glycosides

УДК615.451.322: 582.579.2

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРНЕВИЩ ИРИСА В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

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

А. И. Мальмина, Ресурсный центр «Медицинский Сеченовский прединниверсарий», г. Москва

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

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

На сегодняшний день накоплен огромный опыт применения корневищ ириса в народной медицине. Известно, что проведены фармакологические исследования, позволившие выявить антимикробное и противовоспалительное действие этого растительного сырья. Вместе с тем фитохимическому анализу, на наш взгляд, не уделялось должного внимания. Поэтому считаем, что изучение растений, обладающих различным фармакологическим действием, с целью расширения ассортимента разнообразных лекарственных препаратов растительного происхождения является актуальной задачей.

Ключевые слова: корневища ириса, лекарственные свойства, антимикробная активность, анализ основных компонентов

В настоящее время для исследователей огромный интерес представляет изучение растений, обладающих лекарственными свойствами, но по тем или иным причинам не использующихся в лечебных целях. Известно, что еще за много лет до нашей эры люди пытались с помощью добытых трав не только

утолить голод, но также, что еще более важно, найти средства против многочисленных болезней. Это подтверждается в том числе и археологическими раскопками. В библиотеке ассирийского царя Ашшурбанипала в Ниневии (около 660 г. до н.э.) на глиняных табличках, написанных клинописью, содержатся описания лекарственных растений с указанием заболеваний, при которых они используются, а также способы их употребления. И в древней медицине Китая можно найти сведения о многих заболеваниях. Первая китайская книга о лечебных травах была написана в 2600 г. до н.э. Известный в то время врач Ли Шичжэнь в труде «Основы фармакологии» дал подробную характеристику более 1500 средств из лекарственных растений. Эта книга до сих пор не утратила своего значения и переведена на многие языки мира [1].

Постепенно сведения о целебной силе разнообразных растений накапливались, но их систематизация требует дальнейшего рассмотрения и анализа. На наш взгляд, особое внимание следует уделить изучению свойств ириса (*Iris*), корневища которого

использовались многими врачами еще в древности.

Название цветка в переводе с древнегреческого языка означает «радуга». В Ветхом Завете это символ согласия Бога и человека. А первое изображение, возраст которого приблизительно 4000 лет, найдено на о. Крит: на фреске можно увидеть юношу в окружении великолепных ирисов. В древности три лепестка ириса болотного были символом мудрости, доблести и веры. Ирисы украшали пиршества Древнего Рима, их даже клали в бокалы с вином. В Европу же эти цветы занесли крестоносцы с Ближнего Востока. А легенда гласит, что самый первый ирис расцвел несколько миллионов лет назад на опушке субтропического леса в Юго-Восточной Азии. Цветок был так красив, что посмотреть на него собрались все звери, насекомые и птицы, которые впоследствии разнесли семена по всему свету.

Известно, что именно ирис являлся настоящей эмблемой французского королевского двора. Ее появление не без оснований связывают с именем короля франков Хлодвига Меровинга (466–511 гг.), который в V веке оказался со своим войском в западне. Эта история интересна тем, что поражение реально казалось неизбежным. Тем не менее Хлодвиг вовремя заметил в воде заросли ириса болотного (*Iris palustris L.*), а это дало уверенность в том, что данное место мелководно. Так что армии короля удалось перейти реку вброд, а позже – одержать победу.

В печати первое упоминание об ирисах как о цветочной культуре было сделано в 1576 г. в Антверпене ботаником К. Клаузиусом, который впервые вырастил их из семян, открыв большую дикорастущую группу.

Гиппократ считал, что применять лекарственное растение надо всегда целиком, так как если оно целебно, то все полностью. Благодаря авторитету знаменитого врача Древней Греции, это мнение продержалось в медицине несколько столетий.

Создателем следующих трудов о лечебных растениях стал другой известный врач – Клавдий Гален (II в. н.э.). Он считал, в растениях присутствует вещество, которое оказывает некоторое действие – как полезное, так и бесполезное либо вредное. Для отделения первого от второго Гален предлагал настоять или прокипятить с водой растительное сырье и уже затем полученную жидкость применять как лекарство. Подобное извлечение определенной субстанции быстро завоевало популярность в Европе, а получаемые препараты стали называть галеновыми. В XVI в. Парацельс ввел в медицинскую практику спиртовые вытяжки из растений [1].

С античных времен отвар из корневищ ириса (*Iris foetidissima*) применялся для заживления раневых поверхностей.

В Индии корневище ириса употребляли как вяжущее средство. В тибетской медицине корень касатика («бу-шел-ци») использовался в кровоостанавливающих лекарственных сборах и применялся при сепсисах наружно. В Японии из ириса делали крахмал. В Англии из корневищ ириса изготавливали пудру, а также добавку для зубного порошка. Известно, что во Франции золу фиалкового корня использовали как отбеливатель. В Шотландии до XVII в. получали чернила с помощью кипячения корневищ касатика с металлическими опилками [4]. С древних времен из корневищ некоторых видов ириса извлекали ароматное эфирное масло с запахом фиалок, которое использовали как в гардеробных королевств еще в XV в., так и в парфюмерии.

Авл Корнелий Цельс упоминал касатик в различных прописях, описанных им в труде «De medicina». Интересным является рецепт пластыря из тонкоизмельченного и просеянного корневища ириса, который использовался при порезах.

Известный греческий врач Диоскорид Педаний, родившийся в городе Аназарбе, недалеко от Тарсуса в Киликии (территория

современной Турции), упоминает об ирисе как о чудодейственном с медицинской точки зрения средстве в своем труде «О лекарственных веществах» («De materia medica»). Этот трактат является предшественником современной фармакопеи.

А в «Каноне врачебной науки» Авиценна [2] писал об ирисе, что: отвар фиалкового корня может рассосать плотные затвердения, прыщи, опухоли; отвар корня ириса с равным количеством чемерицы стоит использовать при необходимости вывести веснушки; полоскание отваром снимает зубную боль; выжатый из корневищ касатика сок, растворенный в воде с медом, очищает от густой слизи [2]. Особого внимания из этого трактата,

на наш взгляд, заслуживает необычный рецепт под названием «Терьяк фарук». Авиценна написал про него, что это «самое лучшее и наиболее совершенное сложное лекарство».

Корневища ириса часто входят в состав магистральных прописей, предложенных много лет назад, но до сих пор сохранивших свою актуальность. Состав некоторых прописей представлен в табл. 1.

Кроме того, Авиценна упоминал ирис в составе различных прописей (рецептов), сводные данные которых представлены в табл. 2.

Корневища различных видов ириса встречаются в отечественной фармакопее до IX издания (1961 г.) [3]. Кроме того, касатик флорентийский (*Iris florentina* L.) и касатик

Таблица 1

СВОДНЫЕ ДАННЫЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПРОПИСЕЙ

№	Название	Состав	Применение
1	Порошок слабительный (Pulvis Purgativus)	Magnesii subcarbonatis 10 Pulv. rhizomatis Iridis 12,5 Pulv. Croci 1,5 Fructus Anisi vulgaris 7,5 Rhizomatis cum radicibus Valerianae 7,5	Слабительное средство. Вспомогательное средство при геморрое и парапроктите. По одной чайной ложке на прием, запивая водой. Детям – по щепотке
2	Присыпка борная сложная (Aspersio Acidi borici composita)	Pulveris radices Iridis 1,0 Acidi borici 2,0 Amyli Talci 4,0	Антисептическое и подсушивающее средство для борьбы с избыточной потливостью ног и для профилактики и лечения опрелостей в детской практике
3	Присыпка висмутовая (Aspersio Bismuthi subnitratris)	Bismuthi subnitratris Pulveris radices Iridis 90 Talci 90 Olei Rosae 0,1 Olei Bergamottae 0,1	Вяжущее, антисептическое и подсушивающее средство. Применяется для лечения ожогов и заболеваний кожи, сопровождающихся экссудатацией
4	Порошок таниновый сложный (tannini compositum)	Tannini 5,0 Natrii tetraboratis 2,5 Pulveris radices Iridis 2,5 Folii Rosae 2,5 Olei Rosae gtt I	Вяжущее и антисептическое средство. Применяется при носовых кровотечениях, хроническом и остром рините, полипах, озене и т. п.

**СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОПИСЕЙ ВКЛЮЧЕННЫХ
В «КАНОНЕ ВРАЧЕБНОЙ НАУКИ» АВИЦЕННА**

Название прописи	Состав	Применение	Меры
Лекарственная повязка	<ol style="list-style-type: none"> 1. Семена пятнистого болиголова (кист) 2. Агарик (1 кист) 3. Пажитник (1 кист) 4. Баврак (1 укийя) 5. Воск (1 ритл) 6. Вареная смола пинии (1 ритл) 7. Аммониак – смола (1 ритл) 8. Старое оливковое масло (1 ритл) 9. Костный мозг из костей оленя (4 укийи) 10. Корни арутакийского касатика (4 укийи) 	<p>Боль в суставах Подагра</p>	<p>1 кист = 0,236 г 1 укийя = 29,75 г 1 ритл = 340 г</p>
Лекарственная кашка	<ol style="list-style-type: none"> 1. Цейлонская корица (2 мискала) 2. Семена сельдерея (3 мискала) 3. Мирра (4 мискала) 4. Белый перец (2 мискала) 5. Ладан (3 мискала) 6. Сирийский «мужской камень» (1 мискал) 7. Семена моркови и аниса (по 2 мискала) 8. Корневища голубого касатика (3 мискала) 9. Семена белого снотворного мака (2 мискала) 10. Сумбул (2 мискала) 11. Горный очищенный миндаль и копытень (по 3 мискала) 12. Семена касатика и голубой сныти (по 3 мискала) 13. Мед (в достаточном количестве) 	<p>Камни в мочевом пузыре Камни в почках</p>	<p>1 мискал = 4,25 г</p>
Масло филфиладовое	<ol style="list-style-type: none"> 1. Шулл, фулл, аир, индийский широколистный клоповник, девясил высокий, длинный перец, рвотный орех 2. Корневища касатика 3. Семена фенхеля, индийский кедр 4. Скорпионовидный доронник каждого по 5 дирхамов 	<p>Боль в суставах Спазмы Расслабления органов</p>	<p>1 дирхам = 2,975 г 1 манн = 680 г</p>

Продолжение таблицы 2

Название прописи	Состав	Применение	Меры
Кустовое масло	1. Гвоздика (1 укийя) 2. Душистый тростник, сумбул, индийский сададж, корневища голубого касатика, кирфа, ушина, куста (по 2 укийи) 3. Мирра (пол-укийи)	Боль в печени Боль в желудке Суставные боли Расслабление половины тела	1 укийя = 29,75 г 1 ритл = 340 г
Касатиковое масло	1. Цейлонская корица, зерна гвоздики, кирфа (по пол-укийи) 2. Шафран (1 укийя)	Болезни почек Болезни мочевого пузыря	1 укийя = 29,75 г 1 ритл = 340 г
Простое касатиковое масло	1. Очищенный белый касатик (2 дирхама) 2. Кунжутное масло (1 кист)	Болезни почек Болезни мочевого пузыря	1 дирхам = 2,975 г 1 кист = 510 г
Лепешечка ал-Кинди	1. Лакк с ветвей (5 частей) 2. Барбарис (3 части) 3. Китайский ревень, красная роза, индийский алоэ (по 1 части) 4. Греческая лаванда, корневище голубого касатика (по полчасти) 5. Шафран, анис, семена сельдерея, любистока и горной петрушки (по четверти части)	Болезни печени	
Лекарственная кашка, известная под названием «амири»	1. Семена снотворного мака, семена порея, семена укропа, семена сельдерея, семена касатика, семена латука, семена цикория, семена портулака огородного, бахман (белый и красный), яшень, семена клещевины, касил, семена базилика, майоран, кабульская эмбелия, перец, турбит, кресс посевной, семена мирры, ушина, аммонияк-смола, цветки ситника ароматного, семена репы, таркаконт, семена белены, мужской папоротник, конские бобы (по 3 дирхама) 2. Цветки хны и слюногона (по полтора дирхама) 3. Кунжутное масло (40 дирхамов) 4. Семена дыни (10 дирхамов) 5. Мед (2 ритла)	Боли в пояснице Слабость почек Камни в почках Камни в мочевом пузыре	1 дирхам = 2,975 г 1 ритл = 340 г

Название прописи	Состав	Применение	Меры
Лекарство от хриплости голоса из камеди терпенового дерева	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поджаренные льняные семена, очищенный изюм (по 1 ритлу) 2. Орешки пинии, сладкий миндаль, очищенный горький миндаль (по 6 укий) 3. Поджаренный лесной орех, камедь терпенового дерева, солодковый корень, аравийская камедь (по 3 укийи) 4. Белый перец, мука конских бобов и гороха, крахмал, ажгон, кресс полевой, корневища голубого касатика (по 1 укийе) 5. Мирра, шафран, мужской ладан (по пол-укийи) 	Бронхолегочные заболевания	<p>1 ритл = 340 г</p> <p>1 укийя = 29,75 г</p>
Маленький калкалнадж	<ol style="list-style-type: none"> 1. Желтые миробаланы (20 дирхамов) 2. Черные и беллерические миробаланы (по 15 дирхамов) 3. Эмблические миробаланы (3 ритла) 4. Тамаринд (50 дирхамов) 5. Очищенный от косточек изюм (1 ритл) 6. Кунжутное масло (полтора ритла) 7. Лакк, сумбул, розы, семена дикой моркови, горная петрушка, валериана, китайский ревень, корневища голубого касатика (по 6 дирхамов) 8. Выжатый сок горькой полыни, цветки ситника ароматного, семена сельдерея, аир (по 5 дирхамов) 9. Волчье лыко (20 дирхамов) 	<p>Боли в печени</p> <p>Боли в селезенке</p> <p>Желтуха</p>	<p>1 дирхам = 2,975 г</p> <p>1 ритл = 340 г</p> <p>1 укийя = 29,75 г</p>
Лекарственная кашка из анакардиума аптечного	<ol style="list-style-type: none"> 1. Корни дикого укропа, шафран, повилика, цейлонская корица, ситник ароматный, гвоздика, сабур, имбирь, мирра, бальзамовое масло (по 1 укийе) 2. Мед, мастикс (по 8 гарам) 3. Корневища касатика голубого (2 укийи) 4. Уксус (3 киста) 5. Кора корней фенхеля (3 ритла) 	<p>Боли в желудке</p> <p>Головные боли</p> <p>Головокружения</p> <p>Боли в печени</p> <p>Боли в селезенке</p> <p>Боли в почках</p> <p>Подагра</p>	<p>1 укийя = 29,75 г</p> <p>1 гарам = 0,743–0,99 г</p> <p>1 кист = 510 г</p> <p>1 ритл = 340 г</p>

бледный (*Iris pallida* Lam.) упоминаются в таких фармакопеях, как:

- British Herbal Pharmacopoeia (Британская травяная фармакопея), 1991, 1996;
- British Pharmacopoeia (Британская фармакопея), 2008;
- Deutsche Arzneibuch (Немецкая фармакопея), 2008;
- Indian Pharmacopoeia (Индийская фармакопея), 1996;
- Pharmacopoeia Japanese (Фармакопея Японии), 15-е изд.;
- European Pharmacopoeia (Европейская фармакопея), VI изд.;
- Государственная фармакопея КНР, 2005.

Согласно Государственной фармакопее Китайской Народной Республики, *Iris tectorum* имеет название «Chuan She Gan» и используется при лечении ангин, для выделения мокроты и детоксикации организма в целом. В Монголии *Iris bungei* применяют для лечения онкологических заболеваний, воспалительных процессов и вирусных инфекций [4].

В России на фармацевтическом рынке представлены препараты «Оригинальный бальзам Биттнера», «Маурера бальзам оригинальный», содержащие водно-спиртовой экстракт ириса. Также корневища *Iris pseudacorus* L. входят в состав сбора по прописи Дренка.

Учитывая вышеизложенное, **целью** нашей работы является оценка современного состояния проблемы изучения фармакологических свойств корневищ различных видов ириса, обусловленных разнообразными группами биологически активных веществ и перспектив создания современных средств на их основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели нами были использованы структурно-логический, статистический, документальный и системный методы, а также мониторинг научных статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению биологически активных веществ корневищ ириса разных видов посвящен ряд работ, проведенных в СССР, в ходе которых было установлено наличие в корневищах ириса ксантонов, флавоноидов, веществ терпеноидной природы, а также редких С-гликозидов. Предпринимались попытки разработки технологии экстракционных препаратов, обладающих противовоспалительным и отхаркивающим действием [5–6]. Учитывая ограниченность ареала, характерную для многих видов ириса, исследователями были предприняты попытки получения культуры тканей ириса разных видов. Из калуссной ткани корневищ ириса выделены пигменты, среди которых идентифицированы 5-гидрокси-2'-метоксифлавоны, 5-гидрокси-3'-метоксифлавоны, 5-гидрокси-4'-метоксифлавоны [9], 5,6,7,4'-тетрагидрокси-8-метоксиизофлавоны, 6-диметокси-1,4-бензохинон, кверцетин-3-метил эфир, текторидин, иридин и иристеторин В [10].

Интересным, на наш взгляд, является исследование, которое было направлено на то, чтобы различить 22 образца корневищ ириса по видам и происхождению [11] (*Iris germanica* (Марокко), *Iris albicans* (Марокко), *Iris pallida* (Марокко), *Iris pallida* (Китай), *Iris pallida* (Италия)), применяя стратегию, полученную из тех, которые были приняты в области метаболизма. Отпечатки образцов от обычных методов анализа (LC-UV и/или LC-MS) не смогли обеспечить четкую дискриминацию. Поэтому была применена стратегия, объединяющая UHPLC/TOF-HRMS, в позитивном и отрицательном режимах многовариантными статистическими методами. Точные пары массы/времени удерживания (EMRT), полученные UHPLC-TOF/HRMS, были успешно представлены в статистическую обработку с помощью анализа основных компонентов (PCA), частично наименьшего квадратного дискриминантного анализа

(PLS-DA), а затем ортогонального частичного наименьшего квадратично-дискриминантного анализа (OPLS-DA) для извлечения дискриминационных пар EMRT через их виды тренда. 146 пар EMRT были отобраны на основе их трендовых взглядов, поскольку они значительно варьировались, и 104 из них были включены для различения видов и истоков. 32 из них были условно идентифицированы как дискриминационные маркеры (флавоноиды, изофлавоноиды, тритерпеноиды, производные бензофенона и родственные гликозиды) из справочной базы данных, созданной на основе компонентов рода *Iris*, указанных в литературе: восемь из них специфичны для *Iris albicans*, четыре для *Iris germanica*, пять для *Iris pallida* (Италия), пять для *Iris pallida* (Китай) и десять для *Iris pallida* (Марокко). Надежность этой стратегии подтверждена путем идентификации видов и происхождения двух неизвестных образцов, представленных в одну и ту же аналитическую процедуру.

Группой петербургских фармакологов разработан и апробирован состав лечебно-профилактического действия «Витонк» основой которого, является экстракт наземной части касатика молочно-белого. Фармакологические свойства, которого обеспечиваются уникальным фитохимическим составом, включающим не менее 19 соединений полифенольной природы [12]

Также было проведено исследование, в котором собраны сведения о влиянии различных экстрактов (метанола и воды) из корневищ и воздушных частей *Iris schachtii* на отдельные ферменты (холинэстеразы, альфа-амилазу и альфа-глюкозидазу, тирозиназу и липазу), а также их антиоксидантных способностей и антимуtagenных свойств по отношению к фенольному составу. Химический состав оценивали путем определения общего содержания фенола и флавоноида, а также отдельных фенольных соединений с помощью ВЭЖХ-ДАД. Кроме того, антиоксидантные

способности исследованных экстрактов тестировались с использованием различных анализов, включая очистку свободных радикалов (DPPH и ABTS), восстановительную способность (CUPRAC и FRAP), фосфомолибден и хелатирование металлов, причем общие корневища указываются как превосходный источник антиоксидантных соединений. ВЭЖХ-анализ показал обилие некоторых фенолов, включая апигенин (2584 мкг/г экстракт) и лютеолин (2510 мкг/г экстракт) в экстрактах вытяжек, в то время как ризомы были богаты апигенином (4734 мкг/экстракт) и кемпферолом (4214 мкг/г экстракт). Метанольные экстракты демонстрировали высокую антивирусную активность, тогда как все экстракты демонстрировали относительно высокое ингибирование на глюкозидазе. Более того, взаимодействия между доминирующими соединениями из экстрактов и wybranнми ферментами были исследованы с помощью молекулярного моделирования, чтобы объяснить на молекулярном уровне взаимодействия между wybranнми соединениями и активными ферментами.

Интересным исследованием, как нам кажется, является и выделение из корневищ ириса кровельного нового тритерпеноида иридного типа, содержащего необычную тетрагидрофурановую часть – *Iritectol G*. Комплексный спектроскопический анализ этой структуры показал, что *Iritectol G* ингибировал спонтанные и 4-аминопиридиновые колебания кальция в первичных культивируемых неокортечных нейронах с величинами IC50 8,2 мкМ и 12,5 мкМ соответственно. Дальнейшее электрофизиологическое исследование выявило, что *Iritectol G* взаимодействует с инактивированным состоянием натриевого канала с напряжением, имеющим значение IC50 7,0 мкМ. Эти данные показали, что *Iritectol G* – новый ингибитор канала натрия [13].

В исследованиях [14] проведен анализ содержания аскорбиновой кислоты

и суммарного содержания антиоксидантов в 10 сортообразцах ириса отечественной и иностранной селекции, по результатам которого было отмечено значительное накопление аскорбиновой кислоты и суммарного содержания антиоксидантов у наиболее перспективных сортов: фиолетовый низкорослый и ирлеф.

Были изучены иммунопротекторные свойства сухого экстракта касатика молочно-белого в условиях воздействия на организм человека экстремальных факторов гипоксии и гипертермии. Полученные на основе экстракта средство «Лактир» снижает абсолютное количество Т-супрессоров популяции Т-лимфоцитов. Иммуномодулирующий эффект «Лактира» обеспечивают его адаптогенные свойства [15].

Антимикробную активность сырья изучали методом диффузии в агар по фармакопейным методикам (ГФ РФ XIII). Использовали водное и водно-спиртовое извлечения из сырья. Согласно данным исследования, извлечения корневищ ириса болотного обладают разной антимикробной активностью. Водное извлечение подавляет рост дрожжевых грибов, водно-спиртовые извлечения оказывают ингибирующее действие на рост грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов [16].

ВЫВОДЫ

В настоящее время ирис изучается в основном как культурное растение. Выведено более 60 тысяч сортов этого уникального по своей красоте цветка. Во многих странах (Великобритания, Франция, Украина, Италия, Америка, Новая Зеландия, Россия и других) созданы сообщества любителей касатика. К сожалению, научная работа с точки зрения применения ирисов в отечественной медицине приостановлена. На наш взгляд, исследование

лекарственных свойств корневищ различных видов ириса может внести свой значительный вклад в расширение терапевтических возможностей современной лечебной базы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. История фармации и организация фармацевтического дела. И.И. Левинштейн. М.; Л., 1939
2. Абу али Ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки, книга IV.
3. Корепанов С.В. Лица растений: Растительный мир глазами врача. – Фармацевтический завод «Гален», 2010. – С. 270.
4. Тарбеева Д.В. Полифенольные метаболиты *Iris pseudacorus* L. и его клеточной структуры [Электронный ресурс: <http://www.piboc.dvo.ru>]. – Владивосток. 2016. – С. 3.
5. Минина С.А., Абу Схела Г.Р. И., Астахова Т.В., Пряхина Н.И., Зенкевич И.Г., Косман В.М. Технология получения сухого экстракта из надземной части касатика молочно-белого // Хим.-фарм. журнал. 1999. Т. 33. С. 40–42.
6. Минина С.А., Астахова Т.В., Пряхина Н.И., Абу Схела Г. Выбор состава и разработка технологии получения таблеток экстракта касатика молочно-белого // Хим.-фарм. журнал. 2001. Т. 35. С. 24–26.
7. Тарбеева Д.В., Федореев С.А. Клеточная культура растения *Iris pseudacorus* L. как продуцент изофлавоноидов, фенилпропаноидов и лигнанов // Химия биологически активных веществ «ХимБиоАктив»: межвузовский сборник научных трудов все-российской школы – конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием [Саратов, 24–28 сентября 2012 г.]. – Саратов: Издательство «КУБиК», 2012. – С. 255–256.
8. Тарбеева Д.В., Федореев С.А., Веселова М.В., Вищук О.С. Сравнительное изучение состава полифенольных метаболитов в раз-

- личных органах растения *Iris pseudacorus* и его клеточных культурах / Химия и химическое образование: 6-й международный симпозиум, 28 сентября – 3 октября 2014 г., Владивосток, Россия: сборник научных трудов. – Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2014. – С. 55–57.
9. Болтенков Е.В. Изучение особенностей культивирования *in vitro* тканей дальневосточных видов рода *Iris* L. (Iridaceae) для использования в биотехнологии / Автореферат ... канд. биол. наук. – Владивосток. 2002. С. 30.
 10. Agarwal V.K., Thappa R.K., Agarwal S.G. and Dhap K.L. Phenolic constituents of *iris milesii* rhizomes // *Phytochemistry*, vol. 23, №6, pp. 1342–1343, 1984.
 11. Masson J., Liberto E., Brevard H., Bicchi C. and Rubiolo P. A metabolomic approach to quality determination and authentication of raw plant material in the fragrance field. *Iris* rhizomes: a case study // *J. Chromatogr. A*. 2014 Nov. 14; 1368:143–54.
 12. Тихомирова Л.И. Базарнова Н.Г. Микушина И.В., Долганова З.В. Фармаколого-биохимическое обоснование практического использования некоторых представителей рода *Iris* L. Химия растительного сырья 2018 №3 С.25–34
 13. Zhang C., Chen J., Zhao F., Chen R., Yu D. and Cao Z. Iritectol G, a novel iridal-type triterpenoid from *Iris tectorum* displays anti-epileptic activity *in vitro* through inhibition of sodium channels // *Fitoterapia*. 2017 Oct; 122:20–25
 14. Левок Г.Д., Гинс М.С., Здольникова Е.А., Байков АА., Турушина В.М. Влияние суммарного содержания водорастворимых антиоксидантов в корневищах на зимостойкость сортов ириса садового (*Iris hybrida* L.) // Научно-практический журнал «Овощи России». №1 (30) 2016. С. 76–81.
 15. Баринов Е.А. Изучение иммуномодулирующих адаптогенных эффектов сухого экстракта касатика молочно-белого при гипоксии и гипертермии. Автореферат канд.мед.наук: Санкт-Петербург 1999 стр. 21
 16. Тихомирова Е.А., Сорокина А.А., Марахова А.И. Корневища ириса болотного: антимикробная активность // *Фармация*. 2017. – №7. – С. 42–45.
 17. Шевченко И.В. Биоморфологические особенности видов и сортов *Iris* L. в культуре на юге Среднерусской возвышенности // Автореферат ... канд. биол. наук. – Белгород, 2013. – 19 с.
 18. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / Российская академия наук: Ботанический институт им. В.Л. Комарова. – Санкт-Петербург – Москва, 2014.
 19. Виноградов В.М., Каткова Е.Б. Фармакология с рецептурой: учебник для медицинских и фармацевтических учреждений среднего профессионального образования / под ред. В.М. Виноградова. – 6-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 647 с.: илл.
 20. Гудина А.Н., Соколов А.С., Кондрашова А.А., Завидовская Т.С., Борисова Л.Е., Соколова Л.А., Третьяков В.С. Редкие виды сосудистых растений бассейна Вороны: материалы к кадастру // Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2014 – 166 с.
 21. Русский травник. Описание и применение лекарственных растений / Кьюсов П.А. – Москва: Эксмо, 2015. – 896 с.: илл. – (Подарочные издания. Красота и здоровье).
 22. Шевченко И.В. Биоморфологические особенности видов и сортов *Iris* L. в культуре на юге Среднерусской возвышенности // Автореферат ... канд. биол. наук. – Белгород. 2013. С. 30.
 23. Мамаева Н.А. Сравнительный анализ морфологических и биологических признаков сортов садовых бородатых ирисов /

- Автореферат ... канд. биол. наук. – Москва. 2008. С. 23.
24. Тихомирова Л.И. Особенности введения в культуру *in vitro* ириса сибирского (*sibirica* L.) / Л.И. Тихомирова / Аграрная наука – сельскому хозяйству. Алт. гос. аграр. ун-т. 2010. Кн. 2. С. 380–383.
25. Тихомирова Л.И. Получение растений-регенерантов ириса из изолированных зародышей в условиях *in vitro* / Л.И. Тихомирова / Вестник Алтайского государственного университета. 2010. №7 (69). С. 45–49.
26. Загорулько Е. Ю, Ожигова М.Г., Чемесова И.И., Лужанин В.Г. / Количественное определение суммы флавоноидов в надземной части и настойке *Iris Lactea*. Химия растительно-го сырья 2018 №2 С.105-113.
-
-

HISTORICAL EXPERIENCE AND PERSPECTIVE OF THE USE OF IRIS CORNERS IN MEDICINE AND PHARMACY

V.Yu. Reshetnyak, A.I. Malmina, D.A. Dobrokhotov, O.V. Nesterova

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

To date, accumulated vast experience in the use of rhizomes of Iris in traditional medicine. It is known that pharmacological studies have been carried out, which made it possible to identify the antimicrobial and anti-inflammatory effects of this plant raw material. However, phytochemical analysis, in our opinion, was not given due attention. Therefore, we believe that the study of plants with different pharmacological action, with the aim of expanding the range of a variety of drugs of plant origin is an important task.

Keywords: iris rhizomes, medicinal properties, antimicrobial activity, analysis of main components

УДК 615.07.322:582.31

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ГОРНОКОЛОСНИКА КОЛЮЧЕГО

И. Г. Николаева, доктор фарм. наук, гл. научный сотрудник ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, *i-nik@mail.ru*

Л. П. Цыбиктарова, канд. фарм. наук, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ, *vipera.86@mail.ru*

Г. Г. Николаева, доктор фарм. наук, профессор, вед. научный сотрудник ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, *g-g-nik@mail.ru*

П. Г. Манжигеев, аспирант ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, *petrgm@yandex.ru*

Проведено фитохимическое изучение надземной части горноколосника колючего (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet.) семейства толстянковые – *Crassulaceae*. Установлено количественное содержание в сырье аскорбиновой кислоты, дубильных веществ, полисахаридов и флавоноидов.

Ключевые слова: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet., *Crassulaceae*, фитохимическое исследование, биологически активные вещества, количественное определение

Горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet.) является ярким представителем немногочисленного рода Горноколосник (*Orostachys* Fisch.) семейства толстянковые – *Crassulaceae*. Это многолетнее травянистое растение имеет достаточно большой ареал произрастания и охватывает около четверти Евразии, также произрастает на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Казахстане, Киргизии, Монголии и Корее [1–5].

Имея достаточно привлекательный и необычный облик, горноколосник колючий

хорошо известен народам, населяющим эту территорию, и используется ими в повседневной жизни. Имеются народные названия горноколосника колючего, например, у русских это «заячья капуста», молодило, степная репка или скрипун, у народов Тибета – ильдиубу-бусун, у монголов: улд-овс, хохоон айраг и зугий [6].

Химический состав растения мало изучен. Ранее в надземной части обнаружены биологически активные вещества с помощью качественных реакций: аминокислоты, дубильные вещества, кумарины, полисахариды, флавоноиды [7], идентифицированы жирные кислоты, фитостерины и алканы [8].

Растение применяется в народной медицине в свежем виде, а также в виде отваров. Средства на основе горноколосника колючего применяли при эпилепсии и как успокаивающее при нервных расстройствах. Отвар или свежий сок принимали при лихорадке, золотухе [4,5,9].

Цель исследования – определение количественного содержания биологически активных веществ в надземной части горноколосника колючего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила высушенная надземная часть горноколючника колючего, собранного в период цветения (июль, 2017 г.), произрастающего в Иволгинском районе Республики Бурятия.

Выполнено количественное определение аскорбиновой кислоты [10], флавоноидов [11], дубильных веществ [12], полисахаридов [13].

Методика определения аскорбиновой кислоты

Около 2,0 г (точная навеска) измельченной пробы (1 мм) помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, приливают 50 мл воды очищенной, взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г и экстрагируют на вибрационном встряхивателе в течение 1 часа при комнатной температуре. После экстракции колбу вновь взвешивают и доводят до первоначальной массы. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр в сухую колбу, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А).

К 5 мл раствора А прибавляют 20 мл спирта 95%, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр (раствор Б).

10 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор В).

В пробирки с притертыми пробками отмеривают: в 1-ю пробирку 5 мл раствора В, во 2-ю – 5 мл раствора Б СО аскорбиновой кислоты, в 3-ю – 5 мл воды. В каждую из пробирок прибавляют по 5 мл реактива Фреде и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 минут. Затем быстро охлаждают пробирки с содержимым под струей холодной воды и измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 825 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора Б СО аскор-

биновой кислоты. В качестве раствора сравнения используют раствор, содержащий 5 мл воды и 5 мл реактива Фреде.

Содержание аскорбиновой кислоты в порошке в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot 50 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 5 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 6250}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора Б СО аскорбиновой кислоты, m – навеска сырья, г, m_0 – навеска СО аскорбиновой кислоты, г, W – влажность сырья, %.

Приготовление раствора СО аскорбиновой кислоты: около 0,05 г (точная навеска) СО аскорбиновой кислоты, высушенной до постоянной массы при температуре 100°C, растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 70 мл воды, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают (раствор А).

5 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают (раствор Б). Растворы А и Б используют свежеприготовленными.

Приготовление реактива Фреде: 0,05 г натрия фосфата растворяли в 100 мл воды в мерной колбе 200 мл, после растворения прибавляли 10 мл серной кислоты концентрированной, затем прибавляли 0,8 г аммония молибдата. Срок годности раствора 1 мес.

Методика определения флавоноидов

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья переносят в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, приливают 50 мл спирта 70%. Колбу закрывают пробкой и взвешивают с точностью до $\pm 0,01$ г. Колбу присоединяют к обратному

холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Затем колбу закрывают той же пробкой, снова взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр и охлаждают в течение 30 мин. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл алюминия хлорида спиртового раствора 3% и доводят объем раствора до метки спиртом 95% (испытуемый раствор А). В качестве раствора сравнения используют раствор, приготовленный в тех же условиях, но без добавления алюминия хлорида (раствор сравнения А). Измерение оптической плотности проводят на спектрофотометре при длине волны 410 нм через 40 мин. после приготовления всех растворов.

Параллельно определяют оптическую плотность раствора СО рутина.

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

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

где D – оптическая плотность исследуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора СО рутина; m – навеска сырья, г; m_0 – навеска СО рутина, г; W – влажность сырья, %.

Приготовление раствора СО рутина: около 0,05 г (точная навеска) СО рутина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл спирта 70% при нагревании на водяной бане. Охлаждают до комнатной температуры и доводят спиртом 70% до метки (раствор А СО рутина). 1 мл раствора А СО рутина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл спиртового раствора алюминия хлорида 3% и доводят спиртом 95% (испытуемый раствор Б рутина). В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл раствора А рутина,

помещенный в мерную колбу вместимостью 25 мл и доведенный спиртом 95% до метки (раствор сравнения Б рутина).

Статистическая обработка результатов химического эксперимента проведена в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественный состав извлечений надземной части горноколосника колючего проводили общепринятыми специфическими химическими реакциями на присутствие основных групп биологически активных веществ. Для определения аскорбиновой кислоты использовали реакцию с метиленовой синью (обесцвечивание синей окраски). Для определения дубильных веществ использовали реакцию с бромной водой (образуется оранжевый или желтый осадок) и реакцию с раствором железоаммониевых квасцов (появляется черно-синее окрашивание). Определение флавоноидов проводили по реакциям: цианидиновая проба (красно-оранжевое окрашивание), реакция с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида (усиливается желтое окрашивание извлечения). Полисахариды обнаружены при добавлении двукратного количества 95% спирта этилового к водному извлечению сбора (образуется белый хлопьевидный осадок). С помощью лактонной пробы с 10% раствором щелочи обнаружили кумарины (темно-желтое окрашивание раствора), которые при подкислении выпадают в осадок. Обнаружение аминокислот проводили в водном извлечении с помощью нингидриновой реакции (красно-фиолетовое окрашивание).

В извлечениях из надземной части горноколосника колючего обнаружены аскорбиновая кислота, дубильные вещества, флавоноиды, полисахариды, кумарины, аминокислоты.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ГОРНОКОЛОСНИКА КОЛЮЧЕГО

БАВ	f	X _{ср} , %	S ²	S	P, %	t (P, f)	ΔX	E, %
Аскорбиновая кислота	4	7,66	0,01350	0,11619	95	2,78	0,14420	1,88
Дубильные вещества	4	0,56	0,00013	0,01140	95	2,78	0,01415	2,53
Полисахариды	4	15,45	0,02216	0,14886	95	2,78	0,18475	1,19
Флавоноиды	4	1,06	0,00101	0,03178	95	2,78	0,03944	3,72

Идентификацию флавоноидов выполняли с применением двумерной бумажной хроматографии, использовали системы растворителей: I – бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), II – 15% уксусная кислота. Хроматограммы просматривали при дневном, УФ-свете до и после обработки 5% спиртовым раствором алюминия хлорида и парами аммиака. На хроматограммах обнаружено 12 зон адсорбции: (в системе I) желтая с R_f ~ 0,054; желтая с R_f ~ 0,096; желтая с R_f ~ 0,175; голубая с R_f ~ 0,478; голубая с R_f ~ 0,781; голубая с R_f ~ 0,927; желтая с R_f ~ 0,230; желтая с R_f ~ 0,115 (мирицетин); желтая с R_f ~ 0,424; желтая с R_f ~ 0,290; желтая с R_f ~ 0,624; желтая с R_f ~ 0,915; (в системе II) голубая с R_f ~ 0,157; голубая с R_f ~ 0,914; голубая с R_f ~ 0,200; желтая с R_f ~ 0,764; голубая с R_f ~ 0,242; желтая с R_f ~ 0,571 (лютеолин-7-гликозид); желтая с R_f ~ 0,757; желтая с R_f ~ 0,421; желтая с R_f ~ 0,200; желтая с R_f ~ 0,557 (мирицетин); желтая с R_f ~ 0,157; желтая с R_f ~ 0,142.

Результаты количественного определения биологически активных веществ представлены в табл. 1.

ВЫВОДЫ

Установлено, что надземная часть горноколосника колючего содержит комплекс биологически активных веществ, в том числе

дубильные вещества, аскорбиновую кислоту, флавоноиды, полисахариды, кумарины, аминокислоты. Содержание аскорбиновой кислоты составляет 7,66±0,14%; дубильных веществ 0,56±0,01%; полисахаридов 15,45±0,18%; флавоноидов 1,06±0,04%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Грубов В.И. *Определитель сосудистых растений Монголии (с атласом) – Монголын цоргот ургамал таних бичиг (зургийн хамтаар)*. – Л.: Наука, 1982. – 262 с.
2. *Растительные ресурсы СССР*. – СПб: Наука, 1993. – 118–119 с.
3. Бялт В.В. *Монография рода Горноколосник (Orostachys Fisch., Crassulaceae): дисс. ... канд. биол. наук*. – СПб., 1999. – 290 с.
4. Телятьев В.В. *Полезные растения Центральной Сибири*. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1985. – 384 с.
5. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. *Дикорастущие полезные растения России*. – СПб: СПФХА, 2001. – 663 с.
6. Корсун О.В. *Полевой атлас видового разнообразия Забайкалья: каталог*. – Чита: издательство «Экспресс», 2009. – 272 с.
7. Манжигеев П.Г., Николаева И.Г., Николаева Г.Г. *Фитохимическое изучение надземной*

- части *Orostachys spinosa* L. // Вестник БГУ. Медицина и фармация. – 2017. – Вып. 2. – С. 30–33.
8. Nikolaeva I. G., Tsybiktarova L. P., Taraskin V. V., Radnaeva L. D., Tykheev Zh. A., Nikolaeva G. G., Manzhigeev P. G. Lipids from *Orostachys spinosa* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2018. – Vol. 54. – № 5. – P. 961–963.
 9. Шретер А.И. Лекарственная флора советского Дальнего Востока. – М.: Медицина, 1975. – 328 с.
 10. ФС 42–2668–95 «Экстракт шиповника сухой».
 11. Куркин В.А., Рязанова Т.К. Количественное определение суммы флавоноидов в побегах черники обыкновенной // *Хим.-фармац. журнал*. – 2013. – Т. 47 – № 1, с. 34–37.
 12. Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевича, Л.Н. Сафроновича. – М., 1983. – 221 с.
 13. ФС 2.5.0032.15 «Подорожника большого листа».

THE PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE AERIAL PART OF *OROSTACHYS SPINOSA* (L.) SWEET.

I.G. Nikolaeva, L.P. Tsybiktarova, G.G. Nikolaeva, P.G. Manzhigeev

Institute of General and Experimental Biology SB RAS (IGEB SB RAS), Ulan-Ude, Russia; Buryat State University (BSU), Ulan-Ude, Russia

*The phytochemical study has been conducted into the aerial part of the *Orostachys spinosa* (L.) Sweet. of the family *Crassulaceae*. In the raw have been found ascorbic acid, amino acids, tannins, polysaccharides and flavonoids.*

Keywords: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet., *Crassulaceae*, phytochemical research, biologically active substances, quantitative determination



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



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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: journal@humanhealth.ru

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



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 ME	500 ME	1000 ME
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 ME 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

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >