



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. Несмотря на сложный период, связанный с распространением коронавирусной инфекции, нам удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также поэтапно продвигаемся к индексированию в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. 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 №2021-21

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)

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)

Заборовский А.В., д.м.н.
(Москва)

Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)

Максимкина Е.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ
АСТРАГАЛА ИЗМЕНЧИВОГО
(*ASTRAGALUS VARIUS* S. G. GMEL)** 4
Д.С. Исаев, У.А. Матвиенко,
Н.А. Дурнова, Ю.Г. Чернышева,
М.А. Березуцкий

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА
КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ПРОИЗВОДНЫХ
УФ-СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИНОМОВ
ЧЕБЫШЕВА** 10
Т.Н. Цокова, Л.И. Котлова

**ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ ИОНОВ
СВИНЦА (II) ПЕКТИНОВЫМИ
ВЕЩЕСТВАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ
ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ** 17
Л.П. Мыкоц, С.Л. Аджиахметова,
Н.М. Червонная, Н.А. Туховская,
Н.Н. Степанова, Э.Т. Оганесян

**ПРИМЕНЕНИЕ ИК-ФУРЬЕ
СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ
ПОДЛИННОСТИ СЕМЯН
ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ** 25
Н.А. Давитавян, Е.Б. Никифорова,
А.В. Никулин, С. Лазар

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА
РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ И ВИДОВ СЫРЬЯ
APIUM GRAVEOLENS L. КАК СРЕДСТВА
ДИЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ** 32
И.И. Тернинко, Ю.Э. Генералова,
Е.С. Сурбеева

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

**ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
РЕЗИНОК ЖЕВАТЕЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ HEALTH IN GUM®
С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКИХ
МОДЕЛЕЙ ХЕККЕЛЯ И КАВАКИТА** 41
С.В. Тишков, Е.В. Блынская,
К.В. Алексеев, А.А. Иванов, В.В. Буева

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЖИМА
ИЗГОТОВЛЕНИЯ НА КАЧЕСТВО ВОДНЫХ
ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ
ВИДОВ *ALNUS INCANA* (L.) MOENCH
И *A. GLUTINOSA* (L.) GAERTH.** 49
Г.В. Нестеров, Т.М. Литвинова

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

**MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL STUDY
OF PECULIARITIES OF THE HERB
ASTRAGAL VARIUS (*ASTRAGALUS
VARIUS* S. G. GMEL)** 4

**D.S. Isaev, U.A. Matvienko,
N.A. Durnova, Y.G. Chernysheva,
M.A. Berezutsky**

**VALIDATION OF THE METHOD
OF QUANTITATIVE ANALYSIS
OF THE COMPONENTS OF A MIXTURE
OF MEDICINAL PRODUCTS
BY THE METHOD OF DERIVATIVES
OF UV ABSORPTION SPECTRA USING
CHEBYSHEV POLYNOMIALS** 10

T.N. Tsokova, L.I. Kotlova

**THE PARTICULARITIES OF SORPTION
OF LEAD (II) IONS BY PECTIN
SUBSTANCES OBTAINED
FROM PLANT RAW MATERIALS** 17

**L.P. Mykots, S.L. Adzhiakhmetova,
N.M. Chervonnaya, N.A. Tukhovskaya,
N.N. Stepanova, E.T. Oganessian**

**APPLICATION OF FTIR SPECTROSCOPY
FOR AUTHENTICATION OF SEEDS
*NIGELLA SATIVA*** 25

**N.A. Davitavyan, E.B. Nikiforova,
A.V. Nikulin, S. Lazar**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF MINERAL
COMPOSITION OF DIFFERENT VARIETIES
AND TYPES OF RAW MATERIALS *APIUM
GRAVEOLENS* L. AS A DIETARY FOOD** 32

**I.I. Terninko, Yu.E. Generalova,
E.S. Surbeeva**

FORMULATION OF MEDICINES

**STUDYING THE BASIS FOR OBTAINING
HEALTH IN GUM® MEDICINAL GUM
WITH THE APPLICATION OF THE HEKKEL
AND KAWAKIT MATHEMATICAL
MODELS** 41

**S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya,
K.V. Alekseev, A.A. Ivanov, V.V. Bueva**

BRIEF REPORTS

**ASSESSMENT OF THE INFLUENCE
OF THE MANUFACTURING REGIME
ON THE QUALITY OF WATER EXTRACTS
FROM ALDER LEAVES OF THE SPECIES
ALNUS INCANA (L.) MOENCH
AND *A. GLUTINOSA* (L.) GAERTH** 49

G.V. Nesterov, T.M. Litvinova

УДК 615.322. 582.736

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.74.61.001>

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ АСТРАГАЛА ИЗМЕНЧИВОГО (*ASTRAGALUS VARIUS* S. G. GMEL)

У.А. Матвиенко, аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, matvienko.ulia2104@gmail.com

Д.С. Исаев, студент 4-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, id64rus@gmail.com

Н.А. Дурнова, доктор биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, декан фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, ndurnova@mail.ru

Ю.Г. Чернышева, студентка 4-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, 27july27@mail.ru

М.А. Березуцкий, доктор биол. наук, профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, berezutskyb1@mail.ru

Впервые проведен морфолого-анатомический анализ травы астрагала изменчивого (*Astragalus varius* S. G. Gmel.) и установлены микродиагностические признаки сырья, позволяющие отличать астрагал изменчивый от астрагала эспарцетного. К таким признакам относятся: слабоизвилистые клетки верхнего и нижнего эпидермиса листа, равноплечие или слабонервноплечие Т-образные волоски, характер кутикулы и форма которых различаются в зависимости от их месторасположения на растении (на стебле и листьях – равноплечие или слабонервноплечие с выраженными округло-бородавчатыми выростами кутикулы, на чашечке – равноплечие, слабоили резконервноплечие либо практически одноплечие со слабо выраженными выростами кутикулы).

Ключевые слова: астрагал изменчивый (*Astragalus varius* S. G. Gmel.), бобовые (Fabaceae), морфолого-анатомическое исследование, диагностические признаки

Род астрагал (*Astragalus* L.) является самым крупным родом в семействе бобовых (Fabaceae) и насчитывает в своем составе 3270 видов, сгруппированных в 100 родов. Представители рода встречаются почти на всех континентах; среди них имеется большое количество редких эндемичных видов [1].

Растения рода астрагал, являясь перспективными источниками лекарственного растительного сырья, активно изучаются в последние годы. Было установлено, что химический состав астрагалов представлен различными

группами биологически активных веществ: флавоноидами, тритерпеновыми соединениями, полисахаридами, органическими кислотами [2]. В настоящее время единственным представителем рода, который разрешен к медицинскому применению в России, является астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall.), трава которого применяется в виде настоя как диуретическое, гипотензивное и седативное средство [3]. Однако астрагал шерстистоцветковый имеет ограниченный ареал произрастания и, как следствие, недостаточную сырьевую базу. В связи с этим актуальной становится задача изучения неофициальных видов, обладающих фармакологическим действием.

Ареал астрагала изменчивого (*Astragalus varius* S. G. Gmel.) охватывает юг европейской части России, Северный Кавказ, юг Западной Сибири, а также запад Казахстана. Данный вид можно встретить в степях, на песках, на обнажениях мела и известняка, в борах [4]. Произрастает в песчаных степях, по закрепленным пескам, залежам на песчаных почвах. Распространен спорадически, но на песках иногда массово, в степной части Нижнего Поволжья, редко заходит на Прикаспийскую низменность [5]. В естественных местах обитания астрагал изменчивый часто встречается вместе с астрагалом эспарцетным (*Astragalus onobrychis* L.) и имеет с ним некоторое внешнее сходство. В виде измельченного сырья их различение довольно затруднительно.

Исследование химического состава травы астрагала изменчивого показало, что растение содержит флавоноиды (кемпферол, кверцетин, нарциссин, популнин, изокверцитрин, астрагалин, 3-О-β-D-глюкопиранозид изорамнетины) [6]. При изучении биологической активности извлечений из травы астрагала изменчивого было установлено, что сумма флавоноидов вызывает более выраженное снижение системного артериального давления, чем папаверина гидрохлорид [6].

Все вышеизложенное позволяет рассматривать астрагал изменчивый в качестве перспективного источника лекарственного растительного сырья. В связи с этим возникает необходимость исследования морфолого-анатомических особенностей данного вида и установления макро- и микродиагностических признаков для идентификации измельченного сырья, отличия его от сходных внешне видов, например астрагала эспарцетного (*Astragalus onobrychis* L.) [7].

Целью данной работы являлось проведение морфолого-анатомического анализа травы астрагала изменчивого (*Astragalus varius* S. G. Gmel) для идентификации и установления подлинности сырья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служило цельное растительное сырье – трава астрагала изменчивого (*Astragalus varius* S. G. Gmel), заготовленное в июле 2020 года в Саратовской области, в Татищевском районе, в окрестностях станции Курдюм в период массового цветения. Определение вида проведено по ключу, приведенному в монографии «Флора европейской части СССР». Т. 6 [5].

При проведении макроскопического анализа руководствовались действующей нормативной документацией – ГФ XIV ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» [8]. Приготовление микропрепаратов, микроскопию и их анализ проводили по общепринятой фармакопейной методике, изложенной в ГФ XIV ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [8]. Приготовленные микропрепараты рассматривали с помощью микроскопа марки Carl Zeiss Primo Star (Германия) с увеличениями 10×4, 10×10, 10×40, 10×100. Фотографировали цифровой камерой Levenhuk M1400 Plus.

Полученные микрофотографии редактировали в программе Photoscape 3.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопическое описание

Астрагал изменчивый (*Astragalus varius* S. G. Gmel) – полукустарник высотой 30–35 см [9]. Изучаемое сырье астрагала изменчивого состоит из одревесневающих у основания облиственных стеблей с цветками, цельных листьев и отдельных цветков. Стебли слаборебристые, диаметром 1–2 мм, обильно опушенные прижатыми волосками. Непарноперистосложные листья 4–8 см в длину, состоят из 6–8 пар листочков, имеют свободные треугольные прилистники около 2 мм длиной. Отдельные листочки сложного листа располагаются на коротких черешках, их форма ланцетная, верхушка притупленная, основание округлоклиновидное, длина 5–20 мм, ширина 1–3 мм. Листочки опушены с обеих сторон прижатыми волосками. Цветки собраны в кисти. Чашечка трубчато-колокольчатого типа, имеет длину около 1,0 см, слегка опушена волосками, которые прижаты или немного отстают от чашечки. Венчик фиолетовый или пурпурный, мотылькового типа. Флаг венчика около 1,5 см в длину, 0,4–1,0 см в ширину. Крылья венчика примерно такие же по размеру, как и флаг. Лодочка немного короче крыльев. Тычинок 10.

Микроскопическое описание

На поперечном срезе стебля астрагала прутьевидного (рис. 1а) заметно, что стебель имеет пучковый тип строения, переходящий в непучковый. Также хорошо различимы Т-образные волоски на поверхности эпидермиса и сердцевина, состоящая из крупных толстостенных паренхимных клеток, которые частично разрушаются, что приводит к образованию полостей.

Весь стебель покрыт одним слоем эпидермальных клеток (рис. 1b). Под эпидермисом расположена первичная кора, представленная эктодермой, мезодермой и эндодермой. Далее – клетки флоэмы и сосуды ксилемы. Склеренхима расположена в проводящих пучках между слоями эндодермы и флоэмы, клетки колленхимы находятся между сосудами ксилемы. Устьица эпидермиса стебля – аномоцитного типа, окружены 3 или 4 клетками эпидермиса и расположены преимущественно в межреберном пространстве.

Весь стебель покрыт равноплечими или слабнонеравноплечими Т-образными волосками. В тех местах, где волоски оторваны, отчетливо различимы места их прикрепления (рис. 2а). Проводящие пучки на поверхности стебля образуют хорошо заметные продольные ребра. Эпидермис стебля над этими ребрами представлен сильно вытянутыми клетками прямоугольной или почти прямоугольной формы со скошенными стенками, располагающимися ровными рядами (рис. 2а). Между ребрами эпидермис состоит из более округлых клеток, лежащих беспорядочно (рис. 2b).

Эпидермис нижней поверхности листа (рис. 3а) образован слабоизвилистыми клетками различной формы и часто встречающимися

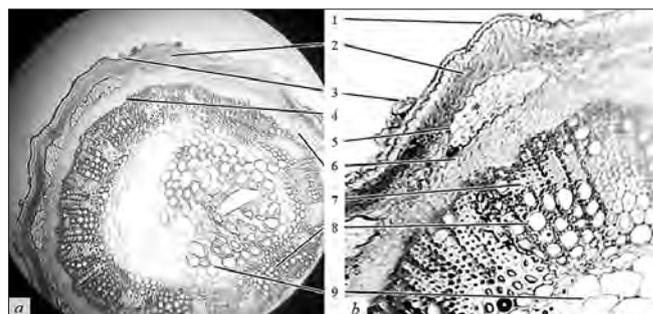


РИС. 1. Поперечный срез стебля *а.* изменчивого: *а* – общий план строения стебля (10x10); *б* – проводящий пучок (10x40). Обозначения: 1 – эпидермис; 2 – первичная кора; 3 – Т-образные волоски; 4 – проводящий пучок; 5 – колленхима; 6 – флоэма; 7 – склеренхима; 8 – ксилема; 9 – паренхима сердцевинны

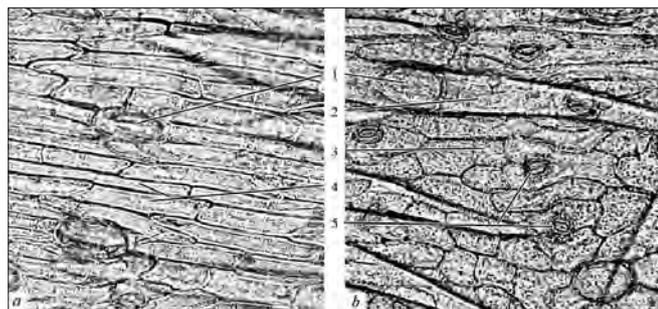


РИС. 2. Эпидермис стебля *a.* изменчивого: *a* – над ребром (10x40); *b* – между ребрами (10x40). Обозначения: 1 – место прикрепления волоска; 2 – Т-образный волосок; 3 – округлые клетки эпидермиса; 4 – вытянутые клетки эпидермиса; 5 – устьица

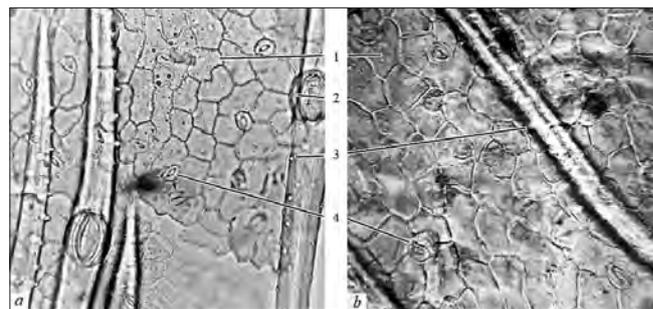


РИС. 3. Эпидермис листа *a.* изменчивого: *a* – нижний (10x40); *b* – верхний (10x40). Обозначения: 1 – слабоизвилистые клетки; 2 – основание волоска; 3 – округло-бородавчатые выросты кутикулы волоска; 4 – устьица

устьицами, окруженными так же, как и на стебле, 3 или 4 клетками эпидермиса. Клетки верхнего эпидермиса листа (рис. 3b) тоже слабоизвилистые.

Т-образные волоски располагаются на 1–2-клеточной ножке. Длина отдельного волоска 40–50 мкм. Так же как и на стебле, плечи волосков равны либо разница в их длине невелика, а кутикула имеет многочисленные выраженные округло-бородавчатые выросты (рис. 3).

С наружной и внутренней сторон чашечки эпидермис представлен прямостенными клетками (рис. 4a-4b). Т-образные волоски расположены только с внешней стороны чашечки. При этом у основания чашечки (рис. 4a) встречаются преимущественно короткие равноплечие волоски, но по мере продвижения

к верхушке они вытягиваются и становятся неравноплечими или резконе­равноплечими (рис. 4b-4c). В средней и верхней частях чашечки встречаются также и равноплечие волоски, однако их количество невелико. На зубцах чашечки (рис. 4d) метаморфоз волосков может достигать стадии, когда короткое плечо практически полностью или полностью редуцируется и Т-образные волоски становятся похожими на простые волоски. Округло-бородавчатые выросты кутикулы на волосках чашечки намного менее выражены, чем на волосках, расположенных на листьях и стебле.

Форма клеток эпидермиса лепестков с наружной и внутренней сторон плавно изменяется от сильно вытянутой прямоугольной с прямыми или скошенными стенками у осно-

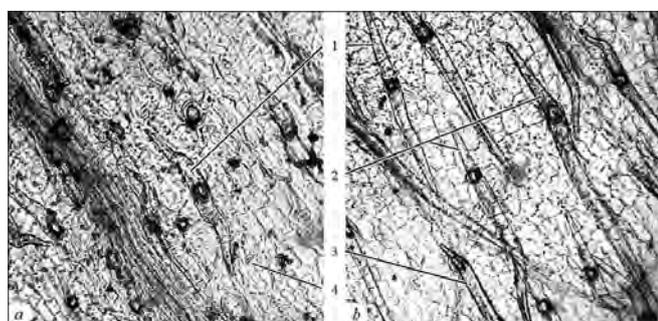
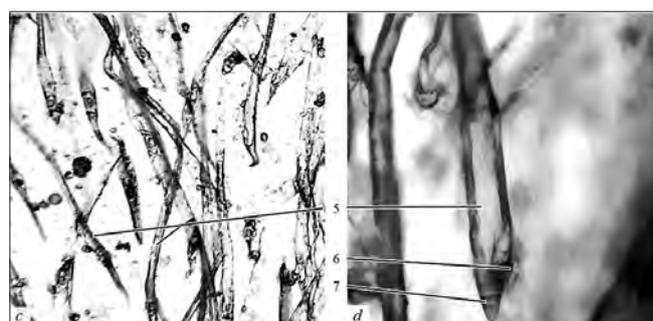


РИС. 4. Эпидермис и Т-образные волоски чашечки *a.* изменчивого: *a* – у основания (10x10); *b* – в средней части (10x10); *c* – в верхней части (10x10); *d* – на зубце (10x40). Обозначения: 1 – равноплечие волоски; 2 – неравноплечий волосок; 3 – резконе­равноплечий волосок; 4 – устьица; 5 – длинное плечо; 6 – основание волоска; 7 – редуцированное плечо



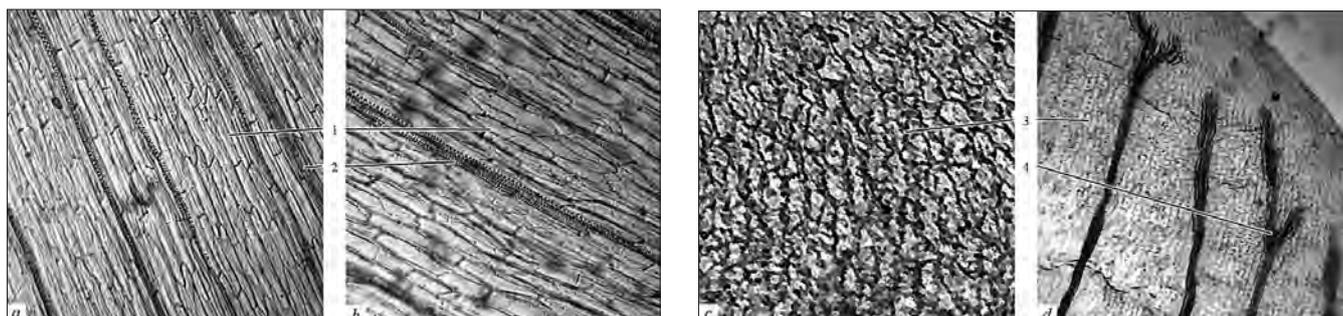


РИС. 5. Эпидермис венчика *а. изменчивого*: *а* – у основания (10x10); *б* – в средней части (10x10); *с* – в верхней части (10x10); *д* – в верхней части (10x4). Обозначения: 1 – вытянутые эпидермальные клетки; 2 – сосуды; 3 – извилистостенные клетки; 4 – разветвление сосудов

вания до округлой или овальной со слабоизвилистыми стенками у верхушки (рис. 5а-5с). Сосуды ровные, параллельные, тонкие, разветвляющиеся дважды или трижды у верхушки (рис. 5д).

При сравнении микроскопических признаков *а. эспарцетного*, которые указываются в соответствии с работой Т.А. Поздняковой, Е.С. Кулешовой и Р.А. Бубенчикова [7], и *а. изменчивого*, представленных в данной работе, становится очевидным главный отличительный признак данных растений: характер нижнего и верхнего эпидермиса листьев. У *а. эспарцетного* как нижний, так и верхний эпидермис листьев представлен сильноизвилистыми клетками. У *а. изменчивого* нижний и верхний эпидермис представлен слабоизвилистыми клетками.

К другим характерным особенностям *а. изменчивого* можно отнести Т-образные волоски. На стеблях и листьях эти волоски равноплечие или слабонервноплечие и имеют кутикулу с сильно выраженными округло-бородавчатыми выростами. На чашечке форма волосков может сильно варьироваться – от коротких равноплечих до длинных резконервноплечих. На зубцах чашечки короткое плечо волоска может полностью редуцироваться, а волосок становится похожим на простой. Кутикула на Т-образных волосках во всех частях чашечки заметно менее выражена, чем на других частях растения.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования были выявлены макро- и микроскопические диагностические признаки травы астрагала *а. изменчивого*, позволяющие идентифицировать сырье и отличить его от сходного вида – астрагала *эспарцетного*. Наиболее характерными отличительными признаками травы астрагала *а. изменчивого* являются слабоизвилистостенные клетки верхнего и нижнего эпидермиса листа, равноплечие, слабо- или резконервноплечие Т-образные волоски зубцов чашечки со слабо выраженными выростами кутикулы, на стебле и листьях – равноплечие или слабонервноплечие с выраженными округло-бородавчатыми выростами кутикул. Кутикула Т-образных волосков имеет округло-бородавчатые выросты, которые наиболее выражены на волосках листьев и стебле и менее выражены на волосках чашечки.

Полученные данные позволят в дальнейшем разработать раздел «Микроскопические признаки» фармакопейной статьи «Астрагала *а. изменчивого* трава».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rundel P.W., Huggins T.R., Prigge B.A., Sharifi M.R. *Rarity in Astragalus: a California perspective* //

- Aliso: A Journal of Systematic and Evolutionary Botany*. – 2015. – 33(2). – P. 111–120.
2. Li X. et al. A review of recent research progress on the *Astragalus* genus // *Molecules*. – 2014; – 19(11). – P. 18850–18880.
 3. Фармакопейная статья ФС 42-533-72 «Трава астрагала шерстистоцветкового», утв. 13.12.1972. – 3 с.
 4. Флора европейской части СССР / Под ред. А.А. Федорова. – Л.: Наука, 1987. – 254 с.
 5. Флора Нижнего Поволжья. Раздельнолепестные цветковые двудольные растения (*Crassulaceae-Cornaceae*) / Под ред. Н.М. Решетниковой. Т. 2, часть 2. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2018. – 519 с.
 6. Гужва Н.Н., Лукьянчиков М.С., Казаков А.Л. Флавоноиды *Astragalus virgatus* // *Химия природных соединений*. – 1987. – №6. – С. 765–766.
 7. Позднякова Т.А., Кулешова Е.С., Бубенчиков Р.А. Изучение морфолого-анатомических особенностей травы астрагала эспарцетного (*Astragalus onobrychis* L.) // *Медиико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2020. – №3. – С. 59–66.
 8. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. – М., 2018. С. 2213–2348.
 9. Маевский П.В. Флора средней полосы европейской части России. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 600 с.

MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL STUDY OF PECULIARITIES OF THE HERB *ASTRAGALUS VARIUS* (ASTRAGALUS VARIUS S. G. GMEL)

U.A. Matvienko, D.S. Isaev, N.A. Durnova, Y.G. Chernysheva, M.A. Berezutsky

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

*The analysis made it possible to identify the features of the herb of *Astragalus varius* S.G. Gmel. and establish microdiagnostic signs of the authenticity of raw materials that distinguish it from *Astragalus onobrychis* L.: wavy walled cells of the upper and lower epidermis of the leaf, equal-armed or slightly unequal-armed T-shaped trichomes, the cuticle and the shape of which differ depending on their location on the plant: on the stem and leaves - equal arms or slightly unequal arms with pronounced rounded papillose outgrowths of the cuticle; on the calyx - equal shoulders, weakly or highly unequal shoulders, or practically one-armed trichomes with weakly expressed cuticle outgrowths.*

Keywords: *Astragalus varius* S.G. Gmel., Fabaceae, morphological and anatomical study, diagnostic signs

УДК 615.014.47:543.422.3-76:51-37

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.40.20.002>

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ПРОИЗВОДНЫХ УФ-СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИНОМОВ ЧЕБЫШЕВА

Т.Н. Цокова, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики с курсом информатики, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, tcokova@mail.ru

Л.И. Котлова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, cot4801@mail.ru

Представлены результаты разработки и валидации метода количественного определения веществ в лекарственных препаратах с использованием дифференцирования УФ-спектров поглощения полиномами Чебышева. Контроль правильности методики проводился на растворах таблеток «Цитрамона» разных производителей.

Ключевые слова: спектрофотометрия, валидация, численное дифференцирование, полиномиальная аппроксимация

Спектрофотометрия в УФ-области спектра широко применяется в фармацевтическом анализе. Разработано много методик для решения задач фармацевтического анализа: подлинность смеси, количественный состав смеси [1]. Идентификация и количественное определение лекарственных веществ в смеси по спектрам их поглощения затруднена тем, что полосы поглощения перекрываются. В этих случаях используют метод производной спектроскопии. На оси ординат записывают не оптическую плотность, а производную оптической плотности по длине волны [2,3]. Метод позволяет четко определять положение длины волны максимального поглощения,

суживает полосы поглощения и позволяет определять вещества при близких длинах волн, исключая их влияние друг на друга. Этот метод успешно используют в количественном анализе двух- и – реже – трехкомпонентных смесей. Применение метода основано на существовании прямо пропорциональной зависимости величины поглощения от концентрации вещества в анализируемом растворе:

$$D = \varepsilon \cdot c \cdot l.$$

При этом необходимо соблюдение принципа аддитивности оптических плотностей смеси [4].

Разновидностью метода производной спектрофотометрии является метод дифференцирования со сглаживанием. УФ-спектры поглощения описываются полиномами n -й степени [2]. Авторы разработали метод нахождения производных с помощью табличных значений полиномов Чебышева, которые связаны с производными простыми соотношениями. Метод не получил широкого распространения, т. к. для его реализации необходимо проводить математические вычисления, что требует автоматизации процесса расчетов.

В нашей работе [5] была описана методика определения концентрации лекарственного препарата в двухкомпонентной смеси методом производной УФ-спектрофотометрии с применением полиномов Чебышева. УФ-спектр поглощения аппроксимировался оптимальным полиномом n -го порядка. Коэффициенты полинома соответствовали значениям производной n -го порядка. Все расчеты осуществлялись в компьютерной программе [6].

Цель исследования – разработка и валидация метода количественного определения состава трехкомпонентных смесей лекарственных препаратов, используя производные УФ-спектров поглощения с применением полиномов Чебышева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили лекарственные препараты – таблетки «Цитрамон-П» разных производителей и их модели. Концентрации компонентов смесей для создания моделей таблеток соответствовали ФС и подбирались в концентрациях, подобных их содержанию в таблетках. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре СФ-2000-02. Производные от спектров поглощения вычисляли в компьютерной программе [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Весь процесс спектрального анализа с целью определения концентрации компонентов в смеси можно разделить на несколько этапов.

1. Приготовление растворов для исследования

Важным пунктом на этом этапе является выбор растворителя. Известно, что профиль УФ-спектров лекарственных веществ, особенно связанных с p -л, p -л* электронными

переходами, зависит от рН среды. Для изучения характера спектров в УФ-области молекулярной и ионной форм объектов исследования нами применялись 0,01 моль/л раствор хлороводородной кислоты и 0,01 моль/л раствор гидроксида натрия с добавлением этанола в соотношении 1:10. Было показано, что полоса поглощения с максимумом ионной формы по отношению к молекулярной форме кислоты ацетилсалициловой сдвинута гипсохромно на 18 нм (222 ± 2 нм и 194 ± 2 нм), ионной формы парацетамола 242 ± 2 нм в щелочном растворе сдвинута батохромно на 10 нм (254 ± 2 нм). Кофеин как соединение, не обладающее выраженными кислотно-основными свойствами, находясь в молекулярной форме, и в кислотной, и в щелочной средах имеет постоянный максимум в полосе поглощения при 272 ± 2 нм. Учитывая, что растворители и кислотный, и щелочной в диапазоне 180–200 нм сами сильно поглощают свет (рис. 1), нецелесообразно проводить анализ веществ в этом диапазоне, например, определять кислоту ацетилсалициловую по максимуму поглощения 194 ± 2 нм в щелочной среде. Лучше использовать кислотную среду, в которой максимум поглощения 222 ± 2 нм.



РИС. 1. УФ-спектры поглощения растворов сравнения относительно воздуха:
1 – раствор 0,001 М гидроксида натрия с добавлением этанола в соотношении 1:10 (синий), 2 – 0,001 М раствор кислоты хлороводородной с добавлением этанола в соотношении 1:10 (зеленый)

2. Работа с прибором СФ-2000

Из характеристик прибора следует, что при измерении оптической плотности до 1 погрешность составит 0,01. Это добавляет еще одно условие для снятия спектров – разводить пробы до концентраций, при которых оптическая плотность не превышает 1. Фотометрическая воспроизводимость при оптической плотности 1 не превышает значения 0,005.

На рис. 2 показаны УФ-спектры поглощения растворов таблеток «Цитрамон-П» разных производителей.

Спектры идентичны, различие только по высоте, которое возникает из-за разной навески порошка таблеток при приготовлении смеси. Спектр поглощения раствора Т№ 4 выше остальных и имеет значения оптической плотности больше 1. Расчет концентрации лекарственных веществ этого раствора показал недостоверный результат. Поэтому при приготовлении растворов для определения концентраций лекарственных веществ в одинаковых по составу смесях необходимо делать навески, примерно одинаковые по массе.

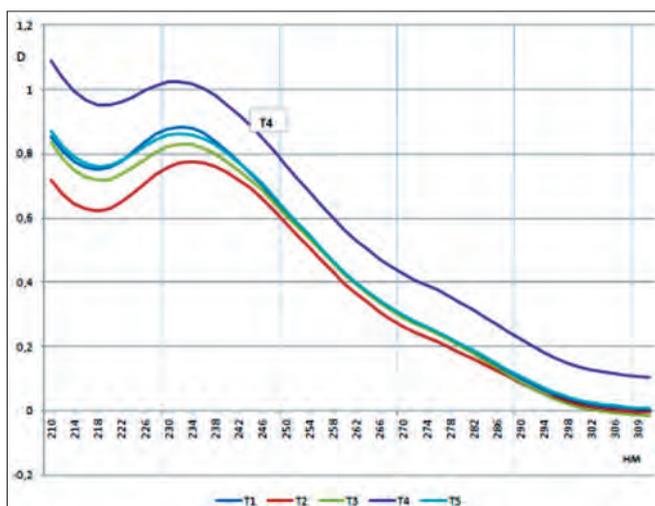


РИС. 2. *УФ-спектры поглощения раствора таблеток «Цитрамон-П» от пяти производителей (растворитель – спирт этиловый 98% – хлористоводородная кислота 0,01 моль/л в соотношении 1:10). СФ-2000, шаг 2 нм*

При спектральном анализе смеси некоторые компоненты входят в очень малых количествах, например, кофеин в таблетках «Цитрамона». При очень сильном разведении оптическая плотность становится меньше 0,01 на участках поглощения кофеина. Поэтому для анализа такие смеси исключаются.

3. Выбор шага сканирования

Выбор шага сканирования определяет разрешение и продолжительность снятия спектра. Наименьший разрешаемый спектральный интервал спектрофотометра СФ-2000 $1 \pm 0,4$ нм в диапазоне 190–390 нм (<http://www.labteh.com/productID411/>). Нами был проведен ряд опытов для определения оптимального шага сканирования, для чего были сняты УФ-спектры поглощения 0,002995% раствора модельной смеси таблеток «Цитрамона» с шагом 0,2 нм, 0,5 нм, 1 нм, 2 нм и 4 нм. Результаты представлены на рис. 3. Анализ графиков показывает, что шаг сканирования 4 нм не позволяет получить хорошего разрешения и спектр поглощения не имеет максимумов. При шаге 2 нм вид спектра не искажен, он такой же, как и при минимальном шаге 1 нм, следовательно, шаг сканирования 2 нм можно считать оптимальным.

4. Производная УФ-спектрофотометрия и производная УФ-спектрофотометрия с применением полиномов Чебышева

Программное обеспечение СФ-2000 позволяет производить вычисление первой или второй производной от выбранного спектра. Если взять производную второго порядка от производной второго порядка, получаем четвертую производную. На рис. 4а показан УФ-спектр поглощения таблеток «Цитрамона», на рис. 4б – вторая и четвертая производные от спектра поглощения по длине волны.

«Цитрамон» имеет в своем составе кислоту ацетилсалициловую с максимумом поглощения 222 ± 2 нм, парацетамол – 240 ± 2 нм, кофеин – 272 ± 2 нм. Цель применения метода

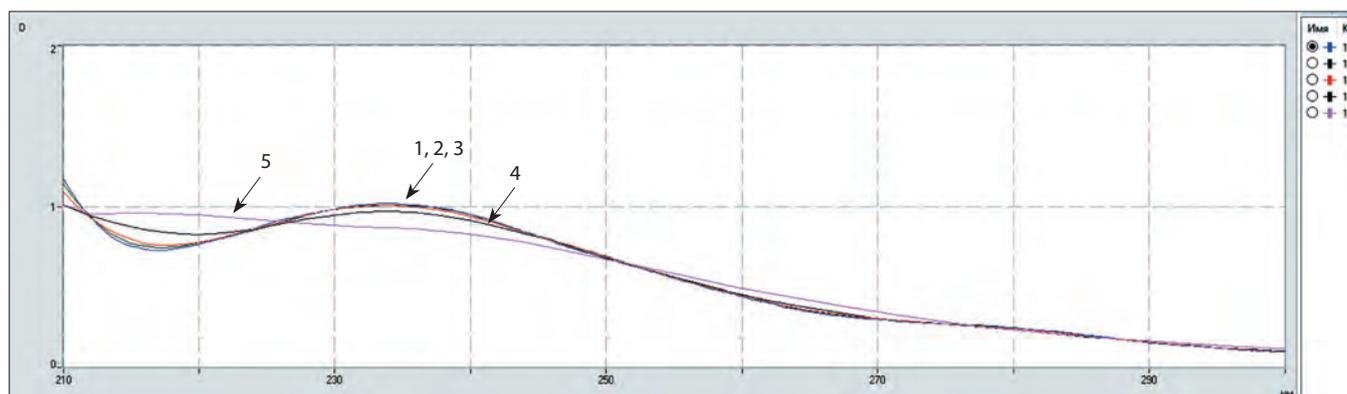


РИС. 3. УФ-спектр поглощения раствора модельной смеси таблеток «Цитрамона» с шагом 0,2 нм (1), 0,5 нм (2), 1 нм (3), 2 нм (4), 4 нм (5) (растворитель – спирт этиловый 98% – хлористоводородная кислота 0,01 моль/л в соотношении 1:10)

производной спектроскопии – в выделении индивидуальных полос из УФ-спектра. Спектр представляет собой сумму налагающихся полос поглощения или полос, не имеющих четко выраженного максимума (рис. 4а). На каждом шаге дифференцирования спектра появляются полосы с отчетливо выраженными максимумами и минимумами. Это позволяет идентифицировать состав смеси. На рис. 4б на графике 2-й производной отмечаем три основных максимума и побочные, которые называются сателлитами. Первый в районе 218 нм, второй – 258 нм и третий – в области 290 нм. Однако для данной смеси продолжать дифференцирование неуместно, т. к. число максимумов

увеличивается (рис. 4б – четвертая производная от спектра поглощения). Положение максимумов не соответствует длинам волн максимального поглощения трех компонентов смеси – 222 нм, 242 нм и 272 нм (аспирина, парацетамола, кофеина соответственно). Использование метода производных от спектров для исследования таблеток «Цитрамона» приведет к большим ошибкам.

5. Дифференцирование спектров поглощения полиномиальным методом

Основная цель дифференцирования спектров поглощения полиномиальным методом – аппроксимировать спектр поглощения

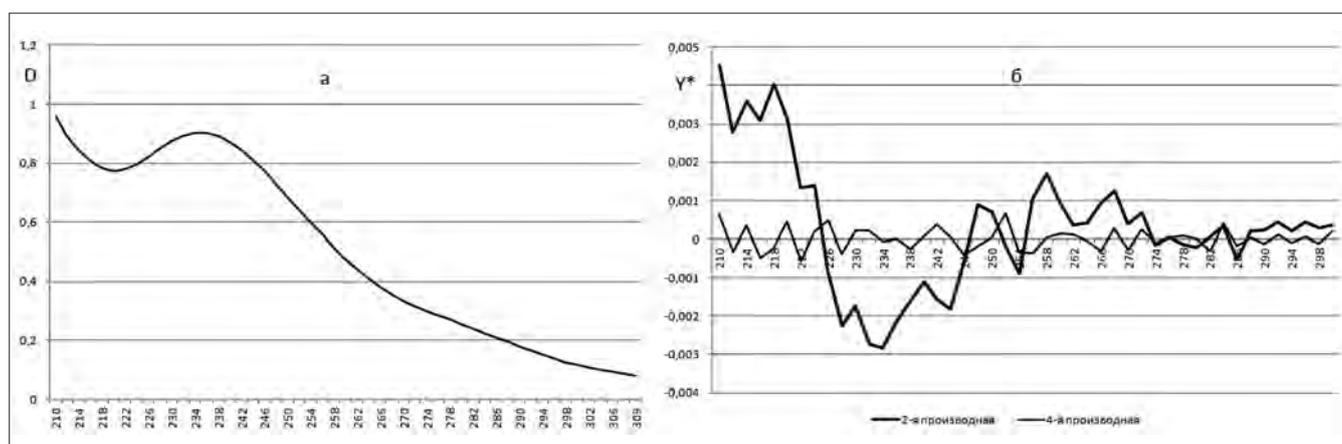


РИС. 4: а) УФ-спектр поглощения раствора таблеток «Цитрамона». Шаг 2 нм (растворитель – спирт этиловый 98% – хлористоводородная кислота 0,01 моль/л в соотношении 1:10; б) производные от УФ-спектра: 2-го порядка и 4-го порядка. СФ-2000

исследуемой смеси полиномом Чебышева. Коэффициенты полинома связаны со значением производных простым соотношением. Производные в точках максимумов спектра обусловлены только одним компонентом смеси, что позволяет оценить вклад каждого, без разделения полос поглощения, используя лишь значения коэффициентов оптимального полинома.

Для вычисления коэффициентов была составлена компьютерная программа, которая позволяет аппроксимировать спектр поглощения с любой точностью [7]. Оптические плотности вводятся в программу в виде файла с расширением ANSI, в который легко преобразуется файл спектра (столбец чисел в *спектр.txt*), выдаваемый прибором СФ-2000. Точность определяли по минимальной ошибке, которая рассчитывалась по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{(D_i - y(\lambda_i))^2}{n-1}},$$

где D_i и $y(\lambda_i)$ – значения оптической плотности спектра поглощения и аппроксимирующего полинома соответственно.

Расчеты оптимальной производной с помощью полиномов Чебышева показали, что наи-

меньшая ошибка соответствует полиному 9-го порядка (рис. 5). В первом столбце – вычисленные ошибки полиномов от 1 до 11 порядков. Второй столбец на рис. 5 показывает разрядность числа коэффициентов полиномов.

Ошибки значений коэффициентов полиномов 8 и 9 порядков примерно одинаковы $5,4 \cdot 10^{-03}$ (полином 8-го порядка) и $3,6 \cdot 10^{-03}$ (для 9-го порядка). Оба полинома хорошо аппроксимируют спектр поглощения и могут быть выбраны в качестве оптимального полинома. На рис. 6 показаны спектр поглощения и аппроксимирующий спектр поглощения – полином 9-го порядка.

6. Градуировочные графики

Нахождение оптимальной производной спектров поглощения необходимо для нахождения ее значений в точках максимального поглощения компонентов модельных смесей, используемых для построения градуировочных графиков. Большой разброс концентраций стандартных растворов неактуален ввиду ограниченной области возможных изменений концентрации исследуемого вещества в таблетках. Вторая причина того, что градуировочные графики строятся с небольшим различием в концентрациях, – оптимальные производные должны быть одного порядка.

CONCLUSION OF RESULTS		
1. VALUES OF DERIVATIVES		
Choose the optimal derivative value, corresponding to the minimum error (N = derivative order)		
error	max derivative value	
L 0 - .3019672	25.83374	
L 1 - 8.376991E-02	217.7893	
L 2 - 8.188932E-02	174.3461	
L 3 - 5.217582E-02	8047.501	
L 4 - 5.204165E-02	6107.554	
L 5 - 3.509493E-02	800491.9	
L 6 - 1.166569E-02	8764276	
L 7 - 1.139097E-02	9162908	
L 8 - 5.459004E-03	4.883734E+08	
L 9 - 3.638987E-03	5.193789E+07	
L 10 - 1.259523E-02	1.525704E+11	
L 11 - 1.304155E-02	6.18418E+11	

OPPOL INOM=
?

РИС. 5. Оптимальный полином 9-го порядка (минимальная ошибка $3,6 \cdot 10^{-03}$). (Компьютерная программа [6].)

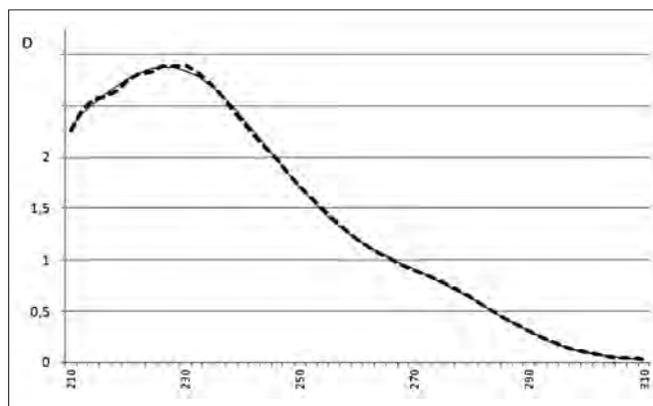


РИС. 6. УФ-спектр поглощения 0,00253% раствора модели таблеток «Цитрамона» – сплошная линия и аппроксимация полиномом 9-го порядка – пунктирная линия

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ НАЙДЕННЫХ И ОЖИДАЕМЫХ ЗНАЧЕНИЙ МАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В НАВЕСКАХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблетки Цитрамон	Ожидаемое значение, мг	Найдено Аспирин, мг	Ожидаемое значение, мг	Найдено Парацетамол, мг	Ожидаемое значение, мг	Найдено Кофеин, мг
Таб. 1	242±12	246±4	181±12	191±0,3	33±2	30±0,5
Таб. 2	221±11	206±4	166±8	177± 0,3	28±1	27±0,5
Таб. 3	229±11	233±4	172±9	184±0,3	29±1	30±0,5
Таб. 4	248±12	304±4	186±9	227±0,3	31±2	45±0,5
Таб. 5	238±12	246±4	178±9	191±0,3	27±1	31±0,5

В нашем случае диапазон значений концентраций градуировочных смесей составлял: для кислоты ацетилсалициловой – 0,0011–0,0020%; для парацетамола – 0,0009–0,0015%, для кофеина – 0,00015–0,00030%.

Были получены уравнения: для кислоты ацетилсалициловой (222 нм) – $Y^* = 1716,25 + 5,9E^{+12} \cdot C, 5 \cdot 10^{-5}\%$; для парацетамола (242 нм) – $Y^* = 896,8186 + 1,98E^{+12} \cdot C, 2 \cdot 10^{-6}\%$; для кофеина (272 нм) – $Y_9 = 693,0353 + 1,09E^{+13} \cdot C, 4 \cdot 10^{-6}\%$. Y^* – значение оптимального коэффициента полинома 9-го порядка. Коэффициент корреляции равен 0,99 для всех уравнений.

Для контроля правильности используемой методики использовали растворы таблеток «Цитрамон-П» разных производителей:

- Т№ 1 – АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань (серия 550920, годен до 10.24);
- Т№ 2 – АО «Медисорб», г. Пермь (серия 39042020, годен до 05.2024);
- Т№ 3 – ОАО «Дальхимфарм», г. Хабаровск (серия 440920, годен до 09.24);
- Т№ 4 – ОАО «Фармстандарт – Лексредства», г. Курск (серия 7941120, годен до 12.24);
- Т№ 5 – АО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление», г. Новосибирск (серия 11120, годен до 12.24).

В табл. 1 приведены ожидаемые значения массы лекарственных веществ, содержащихся

в навесках таблеток, и найденные по градуировочным графикам значения. Сравнивая полученные массы с ожидаемыми (масса в навеске ±5%), можно сделать вывод, что найденные массы кислоты ацетилсалициловой, парацетамола, кофеина в таблетках № 1, № 2, № 3, № 5 входят в интервалы (5% погрешности) массы лекарственных веществ в навесках, взятых для исследования. Содержание веществ в смеси № 4, как и ожидалось, не соответствует требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания, поскольку навеска этого препарата отличалась от других на 0,03 г и при соответствующем разведении оптическая плотность этого препарата превышала 1.

ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ выполнения алгоритма метода производных спектров поглощения в УФ-области полиномами Чебышева смесей лекарственных препаратов для определения концентраций их компонентов.

2. На каждом этапе выявлены возможные нарушения, приводящие к ошибкам в использовании предлагаемого метода. Представлены способы их устранения.

3. Следование требованиям метода (выбор растворителя, диапазон спектрального анализа УФ-спектров поглощения, шаг сканирования, расчет оптимальной производной и построение градуировочных графиков) позволяет утверждать, что метод применим для анализа многокомпонентной системы веществ, не реагирующих химически друг с другом. Метод позволяет находить концентрации лекарственных препаратов в смеси быстро и с хорошей точностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Власова И.В., Шилова А.В., Фокина Ю.С. Спектрофотометрические методы в анализе лекарственных препаратов (обзор) // Заводская лаборатория. Диагностика материалов, 2011, 77(1): 21–28.
2. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Саушкина А.С., Клочков С.В. Количественное определение лекарственных веществ в смесях методом производной спектрофотометрии // Современные методы анализа фармацевтических препаратов. 1988; XXVI: 7–9.
3. Федерякина А.С., Родионова Р.А. Применение производной спектрофотометрии для количественного определения действующих веществ лекарственного средства «Параскофен» // Вестник фармации. 2009; 2(44): 31–42.
4. Власова И.В., Вершинин В.И., Цюпко Т.Г. Методология спектрофотометрического анализа смесей органических соединений. Проблема неаддитивности светопоглощения // Журнал аналитической химии. 2011; 66(1): 25–33.
5. Цокова Т.Н., Котлова Л.И., Осипова А.В. Метод производной УФ-спектрофотометрии определения концентрации лекарственного препарата в смесях // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 11(5): 694–698.
6. Автоматизированный способ разделения полос поглощения при спектрофотометрическом анализе лекарственных смесей (свидетельство №2020660335). Правообладатель: ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава РФ / Т.Н. Цокова, Л.И. Котлова, заявка №2020614843, дата поступления 27.05.2020, дата регистрации 02.09.2020.

VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE COMPONENTS OF A MIXTURE OF MEDICINAL PRODUCTS BY THE METHOD OF DERIVATIVES OF UV ABSORPTION SPECTRA USING CHEBYSHEV POLYNOMIALS

T.N. Tsokova, L.I. Kotlova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The results of the development and validation of a method for the quantitative determination of substances in drugs using the differentiation of UV absorption spectra by Chebyshev polynomials are presented. The control of the correctness of the method was carried out on solutions of Citramon tablets from different manufacturers.

Keywords: spectrophotometry, validation, numerical differentiation, polynomial approximation

УДК 543.635.25:582.689.2/.711.31/.711.71/.998.1(470.638)

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.90.92.003>

ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ ИОНОВ СВИНЦА (II) ПЕКТИНОВЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Л.П. Мыкоц, канд. фарм. наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, 58041@mail.ru

С.Л. Аджихметова, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, similla503@mail.ru

Н.М. Червонная, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, nadezhda.chervonnaya@yandex.ru

Н.А. Туховская, канд. хим. наук, преподаватель кафедры аналитической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, ninatuk@mail.ru

Н.Н. Степанова, канд. фарм. наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Э.Т. Оганесян, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, edwardov@mail.ru

Проведенное исследование пектиновых веществ (ПВ), выделенных из листьев смородины черной, травы вербейника точечного, соцветий гайлардии красивой, показало, что для всех образцов ПВ комплексообразование протекает по реакции первого порядка. Константы скорости для ПВ из разных растений составили: $8,9 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$ (ПВ листьев смородины черной); $26,3 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$ (ПВ травы вербейника точечного); $27,8 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$ (ПВ соцветий гайлардии красивой). Исследование сорбционной способности полисахаридов показало наличие высокой способности связывания ионов Pb^{2+} через 40 мин.: ПВ соцветий гайлардии красивой – 95,1%; ПВ травы вербейника точечного – 91,9%; ПВ

листьев смородины черной – 72,3%. Расчеты экспериментальной величины адсорбции по уравнениям Ленгмюра, Фрейндлиха позволили выявить соотношение этих величин. Результаты свидетельствуют о том, что сорбционный процесс для ПВ из всех образцов растительного сырья в большей степени подчиняется уравнению Ленгмюра. Высокая сорбционная способность изучаемых ПВ по отношению к ионам свинца позволяет рассматривать их как эффективные природные детоксиканты. Дальнейшее изучение физико-химических свойств ПВ – например, влияния аминокислот на связывающие свойства ПВ, влияния ПВ на терапевтический эффект – при разработке комбинированных

препаратов и др. позволит оценить возможность их медико-биологического применения.

Ключевые слова: пектиновые вещества, листья смородины черной, трава вербейника точечного, соцветия гайлардии красивой, комплексообразующая способность

В настоящее время проводятся исследования по физико-химическому изучению свойств полисахаридов с целью поиска новых растительных объектов этого ряда, изучения их свойств и возможностей для медицинского применения. Пектины обладают активной комплексообразующей способностью по отношению к ионам тяжелых металлов: известно, например, что пектины адсорбируют ионы Pb^{2+} сильнее активированного угля [1,2].

Сорбционные свойства ПВ зависят от источника его выделения, от содержания в макромолекуле пектинов карбоксильных и гидроксильных групп, участвующих в процессе сорбции и способствующих образованию прочных комплексных соединений с ионами двухвалентных металлов [2,3].

В связи с ухудшением экологической обстановки, связанным с выбросом парниковых и выхлопных газов, значительным увеличением химических добавок в пищевых продуктах, напитках, одежде, обуви, все большую актуальность приобретает необходимость поиска дешевых и доступных детоксикантов. Поэтому необходимо всесторонне изучать физико-химические свойства природных сорбентов, в том числе пектиновых веществ.

Пектиновые вещества находят широкое применение в пищевой промышленности (желеобразователи, стабилизаторы, улучшители реологических свойств продукта, источники пищевых волокон в лечебно-профилактическом питании); в геологии (пектиновый клей при бурении); в полиграфии (закрепление печатных материалов); в медицине (иммуномодулирующие свойства, антикан-

церогенные, гастропротекторные, детоксикационные, усиливающие терапевтическое действие лекарственных препаратов); в фармации (стабилизаторы, эмульгаторы, в качестве матрицы-носителя биологически активных компонентов) [2–4].

Биологическая активность пектинов зависит от их молекулярной массы и степени этерификации. Ранее рассчитанная нами средняя величина молекулярной массы пектиновых веществ, выделенных из листьев смородины черной, соцветий гайлардии красивой, травы вербейника точечного, составила 26153, 1823 и 830 г/моль соответственно [5].

Все исследуемые пектиновые вещества характеризуются невысокой степенью этерификации, что, вероятно, может свидетельствовать об их высокой комплексообразующей способности [6]. Для подтверждения данного предположения следовало определить комплексообразующую активность полученных пектиновых веществ по отношению к ионам свинца.

Целью работы явилось изучение кинетики комплексообразования ПВ и ионов свинца, установление сорбционной способности пектиновых веществ, выделенных из листьев смородины черной, соцветий гайлардии красивой, травы вербейника точечного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение ПВ проводили по методу Н.К. Кочеткова и М. Sinner [7]. В основе пектиновых веществ лежит пектиновая кислота, которая является высокомолекулярной полигалактуроновой кислотой [7,8]. Сорбционные свойства ПВ изучались на основе их способности к комплексообразованию по отношению к ионам свинца. В процессе усвоения пектин, превращаясь в пектиновую кислоту, соединяется с ионами Pb^{2+} , образуя нерастворимые соли, выделяемые из организма [1,7].

Определение содержания ионов Pb^{2+} в рафинате после сорбции проводили титриметрически с использованием натрия этилендиаминтетраацетата двузамещенного в среде ацетатного буфера ($pH=5$) в присутствии кислородного оранжевого [8]. Механизм протекания комплексообразования оценивали путем определения порядка и константы скорости реакции [9].

Готовили навески ПВ и добавляли 0,035 М раствор ацетата свинца. Показателем комплексообразования является образование рыхлого осадка, к которому добавляли 100 мл дистиллированной воды при перемешивании.

Через определенные промежутки времени проводили фильтрование и к 10 мл фильтрата добавляли 10 мл ацетатного буферного раствора ($pH=5$), разбавляли водой в мерной колбе до 100 мл. Для определения количества связавшихся ионов свинца проводили титрование раствором этилендиаминтетраацетата натрия двузамещенного в присутствии кислородного оранжевого до перехода малиновой окраски в лимонную.

Расчет массы ионов свинца (мг/100 мг) проводили по уравнению 1.

$$m_{Pb^{2+}(мг)} = \frac{\Xi_{Pb^{2+}} \times N \times V}{m}, \quad (1)$$

где V – объем титранта (ЭДТА), мл; N – нормальная концентрация (ЭДТА), мл; $\Xi_{Pb^{2+}}$ – молярная эквивалентная масса свинец-ионов.

Величину адсорбции ($A_{эксп}$) в эксперименте рассчитывали по уравнению 2:

$$A = \frac{(C_0 - C_{сравн}) \times V}{m}, \quad (2)$$

где m – масса сорбента, г; V – объем раствора, из которого происходит адсорбция, л; C_0 , C – исходная и равновесная концентрации свинец-ионов в растворе, ммоль/л.

Оценку сорбционной способности ПВ проводили с использованием уравнений Ленгмюра и Фрейндлиха.

Уравнение Ленгмюра:

$$A = \frac{A_{\infty} \times c}{b + c}, \quad (3)$$

где A_{∞} , b – константа; C – равновесная концентрация.

Уравнение Фрейндлиха:

$$A = KC^{\frac{1}{n}}, \quad (4)$$

но его удобно использовать в логарифмической форме:

$$\lg A = \lg K + \frac{1}{n} \lg C, \quad (5)$$

где K и $\frac{1}{n}$ – константы; C – равновесная концентрация; A – адсорбция.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выход пектиновых веществ в соцветиях гайлардии красивой составил $5,1 \pm 0,1\%$, в траве вербейника точечного – $10,7 \pm 0,2\%$, в листьях смородины черной – $9,9 \pm 0,2\%$. Количественное определение ПВ проводили в 6 повторностях.

Изучалась сорбционная способность ПВ *in vitro* к ионам свинца, т. к. пектины относятся к эффективным детоксикантам с различной сорбционной емкостью. Сорбционная емкость выражается количеством ионов металла, связавшегося с 1 г полисахарида.

Способность ПВ к комплексообразованию обусловлена наличием гидроксильных и карбоксильных групп в молекуле полимера [8,10].

Образующиеся нерастворимые соли выделяются из организма естественным путем. Другой механизм выведения из организма ионов

тяжелых металлов обусловлен способностью низкомолекулярной фракции пектиновых веществ проникать в кровь, образуя комплексы с последующим естественным удалением.

Сорбционная способность ПВ изучалась с использованием метода изолирования Оствальда. Комплексообразование проводится с избытком сорбента и недостатком реагента.

Результаты определения комплексообразующей способности ($K_{мг/г}$) представлены в табл. 1. Ее величина оценивалась как отношение изменения количества ионов свинца (мг) в процессе сорбции к массе сорбента (г).

Нами экспериментально установлено, что в течение 40 минут наибольший процент связывания ионов свинца характерен для ПВ, выделенных из соцветий гайлардии красивой, – 95,0%. Несколько меньше сорбировалось у ПВ, выделенных из травы вербейника точечного, – 92,5%, у ПВ, выделенных из листьев смородины черной, – 72,5%. Сорбционная способность ПВ сохраняется в течение 1 часа.

Оценку кинетической характеристики комплексообразования проводили путем опреде-

ления порядка протекания реакции и величин констант скорости.

Порядок реакции был установлен по зависимости \ln/C от времени, где C – содержание ионов Pb^{2+} , моль/л. Линейность полученной зависимости (рис. 1) позволяет утверждать, что комплексообразование протекает по реакции первого порядка [8,9].

Константы скорости реакции определили по тангенсу угла наклона прямых к оси абсцисс. Найденные величины (мин⁻¹) для ПВ из листьев смородины составили $8,9 \cdot 10^{-3}$, для ПВ из соцветий гайлардии – $26,3 \cdot 10^{-3}$, для ПВ из травы вербейника – $27,8 \cdot 10^{-3}$.

Сорбционную способность природных биополимеров оценивали на основе экспериментальных данных (табл. 1) и расчетных уравнений Фрейндлиха и Ленгмюра. Применимость уравнений определялись по соотношению экспериментальной и рассчитанной величин адсорбции. В зависимости от природы сорбента процесс адсорбции может подчиняться одному из уравнений [10–12].

Для нахождения констант уравнения Ленгмюра использовали графическую зависимость

Таблица 1

СВЯЗЫВАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ПВ ИЗ ЛИСТЬЕВ СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ, ТРАВЫ ВЕРБЕЙНИКА ТОЧЕЧНОГО, СОЦВЕТИЙ ГАЙЛАРДИИ КРАСИВОЙ К ИОНАМ СВИНЦА (II)

t, мин	Количество ионов Pb^{2+} , мг			Содержание ионов Pb^{2+} , ммоль/л			% связывания ионов Pb^{2+}			K_1C , мг/г		
	ПВ _{см}	ПВ _{вр}	ПВ _{гл}	ПВ _{см}	ПВ _{вр}	ПВ _{гл}	ПВ _{см}	ПВ _{вр}	ПВ _{гл}	ПВ _{см}	ПВ _{вр}	ПВ _{гл}
0	82,9	82,9	82,9	40,0	40,0	40,0	–	–	–	–	–	–
10	26,9	12,4	10,4	13,0	6,0	5,0	67,6	85,0	87,5	560,1	704,3	725,0
20	25,4	8,3	6,5	12,5	4,0	3,5	68,8	90,0	91,3	579,3	745,7	761,5
30	24,9	8,3	6,2	12,0	4,0	3,0	70,0	90,0	92,5	580,3	745,7	761,5
40	23,0	6,2	4,1	11,0	3,0	2,0	72,5	92,5	95,0	599,1	761,5	787,9
60	23,0	6,2	4,1	11,0	3,0	40,0	72,5	92,5	95,0	599,1	761,5	787,9

Примечание: ПВ_{см} – пектиновые вещества, выделенные из листьев смородины черной; ПВ_{вр} – пектиновые вещества, выделенные из травы вербейника точечного; ПВ_{гл} – пектиновые вещества, выделенные из соцветий гайлардии красивой

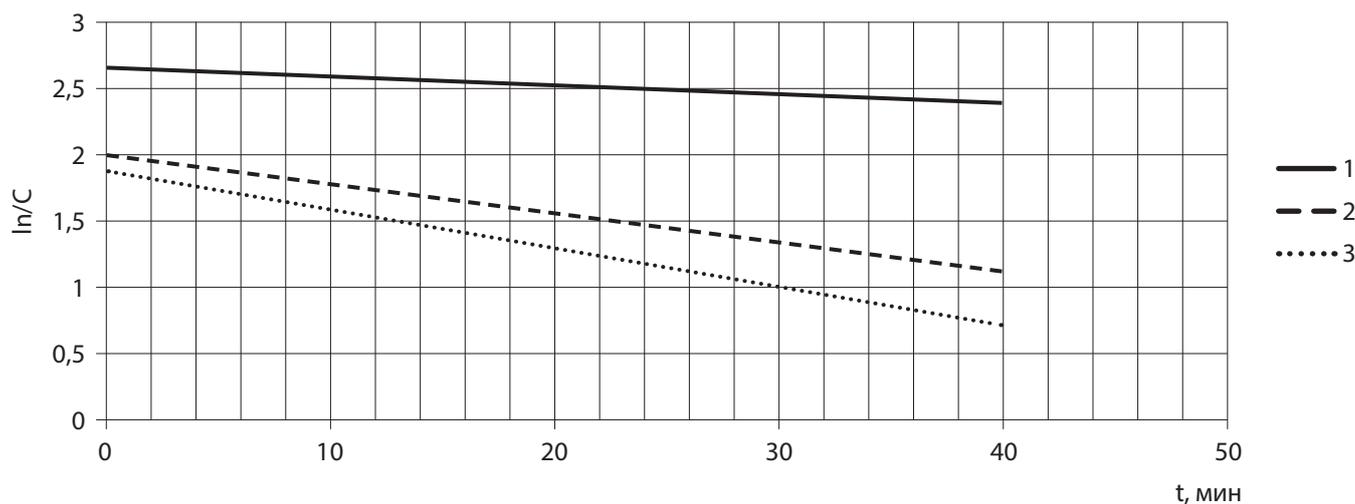


РИС. 1. Зависимость \ln/C от t для реакции I порядка (1 – ПВ, выделенные из листьев смородины черной; 2 – ПВ, выделенные из соцветий гайлардии красивой; 3 – ПВ, выделенные из травы вербейника точечного)

$1/A$ от $1/\Delta C$ (рис. 2). Отрезок, отсекаемый прямой от оси ординат $1/C$, соответствует величине $1/A$. Коэффициент b численно равен концентрации, при которой адсорбция составляет половину предельной. Его величину находили, проведя дополнительные построения. Найденные величины составили для адсорбции ионов Pb^{2+} на ПВ: из листьев смородины $A = 40,3$; $b = 32,3$; из травы вербейника $A = 55,8$; $b = 28,6$; из ПВ соцветий гайлардии $A = 35,9$; $b = 27,8$.

Константа адсорбционного равновесия b зависит от сродства адсорбата к адсорбен-

ту [10,12]. Это сродство выражено тем больше, чем больше величина константы. У ПВ из соцветий гайлардии она составила 40,3, при этом процент связывающей способности составил 95%.

Величины констант находили по графической зависимости $\lg A$ от $\lg \Delta C$ и экстраполяции до пересечения с осью ординат. Отрезок, отсекаемый от оси ординат, равен $\lg K$, а тангенс угла наклона к оси абсцисс равен $1/n$ (рис. 2).

Найденные коэффициенты составили для адсорбции ионов Pb^{2+} на ПВ: из травы вербей-

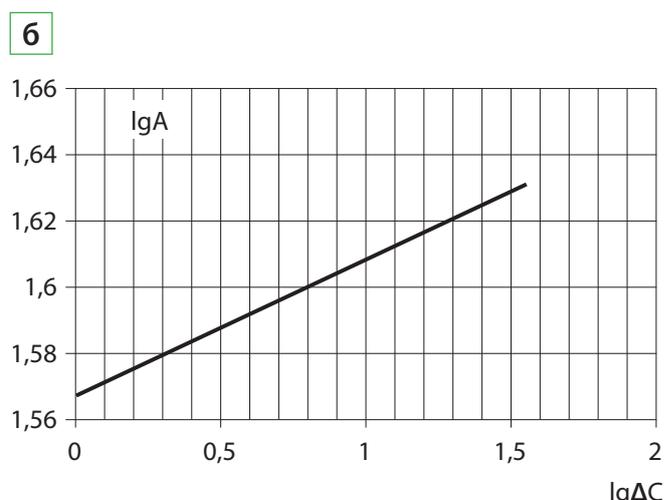
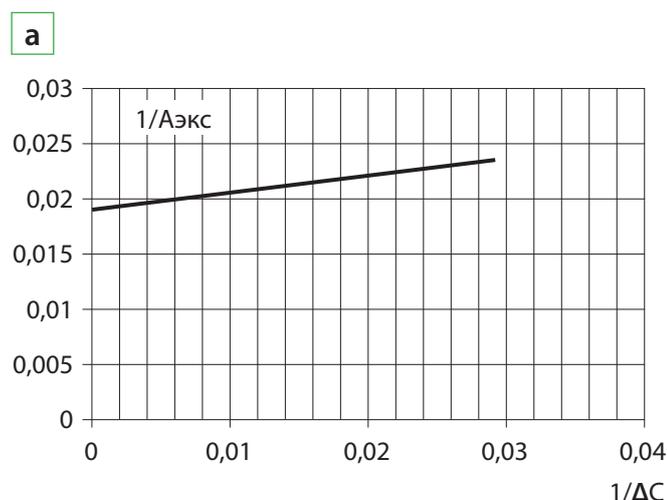


РИС. 2. Изотермы адсорбции ионов свинца ПВ травы вербейника точечного: а) в координатах линейной формы уравнения Ленгмюра; б) в логарифмических координатах уравнения Фрейндлиха

ника точечного $K = 20,4$; $1/n = 0,43$; из соцветий гайлардии красивой $K = 23,98$, $1/n = 0,90$.

Константа K зависит от коэффициента диффузии и размера адсорбирующей поверхности сорбента. Судя по наибольшей величине $K = 39,8$ для ПВ из соцветий гайлардии, мы снова наблюдали коррелирующую зависимость от его связывающей способности по отношению к ионам Pb^{2+} (95%).

Чем быстрее достигается предел насыщения поверхности сорбента, тем больше величина K . В нашем случае K возростала от 29,38 до 39,8 в исследуемых образцах. При этом

увеличивалась и сорбционная способность – от 72,5% до 95%.

Сравнительные данные расчетных и экспериментальных величин адсорбции приведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что функциональная зависимость сорбционной способности у всех ПВ в большей степени подчиняется уравнению Ленгмюра. Применимость модели Ленгмюра указывает на мономолекулярность адсорбции ПВ на активных центрах поверхности сорбента и свидетельствует о ее возможной однородности.

Таблица 2

СООТНОШЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕЛИЧИНЫ АДСОРБЦИИ ИОНОВ Pb^{2+} НА ПВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

t , мин	ΔC , моль/л	$A_{\text{эксп}}$, ммоль/г	$A_{\text{Л}}$, ммоль/г	$A_{\text{Ф}}$, моль/г	$A_{\text{эксп}}/A_{\text{Л}}$	$A_{\text{эксп}}/A_{\text{Ф}}$
ПВ листьев смородины черной						
10	27,0	32,4	18,2	695,3	1,7	0,047
20	27,5	33,0	18,4	707,6	1,8	0,047
30	28,0	33,6	18,6	719,9	1,8	0,047
40	29,0	34,8	18,9	744,6	1,8	0,047
Средние величины					1,8	0,047
ПВ травы вербейника точечного						
10	34,0	40,8	26,1	502,6	1,6	0,08
20	35,5	42,6	26,7	519,0	1,6	0,08
30	36,0	43,2	26,9	524,4	1,6	0,08
40	37,0	44,4	27,3	535,1	1,6	0,08
Средние величины					1,6	0,08
ПВ соцветий гайлардии красивой						
10	35,0	42,0	27,3	244,0	1,5	0,17
20	36,5	43,8	27,9	249,2	1,6	0,18
30	37,0	44,4	28,1	251,0	1,6	0,18
40	38,0	45,6	28,5	254,4	1,6	0,18
Средние величины					1,57	0,18

Механизм адсорбции сложен, что подтверждается отклонениями экспериментальных данных от теоретически рассчитанных. Возможно, это объясняется поверхностью адсорбентов, которая геометрически, химически и энергетически неоднородна. Поэтому и скорость адсорбции на разных участках поверхности неодинакова.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о возможности использования ПВ, полученных из растительного сырья, для связывания ионов свинца (II) и в качестве природных детоксикантов.

ВЫВОДЫ

1. Используются сорбционные свойства ПВ, полученных из листьев смородины черной, травы вербейника точечного, соцветий гайлардии красивой, по отношению к ионам свинца (II).

2. Показано, что комплексообразование протекает по кинетическому механизму I порядка.

3. Установлено, что степень извлечения ионов Pb^{2+} ПВ из растительного сырья для ПВ соцветий гайлардии красивой составляет 95,1%, для ПВ травы вербейника точечного – 91,9%, для ПВ листьев смородины черной – 72,3%.

4. Полученные экспериментальные данные позволяют использовать ПВ, полученные из растительного сырья, для извлечения ионов свинца из водных растворов различной природы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кондратенко В.В., Кондратенко Т.Ю. Проявление сорбционных свойств пектиновыми веществами в составе функциональных продуктов питания / Функциональные

продукты питания: ресурсосберегающие технологии переработки сельскохозяйственного сырья, гигиенические аспекты и безопасность: материалы междунар. науч.-практ. конф. / КубГАУ. – Краснодар, 2009: 222–224.

2. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. 2003; 37(5): 28–32.

3. Aleeva S.V., Lepilova O.V., Koksharov S.A. Revealing the Regularities of Sorption Binding of Cadmium Ions by Pectin Substances from Aqueous Solutions // Prot. Met. Phys. Chem. Surf. 2021; 57: 37–44. DOI: <https://doi.org/10.1134/S2070205121010032>

4. Бабкин В.А., Малков Ю.А., Медведева Е.Н., Трофимова Н.Н., Иванова Н.В. Экологически безопасная технология производства полисахаридов из отходов лесозаготовок и лесопиления для медицины, пищевой промышленности и сельского хозяйства // Российский химический журнал. 2011; 55(1): 10–16.

5. Аджахметова С.Л., Мыкоц Л.П., Степанова Н. Н, Червонная Н.М. Изучение реологических свойств растворов пектиновых веществ, полученных из растительного сырья // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020; 22(6): 88–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-88-9>

6. Червонная Н.М., Аджахметова С.Л., Поздняков Д.И., Папаяни О.И., Туховская Н.А., Оганесян С.О. Химический состав и биологическая активность некоторых представителей семейств Asteraceae, Primulaceae, Grossulariaceae и Rosaceae // Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 11(101). Часть 1: 179–184. DOI: 10.23670/IRJ.2020.101.11.032

7. Кочетков Н.К. Химия биологически активных соединений / Н.К. Кочетков. – М., 1970. – 631 с.

8. Бек М. Химия реакций комплексообразования. – М.: Мир. 1973. – 879 с.
9. Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. Коллоидная химия. – М.: Высшая школа, 2006. – 444 с.
10. Чанг Р. Физическая химия с приложениями к биологическим системам. – М.: Мир, 1980. – 662 с.
11. Куличенко Е.О., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А., Лига́й Л.В., Андреева О.А., Оганесян Э.Т. Изучение адсорбционных и кинетических характеристик природных сорбентов по отношению к катионам свинца (II) // Химия растительного сырья. 2019; 3: 335–344. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019034595>
12. Аджиахметова С.Л., Мыкоц Л.П., Червонная Н.М., Харченко И.И., Туховская Н.А., Оганесян Э.Т. Изучение процесса адсорбции пектиновых веществ листьев крыжовника отклоненного на границе двух фаз // Фармация. – 2018; 67(8): 37–43.

THE PARTICULARITIES OF SORPTION OF LEAD (II) IONS BY PECTIN SUBSTANCES OBTAINED FROM PLANT RAW MATERIALS

L.P. Mykots, S.L. Adzhiakhmetova, N.M. Chervonnaya, N.A. Tukhovskaya, N.N. Stepanova, E.T. Oganesyán

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

*The study of pectin substances (PS) isolated from the leaves of *Ribes nigrum*, grass of *Lysimachia punctata*, and inflorescences of *Gaillardia pulchella* showed that for all PS samples, complexation proceeds according to a first-order reaction. The rate constants for PS from different plants were: $8,9 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ (PS of leaves of *Ribes nigrum*); $26,3 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ (PS of grass of *Lysimachia punctata*); $27,8 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ (PS of inflorescences of *Gaillardia pulchella*). The study of the sorption capacity of polysaccharides showed the presence of a high binding ability of Pb^{2+} ions after 40 minutes: PS of inflorescences of *Gaillardia pulchella* – 95,1%; PS of grass of *Lysimachia punctata* – 91,9%; PS of leaves of *Ribes nigrum* – 72,3%. Calculation of the experimental value of adsorption according to the equations of Langmuir, Freundlich made it possible to reveal the ratio of these values. The results indicate that the sorption process for PS from all samples of plant raw materials is more obeying the Langmuir equation. The high sorption capacity of the studied PS in relation to lead ions makes it possible to consider them as effective natural detoxicants. Further study of the physicochemical properties of PS – for example, the effect of amino acids on the binding properties of PS, the effect of PS on the therapeutic effect – in the development of combined drugs, etc., will make it possible to assess the possibility of their biomedical application.*

Keywords: pectin substances, the leaves of *Ribes nigrum*, the grass of *Lysimachia punctata*, the inflorescences of *Gaillardia pulchella*, complex-forming ability

УДК 615.322:543.421/.424

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.70.42.004>

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ

Н.А. Давитавян, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, davitavyan08@mail.ru

Е.Б. Никифорова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, elenanik94@mail.ru

А.В. Никулин, канд. хим. наук, зав. лабораторией физико-химических методов исследований, ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, r251@yandex.ru

С. Лазар, канд. фарм. наук, зав. лабораторией промышленной фармацевтической технологии, ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, sjl512@yandex.ru

В работе показана возможность применения метода ИК-Фурье спектроскопии для целей установления подлинности семян чернушки посевной и получаемых из них фармацевтических продуктов. В этом случае наиболее целесообразно проведение идентификации растительных объектов чернушки посевной по наличию тимохинона, который является одним из основных действующих веществ и в значительной мере обуславливает ее фармакотерапевтический потенциал. Предложенный ИК-Фурье спектроскопический метод может быть использован для оценки качества семян чернушки, масла черного тмина и сверхкритического углекислотного экстракта.

Ключевые слова: ИК-Фурье спектроскопия, тимохинон, семена чернушки посевной, масло черного тмина, сверхкритический углекислотный экстракт

Метод ИК-спектроскопии является одним из приоритетных методов исследований, успешно используемых не одно десятилетие для установления подлинности соединений разнообразной природы [1,2]. Высокая сте-

пень доверия к данному методу связана с тем, что спектральные характеристики, а именно: положения максимумов полос поглощения на шкале волновых чисел, а также их интенсивность, являются индивидуальными для каждого химического соединения, т. е., по сути, его специфической характеристикой [2,3].

В настоящее время реализация данного метода осуществляется с преимущественным использованием спектрофотометров с Фурье-преобразованием, которые широко применяются для изучения химического состава и установления подлинности растительного сырья по основным классам биологически активных веществ (БАВ) [4–9].

Особенно актуальным представляется применение ИК-спектроскопии для исследования растительного сырья, вызывающего интерес с точки зрения его внедрения в медицинскую практику. Для решения поставленной задачи необходимо не только получение детальной информации о составе БАВ, но и стандартизация сырья по выбранным компонентам [7].

Перспективное для использования в медицинской практике растительное сырье – семена чернушки посевной, из которых в настоящее время получают масло черного тмина,

а также сверхкритический углекислотный экстракт [10,11].

Согласно данным научной литературы, основным биологически активным соединением семян чернушки посевной, определяющим их фармакотерапевтический потенциал, является тимохинон [10]. Для данного соединения характерен разнообразный спектр фармакологического действия. Установлено, что тимохинон обладает болеутоляющей, желчегонной и гепатопротекторной активностью [10,12]. Наряду с этим выявлено защитное влияние тимохинона *in vitro* на легочную и сердечно-сосудистую систему, а также его способность тормозить процесс глюконеогенеза в печени [10]. Рядом авторов установлено, что тимохинон способен снижать частоту возникновения приступов астмы, обладает бронхолитическим и антигистаминным эффектами [10,12–14]. Последние данные, полученные алжирскими учеными методом молекулярного докинга в отношении основных БАВ чернушки посевной, в том числе и тимохинона, свидетельствуют об их способности ингибировать вирус SARS-CoV-2 и оказывать профилактическое действие против новой коронавирусной инфекции [15,16].

В настоящее время идентификацию и количественное определение тимохинона в семенах чернушки и фармацевтических продуктов на их основе осуществляют главным образом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [17–19]. Однако для целей подтверждения подлинности растительного сырья более удобным и быстрым методом, как описано выше, является ИК-спектроскопия. Поэтому использование данного метода в фармакогностическом анализе семян чернушки является чрезвычайно актуальной задачей.

Целью работы явилось изучение возможности применения метода ИК-Фурье спектроскопии для установления подлинности семян чернушки посевной и фармацевтических продуктов на их основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали семена чернушки посевной, культивируемые на территории Краснодарского края (г. Краснодар, ст. Васюринская), сбор и заготовку которых осуществляли в августе-сентябре 2020 года в период их полного созревания; сертифицированный коммерческий образец масла черного тмина (ООО «РУСОИЛ», Россия), полученный методом холодного отжима; сверхкритический углекислотный экстракт чернушки посевной, флюидная технология которого разработана авторами КубГМУ [11].

Идентификацию семян чернушки посевной, масла черного тмина и углекислотного экстракта осуществляли по характеристическим полосам поглощения в сравнении с ИК-спектром стандартного образца тимохинона (99%, Sigma).

Испытание проводили посредством ИК-Фурье спектрометра IRTracer – 100 (Shimadzu, Япония), оснащенного программным пакетом LabSolutions IR, в режиме пропускания в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹ при 20-кратном сканировании с разрешением 4 см⁻¹. Для записи спектров поглощения анализируемые образцы растирали с минимальным количеством масла нуйол в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. Полученную суспензию сжимали между двумя пластинками, изготовленными из специального негигроскопического материала (CaF₂).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На ИК-спектре (в области характеристических частот) СО тимохинона отчетливо видны следующие полосы поглощения: 1130 (оч. сл.), 1238 (сл.), 1377 (ср.), группа полос 1464–1460 (ср.), 1661 (ср.), группа полос 2853–2953 (с.) см⁻¹ (рис. 1).

Сравнение ИК-спектров СО и испытуемых образцов (рис. 2 и 3) в области характери-

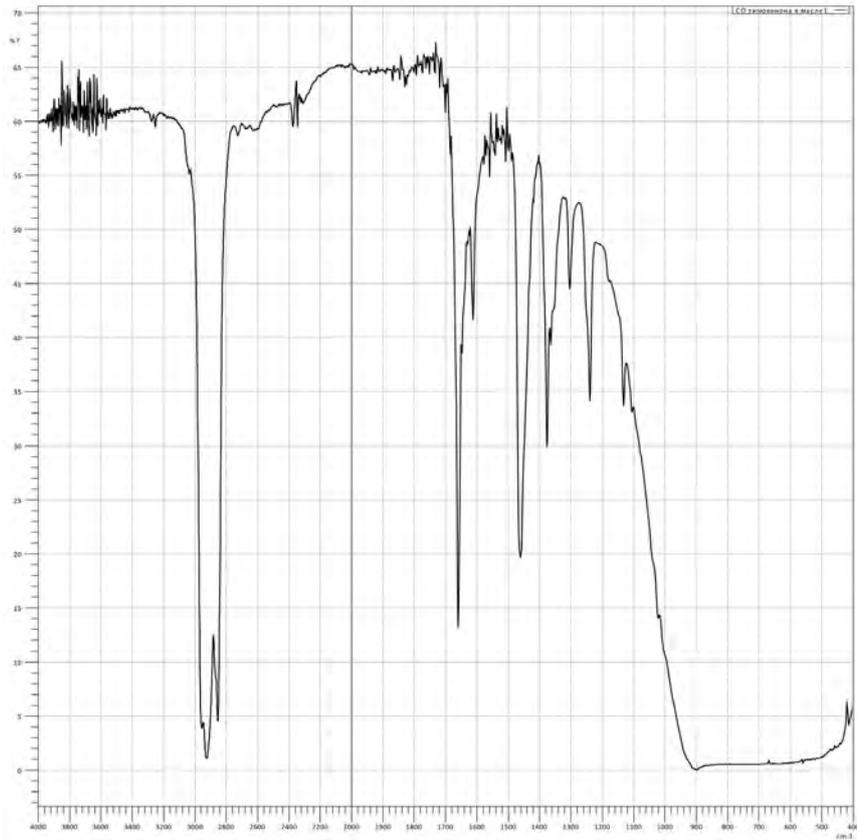


РИС. 1. ИК-спектр стандартного образца тимохинона

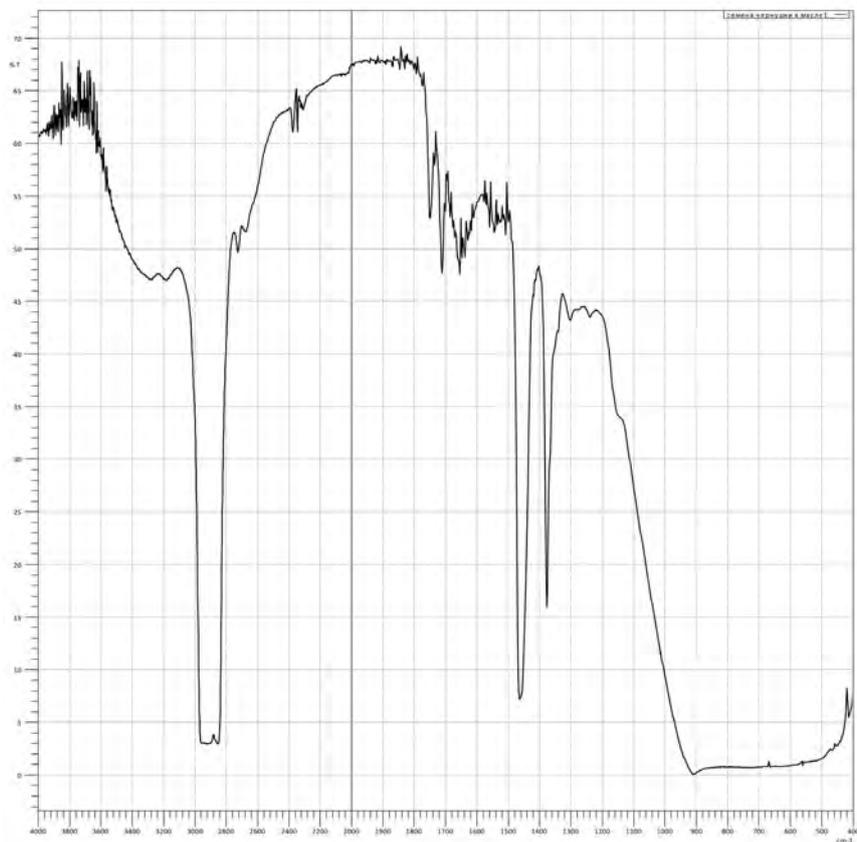


РИС. 2. ИК-спектры семян чернушки посевной

Таблица

**ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИЕ ПОЛОСЫ ТИМОХИНОНА, ПРОЯВИВШИЕСЯ
В СПЕКТРАХ ИСПЫТУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ**

Образец	Полосы поглощения в характеристической области, см ⁻¹
СО тимохинона*	1130 (оч. сл.), 1238 (сл.), 1377 (ср.), 1464–1460 (ср., набор полос), 1661 (ср.), 2852–2953 (с., набор полос)
Сертифицированный коммерческий образец масла черного тмина	1460 (ср.), 2900–3000 (с., набор полос)
Сверхкритический углекислотный экстракт чернушки посевной	1240 (сл.), 1377 (сл.), 1466–1458 (ср., набор полос), 2855–2955 (с., набор полос)
Семена чернушки посевной (после измельчения в нуйоле)	1240 (сл.), 1377 (ср.), 1462–1456 (с., набор полос), 1661 (ср.), 2800–3000 (с., набор полос)

* Приведен для сравнения

ческих частот позволило выделить полосы поглощения тимохинона, которые отчетливо проявились на спектрах испытуемых образцов (см. табл.).

Из представленных в таблице данных видно, что наибольшее количество полос тимохинона, проявившихся в характеристической области ИК-спектров, наблюдается для сверхкритического углекислотного экстракта чернушки посевной и ее семян, измельченных в нуйоле. В этой связи представляется целесообразным предложить два способа пробоподготовки перед регистрацией ИК-спектров семян чернушки посевной: сверхкритическую углекислотную экстракцию или измельчение семян сырья с нуйолом. Последний вариант пробоподготовки является более простым, быстрым, дешевым, не требует значительных трудозатрат и специального оборудования и может быть рекомендован для рутинного контроля качества сырья. Более того, данный вариант пробоподготовки наравне со сверхкритической флюидной экстракцией позволяет обеспечить регистрацию наибольшего количества характеристических полос

поглощения тимохинона, что гарантирует уверенную его идентификацию на фоне сложной матрицы.

ВЫВОДЫ

Изучена возможность применения метода ИК-Фурье спектроскопии в анализе семян чернушки посевной, масла черного тмина и сверхкритического углекислотного экстракта. Проведенные исследования показали, что метод ИК-Фурье спектроскопии может быть использован и рекомендован для подтверждения качества семян чернушки посевной и фармацевтических продуктов на их основе по наличию тимохинона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений: учебное пособие* / А.В. Васильев, Е.В. Гриненко, А.О. Щукин, Т.Г. Федулина. – СПб.: СПбГЛТА. – 2007. – 54 с.

2. Сапон Е.С. Применение ИК-Фурье спектроскопии для количественного анализа в фармацевтической промышленности / Е.С. Сапон, В.Г. Лугин // Вестник фармации. – 2017. – №1(75). – С. 82–92.
3. Тарасевич Б.Н. Основы ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье. Подготовка проб в ИК-спектроскопии [Текст]: учебн. пособие для вузов / Б.Н. Тарасевич. МГУ. – Москва. – 2012. – 22 с.
4. Данилова А.А. Сравнение методов ИК-спектроскопии и газовой масс-спектрометрии для установления основного компонента эфирных масел / А.А. Данилова, Е.С. Соловьева // Химические проблемы современности – 2020: Сборник материалов IV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Донецк, 19–21 мая 2020 года / Редколлегия: А.В. Белый (отв. ред.) [и др.]. – Донецк: Донецкий национальный университет, 2020. – С. 151–155.
5. Изучение возможности применения ИК-спектроскопии для идентификации сорта плодов облепихи крушиновидной (*Hipporhaes rhamnoides* L.) / О.В. Тринеева, М.А. Рудая, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин // Химия растительного сырья. – 2019. – №1. – С. 301–308.
6. Лекарственные препараты на основе плюща: ИК-Фурье-спектроскопический анализ / Л.А. Яковичин, П.И. Бажан, В.Д. Ратников, В.И. Гришковец // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология. Химия. – 2019. – №3. – Т. 5(71). – С. 259–267.
7. Применение ИК-спектроскопии в анализе лекарственного растительного сырья / О.В. Тринеева, М.А. Рудая, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №4. – С. 187–194.
8. Экспресс-оценка содержания основных жирных кислот в масле семян рапса с помощью ИК-спектрометрии / С.Г. Ефименко, С.К. Ефименко, Л.А. Кучеренко, Я.А. Нагалевская // Масличные культуры. Научно-технический бюллетень Всероссийского научно-исследовательского института масличных культур. – 2015. – №4(164). – С. 35–40.
9. Nivetha K. GC-MS and FT-IR Analysis of *Nigella sativa* L. Seeds / K. Nivetha and G. Prasanna // Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. – 2016. – №3(6). – P. 45–54.
10. Рудь Н.К. Основные результаты фитохимического и фармакологического исследования чернушки посевной / Н.К. Рудь, А.М. Сампиев, Н.А. Давитавян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – №25(168). – С. 207–212.
11. Рудь Н.К. Разработка технологии получения сверхкритического углекислотного экстракта из семян чернушки посевной / Н.К. Рудь, А.М. Сампиев // Научное обозрение. – 2015. – №5. – С. 66–73.
12. Kanter M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L. and *Urticadioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats / M. Kanter, O. Coskun, M. Budancamanak // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – №11(42). – P. 6684–6688.
13. Тимохинон как потенциальный нейропротектор при острых и хронических формах церебральной патологии / Н.К. Исаев, Н.С. Четвериков, Е.В. Стельмашук [и др.] // Биохимия. – 2020. – Т. 85, вып. 2. – С. 197–207.
14. Structural Characterization, Antimicrobial Activity, and In Vitro Cytotoxicity Effect of Black Seed Oil / Sewara J. Mohammed, Hassan H.H. Amin, Shujahadeen B. Aziz, Aram M. Sha [et. al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2019, Article ID 6515671, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2019/6515671>.
15. Денисов М.С. Анतिकоронавирусная активность тритерпеноидов / М.С. Денисов,

- Ю.А. Белоглазова // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2020, 3(2), e00127 (DOI: 10.18097/bmcrm00127).
16. Bouchentouf S. Identification of Compounds from *Nigella Sativa* as New Potential Inhibitors of 2019 Novel Coronasvirus (Covid-19): Molecular Docking Study / S. Bouchentouf, N. Missoum // *Preprints 2020*, 2020040079 (doi: 10.20944/preprints202004.0079.v1).
17. Ghosheh O.A. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed *Nigella Sativa* L. / O.A. Ghosheh, A.A. Houdi, P.A. Crooks // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1999. – V. 19. – №5. – P. 757–762.
18. Hadad G.M. High performance liquid chromatography quantification of principal antioxidants in black seed (*Nigella Sativa* L.) phytopharmaceuticals / G.M. Hadad, R.A. Salam, P.M. Soliman, M.K. Mesbah // *J. AOAC.* – 2012. – V. 95. – №4. – P.1043–1047.
19. Yehualashet Belete. HPTLC assay of thymoquinone in black seed and black seed oil (*Nigella Sativa* Linn) and identification of thymoquinone conversion with Uv-Vis / Yehualashet Belete, Ermias Dagne // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* – 2014. – №4(4). – P. 1–5.

APPLICATION OF FTIR SPECTROSCOPY FOR AUTHENTICATION OF SEEDS *NIGELLA SATIVA*

N.A. Davitavyan¹, E.B. Nikiforova¹, A.V. Nikulin², S. Lazar²

¹ *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

² *Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia*

The paper demonstrates the possibility of using the method of FTIR spectroscopy for the purpose of establishing the authenticity of the seeds of nigella sowing and the pharmaceutical products obtained from them. In this case, it is most expedient to identify plant objects of nigella sowing by the presence of thymoquinone, which is one of the main active substances and, to a large extent, determines its pharmacotherapeutic potential. The proposed FTIR spectroscopic method can be used to assess the quality of nigella seeds, black cummin oil and supercritical carbon dioxide extract.

Keywords: FTIR spectroscopy, thymoquinone, black cummin seeds sown, black cummin oil, supercritical carbon dioxide extract

УДК 615.074, 615.32

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.11.80.005>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ И ВИДОВ СЫРЬЯ *APIUM GRAVEOLENS L.* КАК СРЕДСТВА ДИЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

И.И. Тернинко, доктор фарм. наук, доцент, начальник Испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств), профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ), г. Санкт-Петербург, inna.terninko@pharminnotech.com

Ю.Э. Генералова, химик-аналитик Испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ), г. Санкт-Петербург, generalova.yuliya@pharminnotech.com

Е.С. Сурбеева, студент 5-го курса 360-й группы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ), г. Санкт-Петербург, bazanova.elizaveta@pharminnotech.com

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой был проведен сравнительный анализ элементного состава различных ботанических форм и сортов сельдерея пахучего (*Apium graveolens L.*) – пищевой культуры, которая применяется в диетическом и функциональном питании при коррекции избыточной массы тела. Показано, что различные морфологические части растения накапливают разные элементы в максимальном количестве. Для листьев отмечается превалирующее относительно других ботанических форм сельдерея содержание кальция и рубидия, накопление натрия и стронция максимально в черешках. В корнеплоде сельдерея наблюдается высокое содержание калия и цинка. Наибольшим количеством макро- и микроэлементов отличаются листья сельдерея (конкретно сорт «Нежный»), что делает их объектом выбора в диетическом питании и в качестве источника получения биологически активных добавок для коррекции лишнего веса.

Мажоритарными макро- и микроэлементами являются магний, железо, кальций и цинк, метаболизм и действие которых, согласно литературным данным, играют важную роль при коррекции ожирения.

Ключевые слова: сельдерей пахучий, минеральный состав, атомно-эмиссионная спектроскопия, ожирение, функциональное питание

В настоящее время ожирение и избыточная масса тела являются прогрессирующей патологией, а также фактором риска развития ряда хронических заболеваний. Например, инсулинорезистентность, возникающая при ожирении, приводит к возникновению сахарного диабета второго типа, а повышенный уровень липидов и глюкозы в плазме крови – к сердечно-сосудистым заболеваниям и увеличению риска сердечно-сосудистых событий. Согласно литературным данным [1,2], при ожирении достаточно часто наблюдается

дефицит некоторых макро- и микроэлементов, например магния и железа. В первую очередь это объясняется наличием хронического воспалительного процесса жировой ткани. Установлено, что данный патологический процесс сопровождается нарушением абсорбции железа [3], что может привести к уменьшению уровня гемоглобина в плазме крови. Недостаток магния является фактором риска таких осложнений, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и остеопороз [4]. Таким образом, дополнительный прием железа и магния может быть рекомендован при комплексном лечении ожирения.

Данные литературы показали, что определенные микронутриенты, например кальций и цинк, способствуют снижению избыточной массы тела и лечению ожирения [5,6]. Согласно исследованиям, кальций, действуя через кальциевые сигнальные пути, способствует увеличению расхода энергии путем усиления метаболизма и дифференцировки адипоцитов, а также уменьшению аппетита, тем самым способствуя снижению избыточной массы тела [5]. Установлено, что цинк увеличивает биогенез и расход энергии бурого жира, а также снижает инсулинорезистентность [6]. Кроме того, доказано, что дефицит цинка является фактором риска развития ожирения и сахарного диабета 2 типа [7]. Способность уменьшать инсулинорезистентность также установлена для хрома [8] и обусловлена повышением чувствительности инсулиновых рецепторов. Помимо этого, положительная роль в профилактике и терапии избыточной массы тела отмечена для калия [9] и селена [10].

Изучение элементного профиля лекарственных растений является обязательным этапом фитохимического скрининга, т. к. минералы в составе комплексов с биологически активными веществами (БАВ) могут влиять на проявление и степень выраженности фармакологического эффекта растительных пре-

паратов. Учитывая участие макро- и микроэлементов в профилактике ожирения, актуальным является изучение минерального состава растений, которые позиционируются в качестве источников средств для лечебного и диетического питания.

Сельдерей пахучий (*Apium graveolens* L.) – пищевое двулетнее травянистое растение семейства *Apiaceae*, которое существует в 3-х ботанических формах – корневой, черешковой и листовой – и отличается разнообразием сельскохозяйственных сортов. Так, по данным государственного реестра селекционных достижений, допущенных к использованию [11], в России по состоянию на 26 февраля 2020 года зарегистрировано 65 официальных сортов сельдерея, из которых 31 сорт корневого, 34 – черешкового и листового. Химический состав сельдерея весьма разнообразен и включает моно- и полисахариды, аминокислоты, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, производные кумарина, эфирные масла, органические и жирные кислоты [12]. Согласно литературным данным [13], сельдерей уменьшает уровень глюкозы и липидов (триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПВП) в крови, понижает артериальное давление и вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий. Таким образом, можно предположить, что сельдерей является потенциальным источником различных БАВ, способствующих профилактике ожирения и снижению избыточной массы тела, и, как следствие, изучение минерального профиля является важным этапом комплексного фитохимического исследования данного растения.

Целью работы было изучить макро- и микроэлементный состав различных ботанических форм сырья (корнеплода, черешков и листьев) сельдерея пахучего, в том числе сравнить разные сорта сельдерея листового и определить элементы максимального накопления. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- Подобрать условия пробоподготовки для выделения макро- и микроэлементов из ЛРС;
- Провести собственно анализ методом атомно-эмиссионной спектрометрии, обработать и интерпретировать полученные результаты;
- Провести систематизацию и сравнительный анализ полученных данных и выбрать элементы максимального накопления в различных ботанических формах сельдерея;
- Провести сравнение минерального состава различных сортов листового сельдерея и выбрать сорт, который отличается максимальным накоплением целевых элементов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали корнеплоды (ботанический сорт «Олимп»), черешки (ботанический сорт «Малахит») и листья (ботанические сорта «Нежный», «Захар», «Паскаль» и «Бодрый») сельдерея пахучего. Листья заготавливали на приусадебном участке в Ленинградской области (пос. Лемболово) в августе-сентябре 2020 года, корнеплоды и стебли приобретали в продуктовых супермаркетах г. Санкт-Петербурга (согласно информации на упаковке, страна происхождения – Россия, период заготовки – сентябрь 2020 года). Свежее сырье высушивали методом естественной воздушно-теневого сушки с соблюдением правил сушки эфиромасличного сырья (толстый слой сырья, частое переворачивание) до остаточной влажности не более 15%.

Определение минерального состава сырья проводили методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе АЭС-ИСП Optima 8000 (Perkin Elmer, США), управляемого программным обеспечением WinLab 32. Анализ проводили на базе ЦКП «Аналитический центр» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Пробоподготовка. Около 0,4 г (точная навеска) высушенного измельченного (3–5 мм) сырья помещали в тефлоновые реакторы, добавляли 5 мл азотной кислоты (Nitric acid Puriss. r.a., 65%, Honeywell Fluka, Germany) и 3 мл раствора перекиси водорода 30% (партия 11/D 2, ООО «Нева Реактив»), аккуратно перемешивали, оставляли на 10 минут для удаления паров. Проводили разложение проб с использованием микроволновой системы BERGHOF SpeedWave Entry Two. После охлаждения полученные растворы количественно переносили в полимерные мерные колбы вместимостью 50 мл и доводили до метки водой деионизированной (с электропроводностью менее $0,5 \text{ См} \cdot \text{см}^{-1}$). Полученные пробы использовали для качественного и количественного определения элементов.

В качестве стандартного образца (СО) использовали Multi-Element Calibration Standard 3 (Perkin Elmer, США), с концентрацией всех ионов (Ag, Al, As, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, Ga, In, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Rb, Se, Sr, Tl, Zn, U, V), равной 10 мкг/мл (Perkin Elmer, США), из которого готовили градуировочные растворы (конц. = 0,1; 0,5; 1,0 мг/л) и по ним строили градуировочные зависимости.

В качестве растворителя (*blank*) использовали 5 мл азотной кислоты и 3 мл раствора перекиси водорода 30%, которые помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки водой деионизированной (с электропроводностью менее $0,5 \text{ См} \cdot \text{см}^{-1}$).

Настройки прибора приведены в табл. 1.

Последовательно анализировали растворитель и испытуемые растворы (5 растворов). Содержание элементов в образце (X, мг/кг) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C_x \cdot V_k \cdot w}{a} \times 1000,$$

где C_x – концентрация аналита по градуировочной прямой, мг/л; V_k – объем мерной

Таблица 1

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА – РАБОЧИЕ НАСТРОЙКИ ПРИБОРА

Время интегрирования	1–2 сек
Число повторов интегрирования	3
Скорость потока плазмообразующего газа	10 л/мин
Скорость потока дополнительного газа	0,2 л/мин
Скорость потока газа для распыления пробы	0,7 л/мин
Мощность плазмы	1300 Вт
Положение обзора эмиссии	аксиальный
Скорость подачи образца	1,5 мл/мин

колбы, мл; *a* – масса навески, г; 1000 – перевод г в кг; *W* – коэффициент разведения для макроэлементов (кальция, магния, натрия, калия) = V_{mk}/Va .

Полученные данные обрабатывали методом математической статистики в соответствии с рекомендациями ГФРФОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [14]. Достоверность результатов оценивали по значению RSD (критерий приемлемости RSD – 2%, для микроконцентраций элементов допустимое значение RSD – 30%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования в различных видах сырья *Arium graveolens* L. было обнаружено 12 макро- и микроэлементов. Результаты приведены в табл. 2–3.

Полученные данные по изучению минерального профиля в сравнительном аспекте по разным ботаническим формам сельдерея представлены на диаграммах (рис. 1 и 2).

Тяжелые металлы и мышьяк в анализируемых объектах идентифицированы не были (их содержание ниже ПКО используемым методом).

Как видно из данных табл. 2 и рис. 1–2, разные ботанические формы сельдерея накапливают различные элементы. Так, из макроэлементов содержание кальция превалирует в листьях, что можно пояснить накоплением его в виде оксалата кальция, причем максимальная концентрация наблюдается в сорте «Нежный» (около 27 г/кг). Накопление магния максимально в хлорофиллоносных частях – черешках и листьях сельдерея (от 2,5 до 3 г/кг). Наибольшее содержание калия характерно для листьев сорта «Бодрый» и корнеплодов растения.

Мажоритарными микроэлементами сельдерея являются железо, алюминий, цинк и стронций, накопление которых отличается в разных ботанических формах и сортах растения. Содержание железа максимально в сельдерее черешковом (около 180 мг/кг), а также в листьях сортов «Нежный» и «Паскаль» (около 160 мг/кг). Наибольшее накопление цинка наблюдается в листьях сорта «Нежный» (около 65 мг/кг) и корнеплоде (около 50 мг/кг) сельдерея. В принципе, для листьев можно отметить большее накопление всех микроэлементов (кроме меди, которая значительно превалирует в корнеплодах) в сравнении с другими морфологическими частями. Также необходимо отметить накопление рубидия (65 мг/кг) в листьях сельдерея сорта «Бодрый» и позиционировать данный сорт как источник БАД неврологического профиля ввиду сочетанного действия рубидия и магния при повышенной нервной возбудимости.

Таким образом, наибольшим накоплением целевых элементов – кальция, цинка, магния, железа, которые участвуют в механизме профилактического действия БАВ растений при избыточном весе, характеризуется сельдерей листовой сорта «Нежный», что делает его объектом выбора в диетическом питании

Таблица 2

**МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СЫРЬЯ
СЕЛЬДЕРЕЯ ПАХУЧЕГО**

Группа элементов	Элемент	Содержание элементов, мг/кг (n=5)		
		С. листовой (сорт «Нежный») $x_{cp} \pm \Delta x_i$	С. черешковый $x_{cp} \pm \Delta x_i$	С. корневой $x_{cp} \pm \Delta x_i$
Макро-элементы	Ca	$(27 \pm 4) \times 103$	$(11,2 \pm 1,1) \times 103$	$(8,3 \pm 0,2) \times 103$
	K	$(13,7 \pm 0,5) \times 103$	$(18,6 \pm 0,6) \times 103$	$(30,5 \pm 1,1) \times 103$
	Mg	$(2,8 \pm 0,3) \times 103$	$(2,9 \pm 0,3) \times 103$	1381 ± 18
	Na	$(6,9 \pm 0,3) \times 103$	$(51 \pm 5) \times 103$	$(3,1 \pm 0,1) \times 103$
Микро-элементы	Fe	160 ± 20	178 ± 16	101 ± 24
	<i>Cd</i>	–	–	–
	Co	$0,045 \pm 0,015$	$0,11 \pm 0,03$	$0,199 \pm 0,015$
	Cr	–	–	–
	Cu	$7,2 \pm 1,3$	$6,9 \pm 1,3$	$16,4 \pm 1,7$
	Al	225 ± 16	241 ± 21	62 ± 21
	As	–	–	–
	Ba	62 ± 4	$3,7 \pm 0,6$	$4,9 \pm 1,5$
	Mn	46 ± 6	$28,2 \pm 1,0$	$22,4 \pm 1,2$
	Bi	–	–	–
	Ni	–	–	–
	<i>Pb</i>	–	–	–
	<i>Hg</i>	–	–	–
	Rb	$18,1 \pm 0,3$	26 ± 4	$11,5 \pm 0,4$
	Se	–	–	–
	Sr	75 ± 4	$43,2 \pm 1,7$	$23,9 \pm 0,4$
	Zn	65 ± 4	$26,4 \pm 0,6$	55 ± 2

Примечание: «–» – содержание элемента ниже его ПКД данным методом; курсивом выделены контролируемые элементы с соответствии с ГФ РФ ОФС.1.5.3.0009.15

Таблица 3

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ СЕЛЬДЕРЕЯ ПАХУЧЕГО ЛИСТОВОГО

Группа элементов	Элемент	Содержание элементов, мг/кг, (n=5)		
		Сорт «Захар» $x_{cp} \pm \Delta x_i$	Сорт «Паскаль» $x_{cp} \pm \Delta x_i$	Сорт «Бодрый» $x_{cp} \pm \Delta x_i$
Макроэлементы	Ca	$(15,5 \pm 0,5) \times 103$	$(15,8 \pm 0,1) \times 103$	$(15,5 \pm 1,1) \times 103$
	K	$(29 \pm 3) \times 103$	$(29,2 \pm 0,3) \times 103$	$(37 \pm 8) \times 103$
	Mg	$(27,1 \pm 0,5) \times 103$	$(2,6 \pm 0,2) \times 103$	$(2,5 \pm 0,3) \times 103$
	Na	$(5,2 \pm 0,4) \times 103$	$(6,1 \pm 0,6) \times 103$	$(5,4 \pm 0,5) \times 103$
Микроэлементы	Fe	127 ± 10	158 ± 12	112 ± 11
	<i>Cd</i>	–	–	–
	Co	$0,055 \pm 0,012$	$0,06 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,04$
	Cr	–	–	–
	Cu	$2,61 \pm 0,01$	$2,35 \pm 0,30$	$2,7 \pm 0,3$
	Al	205 ± 6	263 ± 14	154 ± 5
	As	–	–	–
	Ba	$18,0 \pm 0,7$	$14,1 \pm 1,3$	$12,35 \pm 0,15$
	Mn	$32,8 \pm 0,5$	28 ± 4	$26,6 \pm 1,4$
	Bi	–	–	–
	Ni	–	–	–
	<i>Pb</i>	–	–	–
	<i>Hg</i>	–	–	–
	Rb	$42,3 \pm 1,6$	54 ± 3	65 ± 12
	Se	–	–	–
	Sr	13 ± 2	13 ± 3	$31,5 \pm 0,2$
	Zn	$24,26 \pm 0,10$	$23,0 \pm 1,6$	$24,7 \pm 1,1$

Примечание: «–» – содержание элемента ниже его ПКО данным методом; курсивом выделены контролируемые элементы в соответствии с ГФ РФ ОФС.1.5.3.0009.15

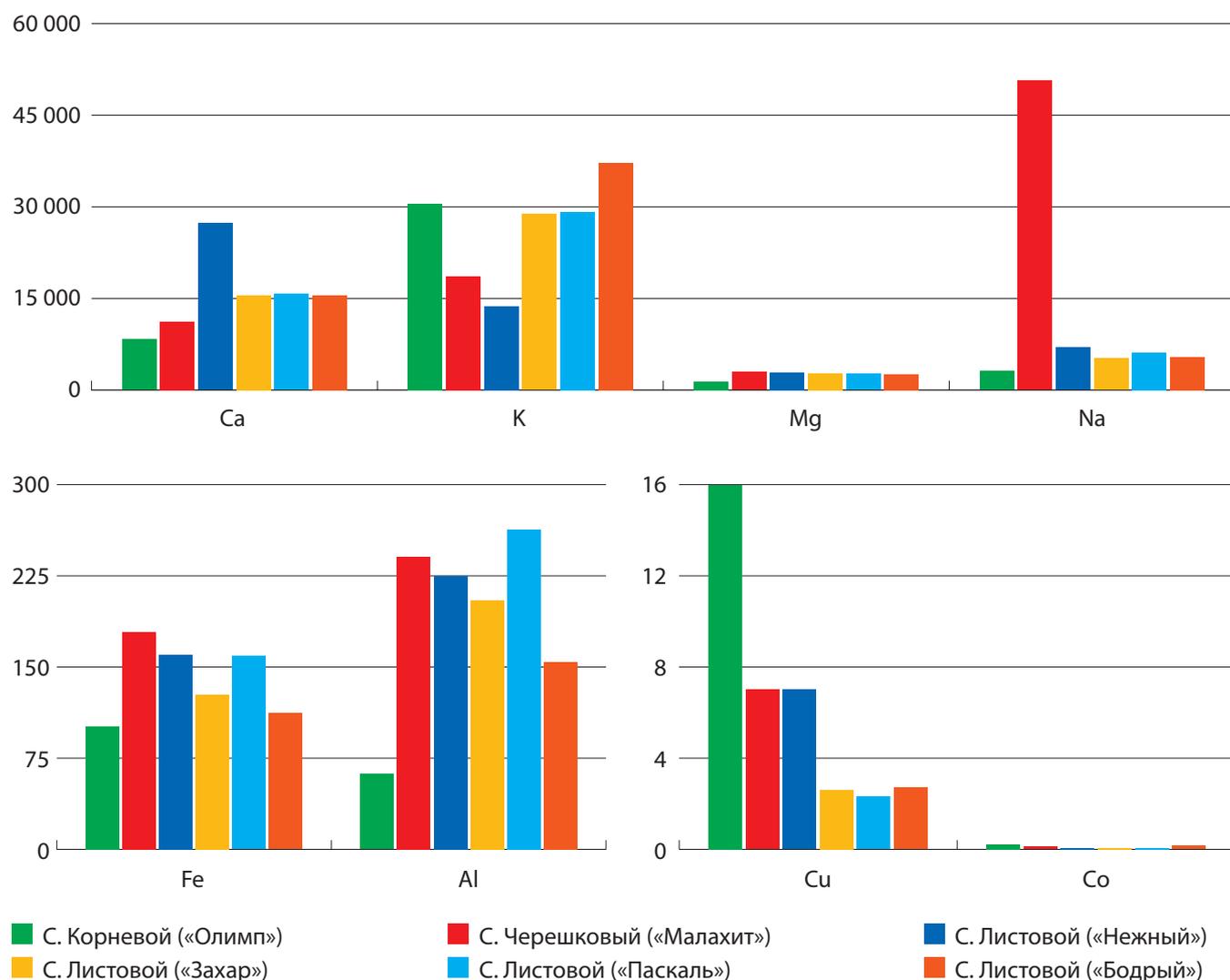


РИС. 1. Макроэлементный профиль сельдерея пахучего (мг/кг)

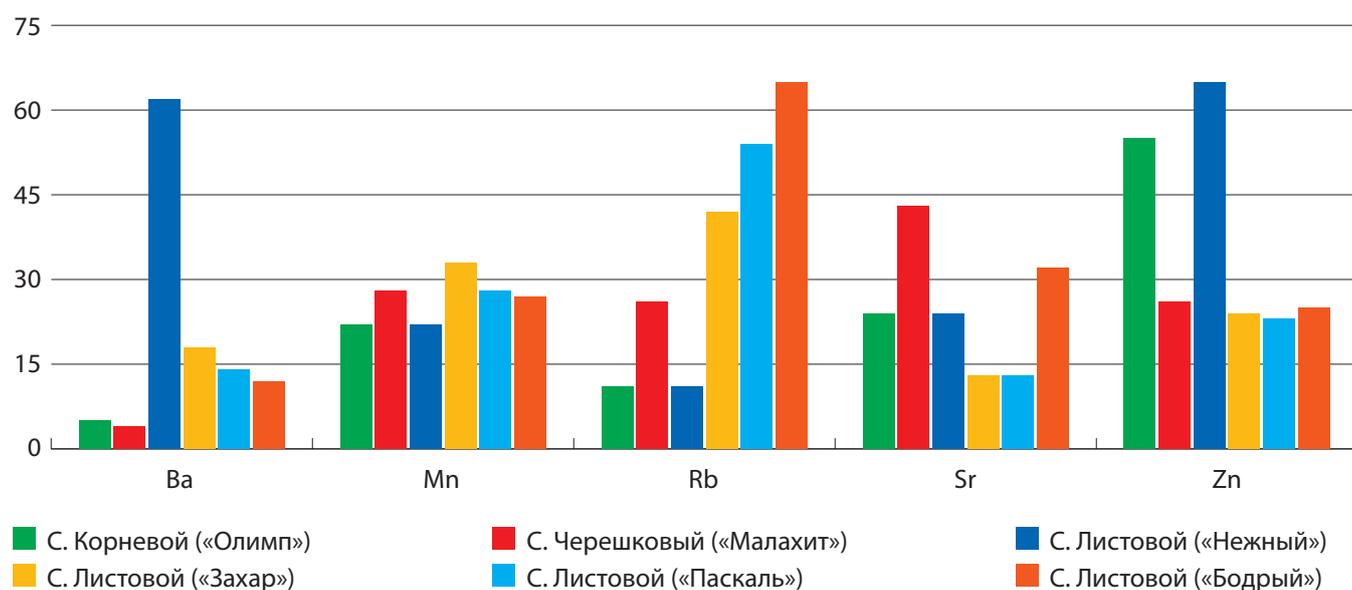


РИС. 2. Микроэлементный профиль сельдерея пахучего (мг/кг)

и в качестве источника получения биологически активных добавок для коррекции лишнего веса. Помимо этого, значительное содержание кальция в данном сорте растения (около 25 г/кг) позволяет отнести его к биологическим индикаторам кальциево-стронциевых почв.

ВЫВОДЫ

1. Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой изучен минеральный состав различных видов сырья (корнеплодов, листьев и стеблей) сельдерея пахучего, а также в сравнительном аспекте рассмотрены разные сорта сельдерея листового. Показано, что различные морфологические части растения накапливают разные элементы в максимальном количестве. Наибольшим количеством микроэлементов отличаются листья сельдерея.

2. Установлено, что наибольшее количество целевых (магний, железо, кальций, цинк) элементов, показанных в диетическом питании при избыточной массе тела, накапливают листья сельдерея сорта «Нежный».

3. Таким образом, исходя из оценки элементного профиля сельдерея пахучего, можно предположить положительное влияние применения данного растения в рамках комплексной терапии ожирения. Разработка и стандартизация лекарственных препаратов и БАДов на основе сельдерея пахучего являются перспективным и актуальным направлением в рамках профилактики и лечения избыточной массой тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Forrest H.N. *Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease // Nutrition Reviews*. 2010. – Vol. 68. – №6. – P. 333–340. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00293.x.
2. Dao M.C., Meydani S.N. *Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin // Adv. Nutr.* 2013. – Vol. 4. – №6. – P. 602–617. doi: 10.3945/an.113.004424.
3. Aigner E., Feldman A., Datz C. *Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency // Nutrients*. 2014. – Vol. 6. – №9. – P. 3587–3600. doi: 10.3390/nu6093587.
4. Chen Y., Michalak M., Agellon L.B. *Importance of Nutrients and Nutrient Metabolism on Human Health // Yale J. Biol. Med.* 2018. – Vol. 91 – №2. – P. 95–103. doi: 10.1016/S1002-0160(13)60077-6.
5. Song Z., Wang Y., Zhang F., Yao F., Sun C. *Calcium Signaling Pathways: Key Pathways in the Regulation of Obesity // Int.J. Mol. Sci.* 2019. – Vol. 20. – №11. – P. 2768. doi:10.3390/ijms20112768.
6. Fukunaka A., Fukada T., Bhin J., Suzuki L., Tsuzuki T., Takamine Y., Bin B.H., Yoshihara T., Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Miyatsuka T., Takamiya S., Sasaki T., Inagaki T., Kitamura T., Kajimura S., Watada H., Fujitani Y. *Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- β expression // PLoS Genet.* 2017. – Vol. 13. – №8. doi: 10.1371/journal.pgen.1006950.
7. Fukunaka A., Fujitani Y. *Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity // Int.J. Mol. Sci.* 2018. – Vol. 19. – №2. – P. 476. doi:10.3390/ijms19020476.
8. Hua Y., Clark S., Ren J., Sreejayan N. *Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance // J. Nutr. Biochem.* 2012. – Vol. – №4. – P. 313–319. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.11.001.
9. Cai X., Li X., Fan W., Yu W., Wang S., Li Z., Scott E.M., Li X. *Potassium and Obesity/Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence // Nutrients*. 2016. – Vol. 8. – №4. – P. 183. doi: 10.3390/nu8040183.
10. Heffernan S.M., Horner K., De Vito G., Conway G.E. *The Role of Mineral and Trace*

- Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review // Nutrients. 2019. – Vol. 11. – №3. – P. 696.*
11. Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию. Том 1. https://gossortrf.ru/wp-content/uploads/2020/03/FIN_reestr_dop_12_03_2020.pdf, свободный. Дата обращения: 27.04.2021.
 12. Al-Asmari A.K., Athar M.T., Kadasah S.G. An Updated Phytopharmacological Review on Medicinal Plant of Arab Region: *Apium graveolens* Linn. // *Pharmacogn Rev.* – 2017. – Vol. 11. – №21. – P. 13–18. doi:10.4103/phrev.phrev_35_16.
 13. Cho B.O., Choi J., Kang H.J., Che D.N., Shin J.Y., Kim J.S., Kim S.J., Jang S.I. Anti-obesity effects of a mixed extract containing *Platycodon grandiflorum*, *Apium graveolens* and green tea in high-fat-diet-induced obese mice // *Exp. Ther. Med.* 2020. – Vol. 19. – №4. – P. 2783–2791. doi: 10.3892/etm.2020.8493.
 14. ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов эксперимента. <https://pharmacopoeia.ru/ofc-1-1-0013-15-statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta/>, свободный. Дата обращения: 29.04.2021.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MINERAL COMPOSITION OF DIFFERENT VARIETIES AND TYPES OF RAW MATERIALS *APIUM GRAVEOLENS* L. AS A DIETARY FOOD

I.I. Terninko, Yu.E. Generalova, E.S. Surbeeva

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

*The method of optical emission spectrometry with inductive-chemical plasma was used for a comparative analysis of the compositional elements in different botanical forms and varieties of celery (*Apium graveolens* L.) - a food culture, which uses as dietary and functional food for correcting excess body weight. It was shown that different morphological parts of a plant accumulate different concentration of elements. In the leaves, the content of calcium and rubidium is more, than in other forms of celery. The accumulation of sodium and strontium is maximum in the stems. Celery root has a high potassium and zinc content. Celery leaves are distinguished by the greatest amount of macro- and microelements (specifically, the "Nezhnyj" variety), which makes them an object of choice in dietary nutrition and as a source of biologically active additives for correcting excess weight. The major macro- and microelements are magnesium, iron, calcium and zinc, the metabolism and action of which, according to the literature, play an important role in the correction of obesity.*

Keywords: *Apium graveolens*, mineral compound, optical emission spectrometry, obesity, functional nutrition

УДК 615.453.64

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.11.80.005>

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕЗИНОК ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ HEALTH IN GUM® С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ХЕККЕЛЯ И КАВАКИТА

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

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

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

А.А. Иванов, инженер первой категории, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.В. Буева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Математическое моделирование прессования таблеточных смесей является ценным инструментом исследований процессов, происходящих во время данного этапа, и позволяет провести оптимизацию технологии, скорректировать состав ВВ в готовой лекарственной форме. Копроецессные ВВ для прямого прессования резинок жевательных лекарственных – относительно новая, перспективная группа вспомогательных веществ, позволяющая упростить процедуру получения этой лекарственной формы. Изучение Health in Gum® представляет собой необходимый этап для разработки рецептуры готовой лекарственной формы, поскольку данное ВВ составляет основной компонентный состав резинок жевательных лекарственных. В статье описано изучение процессов, происходящих во время прессования основы РЖЛ Health in Gum®, методом математического моделирования. Во время исследования использовали математические модели Хеккеля и Кавакита. Определено наиболее оптимальное усилие прессования и точка перехода к деформации частиц таблеточной массы.

Изучено давление прессования, при котором происходит основное перераспределение частиц, и сделаны выводы о необходимости дополнительного введения вспомогательных веществ и применении других моделей, учитывающих эластичную деформацию Health in Gum®.

Ключевые слова: резинки жевательные лекарственные, прессование, математическое моделирование, модель Хеккеля, уравнение Кавакита, Health in Gum® Cafosa®

Резинка жевательная лекарственная (РЖЛ) – твердая дозированная лекарственная форма (ЛФ), содержащая основу жевательной резинки (гуммиоснову) с фармацевтической субстанцией (ФС) и предназначенная для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия [1,5]. Метод прямого прессования – наиболее рентабельный и технологически приемлемый для фармацевтических целей способ приготовления

РЖЛ [2]. Данная технология использует стандартное оборудование для таблетирования, для нее применяют специально разработанные основы для жевательных резинок в форме сыпучих порошкообразных вспомогательных веществ (ВВ). Одной из наиболее распространенных марок смесей для прямого прессования является *Health in Gum*[®], которая обладает свойствами сыпучести, уплотняемости, содержит эластомерные компоненты и основные ВВ для создания РЖЛ. Данная смесь, разработанная компанией *Cafosa Gum SAU*[®], представляет собой копроцессную (совместно обработанную) смесь, которую можно использовать в готовом виде, добавляя ФС, или в смеси с дополнительным количеством ВВ для придания ЛФ необходимых характеристик [4]. При прессовании *Health in Gum*[®] или смесей с данной основой получают РЖЛ, которые по внешнему виду аналогичны таблеткам для перорального применения. Они обладают более высокой твердостью и рассыпчатостью, чем резинки жевательные лекарственные, изготовленные традиционным способом с помощью плавления-экструзии. *Health in Gum*[®] доступны в трех разновидностях: *HiG PWD-01*, *HiG PWD-03* и *HiG PWD-04*, которые содержат 25, 35 и 30% эластомерной основы соответственно.

В литературе описано несколько различных концепций описания прессования порошковых материалов, наиболее распространенной считается представление прессования как процесса, происходящего в несколько последовательных и частично пересекающихся стадий. Каждый этап описывает физико-химическое состояние порошкового материала при определенном давлении прессования и связан с одним или несколькими доминирующими механизмами сжатия. Кроме того, в литературе рассматриваются различные интерпретации данной концепции как с точки зрения количества стадий технологического этапа прессования, так и с точки зрения того, какие физические процессы доминируют

на каждой стадии. Используемое в данной статье моделирование стадии прессования основано на четырехступенчатой модели, включающей начальную перегруппировку частиц, их фрагментацию, пластическую деформацию и, наконец, упругую деформацию брикета или таблетки. Первоначально при низких давлениях сжатия частицы сближаются, и пористость и объем порошкового слоя уменьшаются. При определенном приложенном давлении они достигают максимально компактной структуры, и любая их дальнейшая перегруппировка становится невозможной. Следовательно, следующее уменьшение объема связано с изменением размеров самих частиц. Данные изменения могут происходить как временно в результате упругой деформации, так и постоянно в результате пластической деформации. Размер частиц также может измениться в результате их хрупкого разрушения (фрагментация). Впоследствии частицы претерпевают вторичную перегруппировку с последующей пластической и (или) упругой деформацией.

Предприняты многочисленные попытки разработать – на основе физического понимания процесса сжатия порошка – математическую модель прессования, из которой могут быть получены параметры сжатия, отражающие фактические свойства материала. Доминирующий подход заключается в том, чтобы принять во внимание весь слой порошкообразного материала или таблетку во время моделирования (так называемые глобальные модели), связывая либо пористость порошка, либо объем порошка с приложенным давлением. Однако в области фармацевтических технологий наиболее часто используются глобальные модели Хеккеля и Кавакита. Причиной этого может быть их довольно простая математическая форма, а также тот факт, что существенная часть других моделей построена на основе полученной от них информации. Кроме того, представленные модели

считаются достоверными с точки зрения физического значения параметров сжатия [3,6].

Цель данного исследования заключается в исследовании особенностей параметров прессуемости гуммиосновы *Health in Gum*[®] (*Cafosa*[®]) и физических процессов, происходящих во время таблетирования, с применением математических моделей Кавакита и Хеккеля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые материалы: *Health in Gum*[®], *Cafosa*[®] (Испания).

Используемое оборудование: пикнометр, анализатор насыпной плотности (*ERWEKA SVM 221*), ручной гидравлический пресс ПРГ-50, тестер механической прочности *TBF 1000*, *Copley Scientific*[®].

Методика: Истинную плотность определяют с помощью пикнометра, насыпную плотность до и после уплотнения – с помощью анализатора насыпной плотности, согласно ОФС.1.4.2.0016.15 ГФ XIV.

Прессование основы для получения РЖЛ осуществляли на ручном гидравлическом прессе ПРГ-50. При прессовании соблюдали стандартность условий: одинаковую скорость, стандартное время удержания максимального усилия прессования (20 с), измерение характеристик таблеток проводили через 15 минут после прессования. К измеряемым характеристикам получаемых таблеток относятся следующие: высота и масса таблетки, прочность на раздавливание, плотность брикета, пористость (ϵ), степень уменьшения объема (C).

На основании полученных данных строили графики зависимости в соответствии с уравнениями Хеккеля и Кавакита.

Уравнение Хеккеля является одним из наиболее распространенных уравнений, описывающих механизм уменьшения объема при уплотнении. Математическая модель основана на допущении, что сжатие порошка

следует кинетике первого порядка и поры между частицами выступают в качестве реагента, а уплотнение порошка – в качестве продукта. В таком случае степень уплотнения с увеличением давления сжатия пропорциональна пористости – и, соответственно, степень уплотнения при увеличении давления прессования прямо пропорциональна значению пористости:

$$\frac{dD}{dP} = k\epsilon, \quad (1)$$

где D – относительная плотность при приложенном давлении P ; ϵ – пористость. Относительная плотность определяется как отношение между плотностью прессования при давлении P и истинной плотностью твердых частиц.

Пористость определяется как:

$$\epsilon = 1 - D, \quad (2)$$

после чего уравнение может быть преобразовано:

$$\frac{dD}{dP} = k(1 - D), \quad (3)$$

и после решения дифференциального уравнения:

$$\ln \left[\frac{1}{(1 - D)} \right] = kP + A. \quad (4)$$

На основе данного уравнения строят график зависимости $\ln(1/(1 - D))$ от приложенного усилия прессования с линейным участком, наклоном k и точкой пересечения A . График описывает три стадии уплотнения, происходящие в таблеточной массе при таблетировании (перераспределение частиц, пластическая деформация, фрагментация). Обратное значение параметра k выражает константу, зависящую

от материала, известную как текучесть давления D , которое отражает способность материала к пластической деформации под давлением. Таким образом, низкие значения D указывают на начало пластической деформации при низких давлениях. Отрезок прямой A выражает параметр, зависящий от исходного объема уплотнения во время заполнения матрицы и начального перераспределения частиц.

Относительная плотность D_a рассчитывается уравнением:

$$D_a = 1 - e^{-a}, \quad (5)$$

где D_a – относительная плотность в процессе фазы перераспределения при малых давлениях прессования, которая представляет разницу между D_A и D_0 (относительная плотность порошка при отсутствии давления) [6–8].

Уравнение Кавакита [6,7,9,10] разработано для изучения уплотнения порошка с использованием степени уменьшения объема C , выраженной как:

$$C = \frac{V_0 - V_p}{V_0} = \frac{abP}{(1 + bP)}. \quad (6)$$

Уравнение (6) можно преобразовать следующим образом:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}, \quad (6)$$

где V_0 – начальный объем порошка; V_p – объем порошка при давлении P .

Константы a и b получают из наклона и пересечения графика зависимости P/C от P . Константа a выражает минимальную пористость порошка перед сжатием, а значение $(1 - a)$ указывает начальную относительную плотность ρ_0 . Константа b , также известная как коэффициент сжатия, связана со свойствами пластического материала. Его обратная величина $(1/b - \text{когезивность})$ выражает параметр

давления P_k , который представляет собой давление, необходимое для уменьшения объема порошка на 50%. Для пластических материалов значение P_k обратно пропорционально степени пластической деформации в процессе уплотнения, поэтому более низкие значения P_k указывают на более высокую степень пластической деформации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент проводили согласно методикам, описанным в разделе «Материалы и методы». В ходе проведения эксперимента установлено значение истинной плотности основы *Health in Gum*[®], которое составило 1,4086 г/см³, а также значение насыпной плотности, равное 0,235 г/см³. Составлена таблица 1, отражающая изменения массы, высоты и прочности таблеток относительно давления прессования. В процессе прессования накладывали давления от 35,36 до 707,36 МПа, что соответствует 1–20 кН/м².

На основе полученных данных о пористости таблеток построен график зависимости натурального логарифма пористости $\ln(1/\epsilon)$ от давления прессования (рис. 1).

Методом наименьших квадратов проведена линейная аппроксимация, в результате чего уравнение $y = bx + a$ преобразовано следующим образом: $y = (0,00268 \pm 0,00069)x + 1,9296 \pm 0,048$.

При значениях доверительной вероятности $p = 0,95$, количестве измерений – 7, коэффициенте Стьюдента $t = 2,37$ вычислены абсолютные ошибки: для $a - \Delta a = \pm 0,11397$, для $b - \Delta b = \pm 0,00163$.

Согласно анализу полученных значений, в процессе прессования преобладает фрагментация, о чем свидетельствует достаточно высокое значение коэффициента A . Значение D_b меньше значения D_a , что указывает на перераспределение частиц в процессе прессования.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ ХАРАКТЕРИСТИК ТАБЛЕТОК ОТ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования (P), МПа	Масса таблетки, г	Высота таблетки, см	Прочность на раздавливание, Н	Плотность брикета, г/см ³	Пористость (ε)	ln(1/ε)
6,50 ± 0,1	0,998 ± 0,010	0,578 ± 0,0058	44,5222 ± 0,2150	1,1216	0,1569	1,8521
16,24 ± 0,1	1,0105 ± 0,008	0,577 ± 0,0024	49,1313 ± 0,3739	1,1377	0,1449	1,9319
32,48 ± 0,1	1,0425 ± 0,007	0,5785 ± 0,0020	57,2218 ± 0,1541	1,1706	0,1201	2,1196
48,72 ± 0,1	1,004 ± 0,011	0,5575 ± 0,0024	56,8295 ± 0,0826	1,1699	0,1207	2,1148
64,96 ± 0,1	1,007 ± 0,010	0,557 ± 0,0024	54,0346 ± 0,1359	1,1744	0,1172	2,1436
97,44 ± 0,1	1,001 ± 0,015	0,552 ± 0,0040	53,4953 ± 0,1784	1,1780	0,1145	2,1668
129,92 ± 0,1	0,998 ± 0,007	0,5455 ± 0,0010	57,1728 ± 0,2604	1,1885	0,1067	2,2379

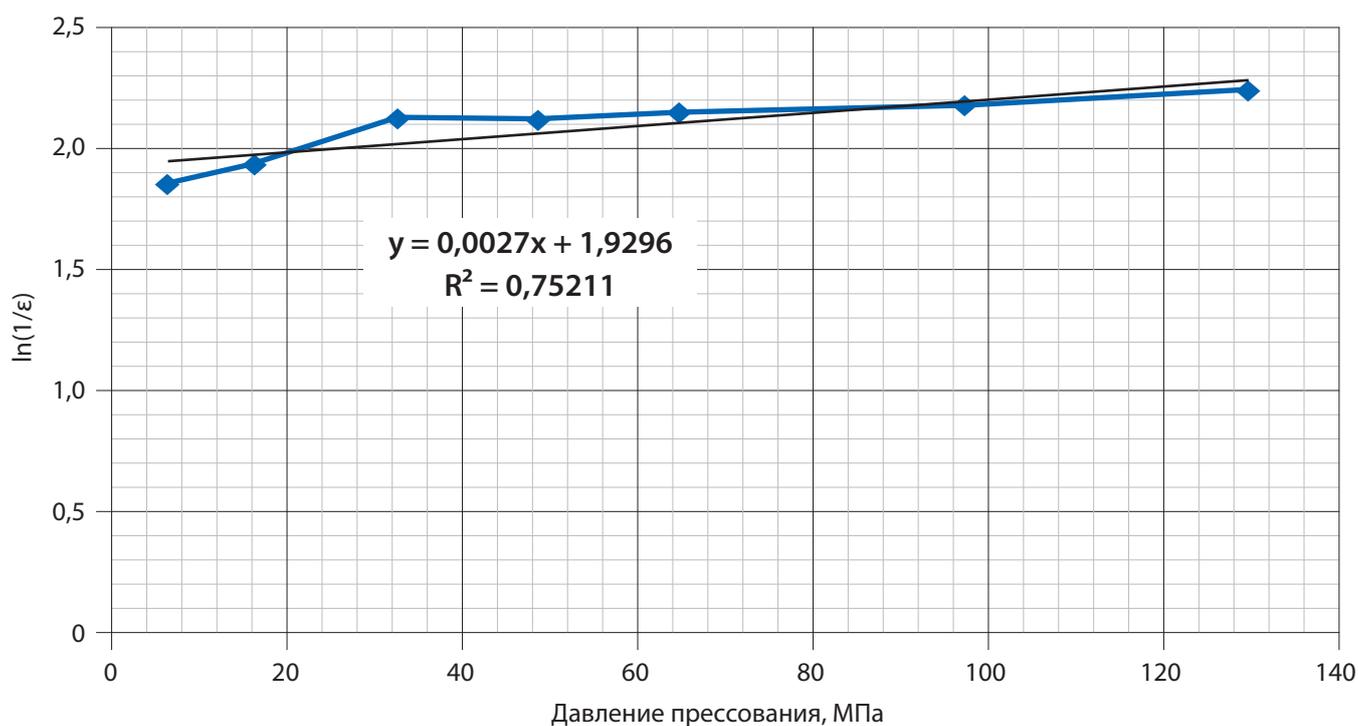


РИС. 1. Зависимость натурального логарифма пористости таблеток гуммиосновы от давления прессования

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ ХЕККЕЛЯ

A (a)	k (b)	D_a	D_b	$1/k, P_{kr}$, МПа
1,9296 ± 0,048	0,00268 ± 0,00069	0,8548	0,6198	373,87 ± 38,90

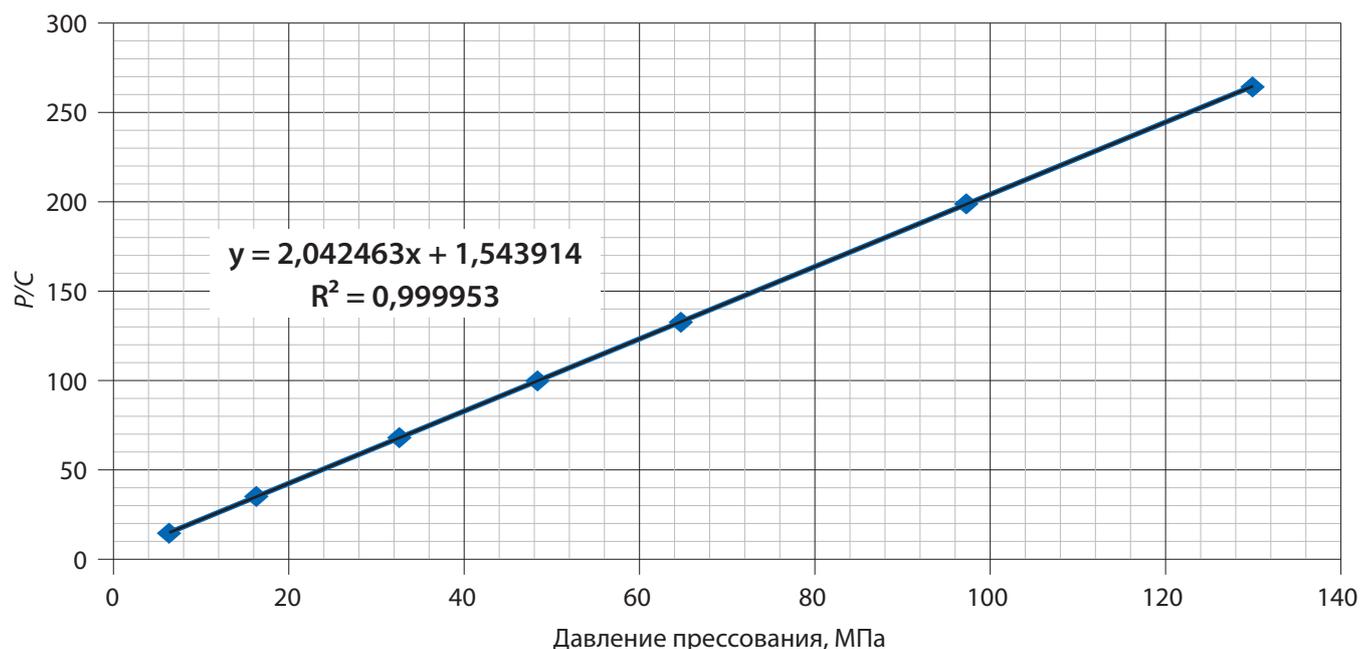


РИС. 2. Зависимость P/C таблеток гуммиосновы от давления прессования

Прямой участок графика расположен в диапазоне значений давления прессования от 48 до 129 МПа (10–20 кН/м²), а наиболее высокое прогнозное (метод экстраполяции) значение давления прессования для получения РЖЛ составляет 373,9 МПа и соответствует 57,55 кН/м², что говорит о начале пластической деформации при очень высоких значениях.

Далее на основе полученных данных для уравнения Кавакита построен график зависимости P/C от давления прессования (рис. 2).

Методом наименьших квадратов проведена линейная аппроксимация, в результате чего уравнение $y = bx + a$ преобразовалось следующим образом: $y = (2,042 \pm 0,015)x + 1,5439 \pm 1,043$.

При значениях доверительной вероятности $p = 0,95$, количестве измерений – 7,

коэффициенте Стьюдента $t = 2,37$ вычислены абсолютные ошибки: для $a - \Delta a = \pm 0,441$, для $b - \Delta b = \pm 0,015$.

График зависимости Кавакита характеризует поведение порошка как в насыпном объеме до уплотнения, в состоянии брикета и характеризует частицы по частоте перегруппировки. Значение произведения $ab > 0,1$ свидетельствует о хорошей способности частиц к перераспределению во время прессования (хорошая степень сыпучести гранулята), в то же время низкое значение (P_k) показывает, высокую степень упругой пластической деформации. Давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, составило 0,756 МПа, что соответствует 0,116 кН/м².

С помощью математической модели Хеккеля описан процесс прессования основы для РЖЛ *Health in Gum*[®]. Определено

Таблица 3

ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ КАВАКИТА

1/ab (a), МПа	1/a (b)	a	b	ab	1/b, P _k МПа
1,5439 ± 1,043	2,042 ± 0,015	0,4896	1,323	0,647	0,7559 ± 0,0391

оптимальное давление прессования для получения РЖЛ, содержащих основу, которое составило 373,9 МПа. Уравнение Кавакита показало, что полученная таблеточная масса обладает хорошей способностью частиц к перераспределению во время прессования и очень высокую способность к упругой пластической деформации. Выявлено давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, которое составило 0,756 МПа.

ВЫВОДЫ

В результате анализа полученных данных сделан вывод о чрезвычайно высокой степени упругой пластической деформации и эластичности материала ввиду очень низкого давления для уменьшения материала в объеме. На рис. 2 продемонстрировано низкое уменьшение объема таблетки при увеличении давления прессования, что дополнительно свидетельствует об упругой деформации частиц, отрицательно сказывающейся на прочности РЖЛ. Кроме того, отмечен низкий прирост прочности при увеличении давления прессования. Соответственно, добавление наполнителей повысит механическую прочность, компенсирует эластичность и упругую пластическую деформацию материала. Для дальнейшего изучения данного ВВ необходимо подобрать математическую модель, более полноценно описывающую процесс прессования и учитывающую эластическую деформацию гуммиосновы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Буева В.В., Иванов А.А. Вспомогательные вещества для применения в технологии резинок жевательных лекарственных // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – №6. – С. 3–9.
2. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Иванов А.А. Особенности технологии производства лекарственных жевательных резинок // Российский биотерапевтический журнал. 2020; 19(3): 21–28.
3. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования таблеток кемантана // Фармация, 2015; 8: 18–19.
4. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Алексеев В.К. Исследование физико-химических и технологических свойств основы для резинок жевательных лекарственных Health in Gum® // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2021. – №1 (31). – С. 41–46.
5. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буева В.В., Иванов А.А. Резинки жевательные лекарственные – перспективы, ассортимент, особенности разработки и применения // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2020. – №4. – С. 39–53.
6. Denny P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations // Powder Technology, 2002; 127: 162–172.
7. Eckert M., Peciar P., Krok A. et al. Application of compaction equations for powdered pharmaceutical materials // Scientific Proceedings. Faculty of Mechanical Engineering, Slovak University of Technology in Bratislava. – 2015. – V. 23. – №1. – P. 6.
8. Majekodunmi S.O., Aliga U.L. Systematic Study on Flowability and Compressibility of Symphonia globulifera Stem Bark Powder for Tablet Dosage Form // American Journal of Biomedical Engineering, 2017; 7 (1): 1–8.
9. Okunlola A., Odeku O.A. Evaluation of starches obtained from four Dioscorea species as binding agent in chloroquine phosphate tablet formulations // Saudi Pharmaceutical Journal, 2011; 19(2): 95–105.
10. Tansel C. An overview of compaction equations. Ankara // J.Fac. Pharm., 2007; 36(2): 123–133.

STUDYING THE BASIS FOR OBTAINING *HEALTH IN GUM*[®] MEDICINAL GUM WITH THE APPLICATION OF THE HEKKEL AND KAWAKIT MATHEMATICAL MODELS

S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, A.A. Ivanov, V.V. Bueva

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Mathematical modeling of compression of tablet mixtures is a valuable tool for studying the processes occurring during this stage and allowing to optimize the technology, adjust the composition of explosives in the finished dosage form. Co-process excipients for direct compression of medicinal chewing gums are a relatively new, promising group of excipients that simplify the procedure for obtaining this dosage form. The study of Health in Gum[®] is a necessary step for the development of a finished dosage form formulation, since this explosive is the main component of the chewing gum. This article describes the study of the processes occurring during the pressing of the medicinal chewing gums base Health in Gum[®] by the method of mathematical modeling. During the study, the mathematical models of Heckel and Kawakita were used. The most optimal pressing force and the point of transition to deformation of the tablet mass particles have been determined. The compaction pressure at which the redistribution of the main redistribution of particles takes place was studied and conclusions were drawn about the need for additional introduction of excipients and the use of other models taking into account the elastic deformation of Health in Gum[®].

Keywords: medicinal chewing gums, pressing, mathematical modeling, Heckel model, Kawakita equation, Health in Gum[®] Cafosa[®]

УДК 615.451.322:582.734]:547.466]07
<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.34.86.007>

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЖИМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ НА КАЧЕСТВО ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ВИДОВ *ALNUS INCANA (L.) MOENCH* И *A. GLUTINOSA (L.) GAERTH*.

Г.В. Нестеров, ассистент кафедры фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Т.М. Литвинова, канд. фарм. наук, зав. кафедрой фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Актуальная проблема современной фармации – поиск новых видов лекарственного растительного сырья и разработка критериев качества лекарственных средств на его основе. В РФ официальным лекарственным растительным сырьем являются соплодия ольхи, однако анализ литературных данных показывает существенный интерес исследователей к листьям ольхи фармакопейных видов. Данное сырье также использовалось в традиционной медицине разных народов в виде водного извлечения-настоя. Целью данной работы была оценка влияния режима изготовления на качество водных извлечений из листьев ольхи видов *Alnus incana (L.) Moench* и *A. glutinosa (L.) Gaerth*. Объектом исследования служили водные извлечения, полученные из сырья разной степени измельченности и в разных технологических режимах. В полученных водных извлечениях определяли следующие показатели: описание, сухой остаток, рН, содержание дубильных веществ, содержание флавоноидов.

По описанию все исследованные водные извлечения из листьев ольхи видов *Alnus incana (L.) Moench* и *A. glutinosa (L.) Gaerth*., а также смеси листьев фармакопейных видов представляли собой жидкости коричневого или зеленовато-коричневого цвета со слабым запахом и вяжущим вкусом. Сухой остаток

в исследуемых извлечениях составлял от 2,11 до 2,34%. Содержание дубильных веществ составляло 0,801–0,831%, суммарное содержание флавоноидов – 0,064–0,079%. В данном исследовании впервые приводятся результаты технолого-аналитического исследования водных извлечений из листьев ольхи фармакопейных видов.

Ключевые слова: ольха серая, ольха черная, листья ольхи, водные извлечения, сухой остаток, дубильные вещества, флавоноиды

В РФ фармакопейным сырьем являются соплодия ольхи, заготавливаемые от двух видов – *Alnus incana (L.) Moench* и *A. glutinosa (L.) Gaerth*., относящихся к семейству березовых (Betulaceae). Однако химический состав листьев и спектр их фармакологического действия не уступает фармакопейному сырью, что позволяет рассматривать листья ольхи в качестве перспективного источника новых лекарственных средств [1,2]. Следует отметить также, что листья ольхи включены в Государственную фармакопею Республики Беларусь, а Борщаговский ХФЗ (Украина) выпускает препарат «Альтан», содержащий экстракт листьев ольхи, применяемый как противоязвенное, репаративное, противовоспалительное средство [3]. Кроме того,

производится препарат «Альтабор», содержащий экстракт ольхи, обогащенный эллаготанинами [4–7], рекомендуемый для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, для препарата также характерно антимикробное действие в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*. Присущие листьям ольхи основные фармакологические эффекты, обусловленные наличием эллаготанинов [9–12], представлены на рис. 1.

Учитывая хорошую растворимость дубильных веществ в воде, одним из путей использо-

вания листьев ольхи может стать получение водных извлечений из данного сырья.

Целью данной работы являлась оценка влияния режима изготовления на качество водных извлечений из листьев ольхи видов *Alnus incana* (L.) Moench и *A. glutinosa* (L.) Gaerth.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служило воздушно-сухое сырье листья ольхи, заготовленное летом 2020 года от дикорастущих растений, произрастающих в экологически

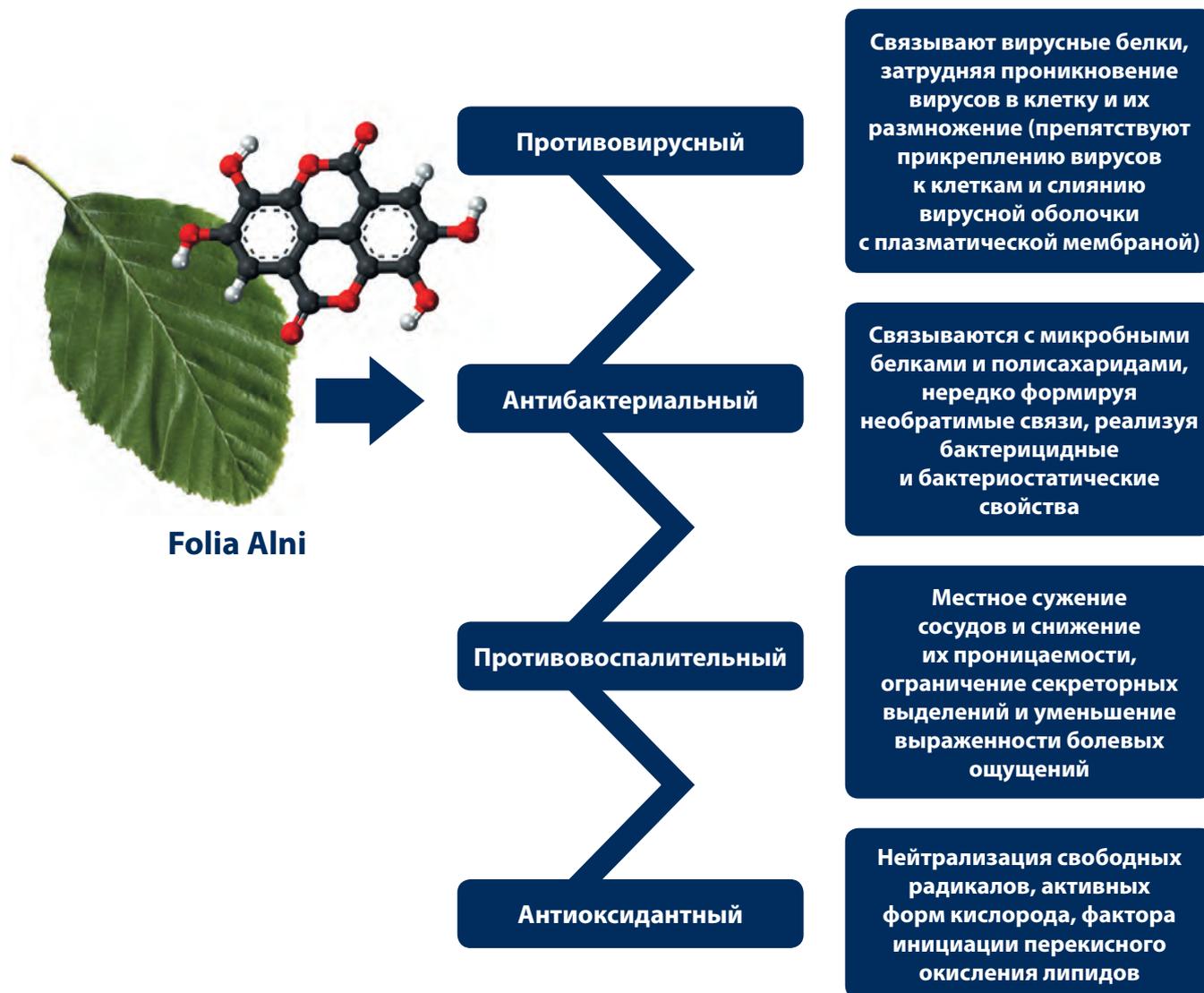


РИС 1. Фармакологические эффекты листьев ольхи

благоприятных районах Московской и Тверской областей. Отбор проб для проведения исследований проводили в соответствии с требованиями статьи ОФС 42-0013-03 «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб».

Водные извлечения из сырья получали в соотношении 1:10 в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары». Оценка качества полученных водных извлечений из листьев ольхи фармакопейных видов осуществляли по показателям: описание, pH, содержание сухого остатка, содержание дубильных веществ, содержание флавоноидов. Оценка водородного показателя проводили с использованием pH-метра pH 211 Microprocessor pH Meter. Содержание дубильных веществ определяли в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0008.15 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Количественное содержание флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом. С целью изучения влияния размера частиц на показатели качества водного извлечения листья ольхи измельчали до размера частиц 2, 3, 5, 7 и 10 мм. В полученных водных извлечениях проводили оценку содержания сухого остатка, дубильных веществ и флавоноидов. Оценка суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин в водных извлечениях из листьев ольхи проводили по следующей методике: 5 мл водного извлечения из листьев ольхи помещали в мерную колбу объемом 25 мл, после чего доводили объем в колбе до метки 70% спиртом этиловым при аккуратном перемешивании (раствор А). Из раствора А точно отмеривали аликвоты по 5 мл и переносили их в мерные колбы объемом 25 мл.

В одну из колб приливали 6 мл раствора алюминия хлорида 2% спиртового, в другую – такой же объем спирта этилового 70%.

Содержание суммы флавоноидов в исследуемых водных извлечениях рассчитывали в пересчете на рутин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По описанию водные извлечения из исследуемых листьев ольхи представляют собой жидкости коричневого или зеленовато-коричневого цвета со слабым запахом и вяжущим вкусом.

В ходе оценки влияния размера частиц на качество водного извлечения из листьев ольхи получены данные, характеризующие оптимальную степень измельчения до размера частиц 3 мм, обеспечивающую максимальный выход действующих веществ. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, максимальный выход сухого остатка и дубильных веществ характерен для водного извлечения, полученного с использованием листьев ольхи, измельченных до размера 3 и 5 мм, при размерах частиц 2 и 7 мм эти показатели изменяются незначительно, а при использовании более крупных частиц наблюдается некоторое снижение их содержания. Содержание флавоноидов практически не меняется при изменении степени измельченности сырья.

Таким образом, при изготовлении водных извлечений из листьев ольхи фармакопейных видов оптимальным является использование сырья с размерами частиц 3–5 мм, поскольку для получения водных извлечений данная степень измельчения обеспечивает максимальный выход веществ.

С целью оценки влияния режима настаивания на качество получаемого водного извлечения настои из листьев ольхи готовили, используя нижеперечисленные режимы:

- в соответствии с рекомендациями ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары»;

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕЛЬЧЕННОСТИ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ

Объект исследования	Размер частиц, мм	Сухой остаток, %	Содержание дубильных веществ, %	Содержание флавоноидов, %
Листья ольхи <i>Alnus incana</i> (L.) Moench (Московская область)	2	2,18±0,07	0,827±0,001	0,075±0,002
	3	2,18±0,05	0,831±0,005	0,076±0,003
	5	2,18±0,04	0,826±0,003	0,076±0,001
	7	2,14±0,06	0,817±0,004	0,073±0,004
	10	2,11±0,02	0,816±0,003	0,071±0,003
Листья ольхи <i>Alnus incana</i> (L.) Moench (Тверская область)	2	2,16±0,07	0,829±0,005	0,079±0,002
	3	2,17±0,02	0,830±0,003	0,079±0,003
	5	2,17±0,06	0,829±0,002	0,078±0,001
	7	2,13±0,02	0,818±0,004	0,074±0,002
	10	2,12±0,05	0,815±0,006	0,071±0,002
Листья ольхи <i>A. glutinosa</i> (L.) Gaerth (Московская область)	2	2,34±0,03	0,811±0,003	0,071±0,002
	3	2,33±0,03	0,812±0,006	0,071±0,001
	5	2,33±0,02	0,812±0,002	0,070±0,005
	7	2,31±0,06	0,807±0,002	0,067±0,002
	10	2,31±0,04	0,803±0,004	0,065±0,002
Листья ольхи <i>A. glutinosa</i> (L.) Gaerth (Тверская область)	2	2,27±0,03	0,812±0,004	0,069±0,001
	3	2,28±0,02	0,813±0,003	0,070±0,001
	5	2,27±0,02	0,813±0,003	0,069±0,003
	7	2,24±0,03	0,806±0,004	0,065±0,001
	10	2,23±0,04	0,801±0,002	0,064±0,002
Смесь листьев	2	2,24±0,02	0,811±0,004	0,071±0,001
	3	2,24±0,04	0,812±0,003	0,073±0,001
	5	2,23±0,04	0,812±0,003	0,072±0,002
	7	2,21±0,03	0,810±0,004	0,068±0,002
	10	2,20±0,02	0,809±0,002	0,067±0,002

- нагревание при температуре 100°C в течение 15 минут с последующим охлаждением в течение 45 минут;
- настаивание в термосе в течение 12 часов;
- заливание сырья кипящей водой с последующим настаиванием до охлаждения.

Результаты анализа представлены в табл. 2.

Качество водных извлечений оценивали по выходу сухого остатка и содержанию дубильных веществ и флавоноидов.

Максимальный выход сухого остатка получен при нагревании в режиме 100°C, однако выход дубильных веществ и флавоноидов меняется незначительно. Повышение выхода сухого остатка в высокотемпературном режиме может быть обусловлено соизвлечением сопутствующих веществ, поэтому для получения водного извлечения из листьев ольхи оптимальным можно считать режим, рекомендуемый Государственной фармакопеей.

Таблица 2

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РЕЖИМА НАСТАИВАНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ

Режим получения водного извлечения	Описание	pH	Сухой остаток, %	Содержание дубильных веществ, %	Содержание флавоноидов, %
В соответствии с рекомендациями ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары»	Коричневая прозрачная жидкость со слабой опалесценцией, со специфическим травянистым запахом и вяжущим вкусом	3,76	2,240±0,06	0,812±0,001	0,076±0,003
Нагревание при температуре 100°C в течение 15 минут с последующим охлаждением в течение 45 минут	Коричневая прозрачная жидкость со слабой опалесценцией, со специфическим травянистым запахом и вяжущим вкусом	3,78	2,270±0,03	0,834±0,004	0,0078±0,005
Настаивание в термосе в течение 12 часов	Зеленовато-коричневая прозрачная жидкость со специфическим травянистым запахом и вяжущим вкусом	3,81	2,230±0,04	0,768±0,005	0,072±0,001
Заливание сырья кипящей водой с последующим настаиванием до охлаждения	Зеленовато-коричневая прозрачная жидкость со специфическим травянистым запахом и вяжущим вкусом	3,79	2,180±0,07	0,761±0,002	0,073±0,002

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного анализа изучено влияние измельченности и условий настаивания нового лекарственного растительного сырья – листья ольхи черной и серой – на качество получаемых настоев. Установлен оптимальный показатель измельченности, обеспечивающий наибольший выход биологически

активных веществ из сырья в водное извлечение. В качестве критериев качества водных извлечений использовались показатели: сухой остаток, содержание дубильных веществ, суммарное содержание флавоноидов, значение водородного показателя. Полученные результаты могут быть использованы при разработке нормативной документации на листья ольхи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нестеров Г.В., Литвинова Т.М., Кондрашев С.В. Влияние процесса ферментации на показатели качества листьев ольхи видов *Alnus incana* (L.) Moench и *Alnus glutinosa* (L.) Gaerth. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т. 22. №3. – С. 67–71.
2. Мушкина О.В., Гурин С.А. Влияние экстрактов из листьев ольхи серой и ольхи черной на биохимические показатели крови при генерализованном воспалении // Веснік Віцебскага дзяржаўнага універсітэта, 5 (59), 2010. – С. 45–48.
3. Сербина Н.А. Противовязвенная активность и некоторые стороны механизма действия фитопрепарата «Альтан». / Автореф. дисс. ... к.б.н. – Харьков, 2004, – 24 с.
4. Добрава В.Є., Саєнко Т.В., Шаламай А.С., Крутських Т.В. (2013). Вплив препарату «Альтабор» на показники імунологічного аналізу крові людини і динаміку температури тіла при дослідженні противірусної ефективності: зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика, 22 (2): 26–31.
5. Компендиум – лекарственные препараты (2017). «Альтабор» (Altabor) (https://compendium.com.ua/info/172719/al_tabor/).
6. Крутських Т.В. (2016). Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських засобів на основі субстанції «Альтабор» / Дисс. ... докт. фарм. наук. – Львів, – 442 с.
7. Попова О.І. (2013). Клінічна ефективність «Альтабору» в комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота // Укр. мед. альманах, 16 (1): 154–156.
8. Рыбалко С. (2010). Вивчення антивірусної активності препарату «Альтабор» на експериментальній моделі інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, в культурі клітин // Вісн. фармак. фармац.: інф.-аналіт. журн., 3: 29–36.
9. Lipińska L., Klewicka E., Sójka M. (2014). The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: a general review // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 13 (3): 289–299.
10. Okuda T., Yoshida T., Hatano T., Ito H. (2009). Ellagitannins renewed the concept of tannins // Chemistry and Biology of Ellagitannins. – P. 1–54.
11. Park S.W., Kwon M.J., Yoo J.Y. et al. (2014). Antiviral activity and possible mode of action of ellagic acid identified in *Lagerstroemia speciosa* leaves toward human rhinoviruses // BMC Complement. Altern. Med., 14: 171.
12. Sepúlveda L., Ascacio A., Rodríguez-Herrera R. et al. (2011). Ellagic acid: biological properties and biotechnological development for production processes // Afr. J. Biotechnol., 10 (22) (<https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/94112>).

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE MANUFACTURING REGIME ON THE QUALITY OF WATER EXTRACTS FROM ALDER LEAVES OF THE SPECIES *ALNUS INCANA* (L.) MOENCH AND *A. GLUTINOSA* (L.) GAERTH

G.V. Nesterov, T.M. Litvinova

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

An urgent problem of modern pharmacy is the search for new types of medicinal plant raw materials and the development of quality criteria for medicines based on it. In the Russian Federation the official

*medicinal plant raw materials are alder fruits. An analysis of the literature data shows a significant interest of researchers in alder leaves of pharmacopoeia species. This raw material was also used in traditional medicine of different peoples in the form of an aqueous extract – an infusion. The purpose of this work is to assess the influence of the manufacturing regime on the quality of water extracts from alder leaves of the species *Alnus incana* (L.) Moench and *A. glutinosa* (L.) Gaerth. The object of the study was water extracts obtained from raw materials of different degrees of grinding and in different technological modes. The following parameters were determined in the obtained water extracts: description, dry residue, pH, tannin content flavonoids content, flavonoids content.*

*According to the description, all the studied aqueous extracts from alder leaves of the species *Alnus incana* (L.) Moench and *A. glutinosa* (L.) Gaerth., as well as mixtures of leaves of pharmacopoeia species, were liquids of brown or greenish-brown color with a faint odor and astringent taste. The dry residue in the studied extracts was from 2.11 to 2.34%. The content of tannins was 0.801–0.831%, the total content of flavonoids was 0.064–0.079%. This study presents for the first time the results of a technological and analytical study of water extracts from alder leaves of pharmacopoeia species.*

Keywords: gray alder, black alder, alder leaves, water extracts, dry residue, tannins, flavonoids



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, 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**



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 CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

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

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 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, Пешушинский 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*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные Вещества, мг:

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

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

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

Показания к применению

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

Противопоказания к применению

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

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

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

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

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ®
ЭКУЛИЗУМАБ

- **Первый биоаналог экулизумаба***
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

*Отчет о клиническом исследовании III фазы, N° ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы*
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше*
- Высокая безопасность при длительном применении*
- Улучшение качества жизни пациентов*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β -глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаше других могут отмечаться (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**



*Отчет о клиническом исследовании II-III фазы, № GLZ-GHD-II/III, 2017. - 187 с.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical

 Диаскинтест®

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).

3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения*



ЛП-002281-221013



 **Sirturo™**

**The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013*



Generium

123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



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.

COVID-19:

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



«Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин»*

- выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в назальных и/или назофарингеальных мазках
- точность диагностики более 96%
- определение РНК и проведение анализа образцов в течение 40 минут

РУ № ПЗН 2020/9957 от 02.04.2020

Наборы реагентов «Антигма»**

- определение иммуноглобулинов трех классов (IgA, IgM, IgG) к коронавирусу SARS-CoV-2
- в основе – метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением двух антигенов коронавируса – S1-белку и нуклеокапсиду (COVNC-S)



Комплекс для суммарного выявления трех классов антител IgA, IgM и IgG

- Скрининг и оценка степени распространения COVID-19

РУ № ПЗН 2020/10718 от 04.06.2020



Определение антител класса А (IgA)

- Выявление антител «быстрого» реагирования при COVID-19

РУ № ПЗН 2020/10722 от 04.06.2020



Количественное выявление антител класса G (IgG)

- Оценка формирования иммунного ответа к коронавирусу SARS-CoV-2

РУ № ПЗН 2020/10592 от 29.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10; тел./факс: +7 (495) 988-47-94

* Инструкция по применению на медицинское изделие для диагностики in vitro «Набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин».
** Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-Скрин», набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-072-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-А», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса А (IgA) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-071-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-G», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-070-26329720-2020.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >