



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ



Главный редактор -
Маркарян Артем Александрович,
профессор, доктор фарм. наук.



Заместитель
главного редактора
Маев Игорь Вениаминович,
член-корреспондент РАМН,
профессор, доктор мед. наук



Заместитель главного
редактора
Саканян Елена Ивановна,
профессор,
доктор фарм. наук

Красильникова Ксения Алексеевна, кандидат фарм. наук (Москва) - Ответственный секретарь.

Арзамасцев Евгений Вениаминович, профессор, доктор мед. наук (Москва)

Березкин Иван Михайлович, кандидат мед. наук (Москва)

Борисов Александр Алексеевич, доктор фарм. наук (Санкт-Петербург)

Вольская Елена Алексеевна, кандидат ист. наук (Москва)

Глазкова Татьяна Юрьевна, доцент, кандидат тех. наук (Москва)

Даргаева Тамара Дарижаповна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор мед. наук (Москва)

Евдокимова Ольга Владимировна, доктор фарм. наук (Москва)

Косова Ирина Владимировна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)

Лопатухин Эдуард Юрьевич, кандидат фарм. наук (Москва)

Лоскутова Екатерина Ефимовна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)

Лякина Марина Николаевна, доктор фарм. наук (Москва)

Максимкина Елена Анатольевна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)

Сокольская Татьяна Александровна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)

Солонина Анна Владимировна, профессор, доктор фарм. наук (Пермь)

Цындымеев Арсалан Гармаевич (Москва)

Щекин Дмитрий Александрович (Москва)

Ягудина Роза Исмаиловна, профессор, доктор фарм. наук (Москва)



Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

XXI век-время бурного развития научно-технического прогресса, результаты которого используются как в повседневной жизни, так и в инновационном секторе государства. Благодаря исследованиям в области медико-биологических наук международное сообщество вышло на новый уровень технологий создания лекарственных средств, их адресной доставки в клетки-мишени, при относительно быстром периоде выведения из организма и минимизации нежелательных явлений.

В настоящее время перед регуляторными органами сферы обращения лекарственных средств стоит острая задача по разработке и внедрению современной системы обеспечения качества, застрагивающей все этапы жизненного цикла лекарственного препарата и отвечающей вызовам времени.

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» выпускается с 2013 года периодичностью 4 номера в год и является печатным органом Технического комитета «Лекарственные средства» Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт). Основная цель периодического издания заключается в доведении до научной и профессиональной общественности современных публикаций, посвященных актуальным вопросам нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарств, обеспечения их качества, фармацевтического анализа, фармакологии, технологии лекарственных препаратов, экономической оценки фармакотерапии основных нозологий, подготовки и повышении квалификации кадров для фармацевтической отрасли.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов к сотрудничеству в наполнении контента журнала и надеемся, что материалы, представленные на страницах нашего издания, будут интересны и полезны для представителей отечественного здравоохранения и фармацевтической отрасли, а также широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств.

*С уважением,
Главный редактор, профессор
А.А. Маркарян*

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЛОГИЯ

**НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ НАЦИОНАЛЬНОГО
СТАНДАРТА В ОБЛАСТИ «АНТИОКСИДАНТЫ»** 7

В.М. Мисин, Е.Б. Бурлакова, В.А. Волков, А.Ю. Завьялов

ANTIOXIDANTS. HOW AND WHAT DO WE MEASURE? 7

V. Misin, E. Burlakova, V. Volkov, A. Zavyalov

**САМОЛЕЧЕНИЕ И ИНТЕРНЕТ: МОЖНО ЛИ ОБОЙТИСЬ БЕЗ
ФАРМАЦЕВТА (НА ПРИМЕРЕ СИМПТОМА «ДИАРРЕЯ»)** 17

Л.Н. Минапов, Т.А. Ахметова, С.Н. Егорова

**SELF-MEDICATION AND THE INTERNET: IS IT POSSIBLE TO DO WITHOUT
PHARMACIST (ON THE EXAMPLE OF SYMPTOM “DIARRHEA”)** 17

L.N.Minapov, T.A.Akhmetova, S.N.Egorova

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**ПРИНЦИПЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ ИЗ БЛИЗКИХ ВИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ** 21

Н.С. Терёшина

**THE PRINCIPLES OF STANDARDIZATION AND USE OF
HOMEOPATHIC MEDICINES FROM CLOSELY RELATED
SPECIES OF PLANT RAW MATERIALS** 21

N.S. Teryoshina

**АНАЛИЗ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ В ТРАВЕ ТИМЬЯНА
ПОЛЗУЧЕГО И ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА** 28

В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Старчак, Н.В. Попова

**HYDROXYCINNAMIC ACIDS ANALYSIS OF THYMUS SERPYLLUM L. AND
THYMUS MARSCHALLIANUS WILLD. HERB** 28

V.N. Bubenichova, Yu.A. Starchak, N.V. Popova

**ГАРМОНИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОПЕЙНОМУ
КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ПОДЛИННОСТЬ»** 32

О.Ю. Щепочкина

СОДЕРЖАНИЕ

A HARMONIZED APPROACH TO PHARMACOPOEIAL QUALITY CONTROL OF MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FENOTIAZINA IN TERMS OF «AUTHENTICITY»	32
O.Y. Shchepochkina	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В КРОВОХЛЕБКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ	38
А.Р. Казеева , К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева, О.Б. Николаева	
THE DETERMINATION OF THE CONTENTS OF AMINO ACIDS IN SANGUISORBA OFFICINALIS L.	39
A.R. Kaseeva, K.A Pupykina, T.D. Dargaeva, O.B. Nikolaeva	
ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ И ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖОМА ПЛОДОВ ЯБЛОНИ ЛЕСНОЙ И ДОМАШНЕЙ (MALUS DOMESTICA BARKH)	41
Н.В. Нестерова, Е.А. Абизов	
THE STUDY OF THE SORPTION CAPACITY AND PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF APPLE FRUIT PULP - MALUS DOMESTICA BARKH	41
N.V. Nesterova, E.A. Abizov	
МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	
ДИПЛОМНАЯ РАБОТА КАК ЭТАП ИТОГОВОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АТТЕСТАЦИИ ВЫПУСКНИКОВ-ПРОВИЗОРОВ	49
Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова, К.А. Пупыкина, Ю.Г. Афанасьева, Р.Р. Файзуллина, Г.Г. Шайдуллина, Э.Х. Галияхметова	
THESIS AS A STAGE OF FINAL STATE CERTIFICATION GRADUATE PHARMACISTS	50
N.V. Kudashkina, S. R. Khasanova, K.A. Pupykina, Y.G. Afanasieva, R. R. Fajsullina, G.G. Shajdullina, E.H. Galiahmetova	

НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ НАЦИОНАЛЬНОГО СТАНДАРТА В ОБЛАСТИ «АНТИОКСИДАНТЫ»

В.М. Мисин д.х.н., ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
misin@sky.chph.ras.ru

Е.Б. Бурлакова д.б.н., ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

В.А. Волков к.х.н., ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

А.Ю. Завьялов ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Проведен анализ проблем, возникающих при измерении антиоксидантов, и предложения по решению этих проблем. Показано, что предлагаемые методы, термины и единицы измерений являются часто некорректными. Это не позволяет сравнивать результаты измерений антиоксидантов, полученные в различных организациях. Предложен кинетический критерий отнесения или не отнесения какого-либо вещества к группе веществ «антиоксидант». Сообщается о разработке стандарта организации STO ИБХФ РАН 1.0-2008 в области «антиоксиданты». Обоснована необходимость разработки национального стандарта в этой области.

Ключевые слова: антиоксиданты, антиоксидантная активность, термины, определения, единицы измерений, ингибирование, стандарт организации, национальный стандарт

ANTIOXIDANTS. HOW AND WHAT DO WE MEASURE?

V. Misin, E. Burlakova, V. Volkov, A. Zavyalov
*N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics,
Russian Academy of Sciences*

The review is devoted to the analysis of the problems encountered in the measurement of antioxidants, and proposals for the solution of these problems. It is shown that the proposed methods, terminology and units of measurement are often not correct. It is not possible to

compare the results of measurements of antioxidants in various organizations. Proposed kinetic criteria for referring any substance to the group of substances “antioxidant”. Reported a standard development organization STO IBCP RAS 1.0-2008 in the field of «antioxidants». The necessity of the development of the national standard in this area.

Key words: antioxidants, antioxidant activity, terms, definitions, units of measurement, inhibition, standard of organization, national standard

В последние 10-15 лет получили широкое распространение термины «антиоксиданты (АО)», «количество антиоксидантов», «антиоксидантная активность (АОА)», применяемые по отношению к разнообразным продуктам питания, напиткам, кормам для животных.

В БАД («NSP») появились добавки антиоксидантного действия различного состава:

- индивидуальные соединения,
- смеси индивидуальных соединений,
- экстракты и другие продукты переработки растительного сырья,
- смеси индивидуальных соединений и продуктов переработки растительного сырья.

Многочисленные отечественные и зарубежные (Австрия, Великобритания, Германия, Ирландия, Канада, США, Франция) компании производят и продвигают на российский рынок десятки отечественных и импортных добавок. Примерами таких БАД являются «Акти-

вит», «Антиоксидант», «Антиоксифит», «Антиокс+», «Биомилленниум», «Венаин», «Гранулы «Элевин», «Кледист» («Cledist»), «Коэнзим Q10 с Гинкго», «Лемонтар», «Оксин», «Окулист».

Имеются пищевые добавки - антиоксиданты, например: производные аскорбиновой и галловой кислот, токоферолы, бутилгидрокситолуол (Е321). Необходимо отметить, что название последнего вещества неопределенное, поскольку оно не соответствует правилам IUPAC. Вопросы применения номенклатуры химических соединений будут обсуждены далее.

Существуют природные и синтетические медицинские препараты антиоксидантного действия. Хорошим примером эффективных синтетических препаратов являются «Мексидол» и «Дибунол», которые прошли полный жизненный цикл исследований от синтеза до промышленного выпуска. Например, препарат «Мексидол» впервые синтезирован в Институте химической физики (ИХФ РАН). Он включен в перечень жизненно необходимых препаратов, необходимых для оказания скорой помощи.

За создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов (в том числе препарата «Мексидол») для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний в 2002г. была присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники Дюмаеву К.М., Бурлаковой Е.Б., Смирнову Л.Д. и др. (всего 14 человек).

Использование привлекательных, вышеупомянутых терминов «антиоксиданты», «количество антиоксидантов», «антиоксидантная активность» в сочетании с информацией, имеющейся как в научной, так и в популярной литературе является, по сути, брендовым ходом. Это помогает производителям и продавцам продукции, содержащей антиоксиданты, продвигать такую продукцию на соответствующем рынке товаров.

Широкое применение антиоксидантов в различных исследованиях, а также в разнообразной продукции потребовало разработки широкого спектра химических и физико-химических методов исследований образцов:

волюметрия (газометрия), фото- и хемилюминесценция, электрохимические методы, калориметрия, ЭПР-спектроскопия, спектрофотометрия и др. По этой причине разработаны и применяются разнообразные методики выполнения измерений (МВИ) содержания АО и АОА. В соответствии с разработанными МВИ помимо основных терминов, предложенных еще десятилетия назад, предлагаются и используются разнообразные новые методики и термины. В различных методиках предлагаются и соответствующие единицы измерений.

Однако зачастую предлагаемые методы, термины и единицы измерений – не корректны. Это затрудняет сопоставление результатов, полученных по различным методикам. Данный обзор посвящен анализу проблем, возникающих при измерении АО, и предложениям по решению этих проблем. Для подтверждения достоверности приведенной информации даны некоторые литературные ссылки в качестве примера.

ТЕРМИНЫ

Отсутствует единая система показателей (терминология).

I. Часто применяются одинаковые термины по отношению к различным явлениям и процессам. Например, термин «антиоксидантная активность»:

- понятие, вытекающее из основополагающих кинетических исследований свободно-радикальных процессов окисления органических соединений и характеризующее **способность АО обрывать цепь окисления** [1, 2];
- понятие, которое подразумевает суммарное содержание АО в исследуемых образцах [3].

II. Для описания АО свойств веществ помимо общепринятого термина «антиоксидантная активность» [1, 4-10] авторами вводятся дополнительные понятия, например, «антиоксидантная способность» [11], «антиоксидантная емкость» [12-14] и «восстановительная емкость»

антиоксидантов» [15]. Слово емкость, предлагаемое авторами, является буквальным переводом английского слова capacity, употребляемого в англоязычных статьях.

III. Применяются различные термины по отношению к одной и той же измеряемой величине. Например, количество цепей окисления, обрываемых одной молекулой АО, обозначают как:

- стехиометрический коэффициент ингибирования [4],
- радикалоемкость [16].

Авторы публикаций часто никак не обосновывают необходимость введения предлагаемых ими дополнительных терминов, не дают физико-химическое обоснование для введения новых терминов и не объясняют разницу между известными и предлагаемыми терминами.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ

В научно-технической литературе отсутствуют общепринятые сопоставляемые единицы измерений величин. В рамках новых предлагаемых методик разрабатываются новые и оригинальные единицы измерений, которые, в принципе, могут быть использованы для проведения сравнительных испытаний соответствующих объектов. Однако авторы статей не предлагают способы и методики сопоставления известных и предлагаемых единиц измерения. Поэтому представляется невозможным какое-либо сопоставление результатов исследований, опубликованных в различных статьях, в которых используются разные единицы измерений.

Для показателей, описывающих свойства АО, используются не сопоставимые, не всегда корректные или даже не относящиеся к конкретному показателю единицы измерений. Например, предлагают измерять:

- 1) Содержание антиоксиданта в объекте:
 - в единицах - Кл/100г [12],
- 2) «Антиоксидантную активность» измеряют:
 - в единицах концентрации - мг/см³ [3];
 - μмоль/л [17];

- в безразмерных единицах [18];

- в единицах – ч*мл/г [18];

3) «Антиоксидантную способность» в единицах - мл⁻¹ [19];

4) «Антиоксидантную емкость» в единицах - моль/л, мг/г [12-14].

МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ (МВИ)

В статьях предлагаются новые методы измерения различных величин в области «антиоксиданты» и соответствующие приборы. При этом просматривается желание многих авторов разработать оперативные методики выполнения измерений. Однако предлагаемые методики зачастую имеют ряд серьезных недостатков, сформулированных ниже.

I. Новые разрабатываемые методы и МВИ зачастую не базируются на известных, классических физико-химических процессах, лежащих в основе понятия окисление органического вещества и, соответственно, терминов АО и АОА. В них достаточно формально предлагаются методы и подходы, в которых не заложен принцип защиты органического вещества от окисления с помощью другого вещества - антиоксиданта. Например, эксперимент Самусенко А.С. в работе [20] демонстрирует, по сути, ряд эфирных масел, отличающихся способностью к автоокислению на свету. Вероятно, зависимость в этом ряду объясняется наличием в каждом из масел своего собственного набора веществ, которые могут играть роль АО. В работе [11, 21] в качестве тест - реагента на различные соединения класса АО используется электрогенерированный бром. В соответствии с эффективностью взаимодействия брома с АО авторы выстраивают ряд активности антиоксидантов. Однако бром крайне легко реагирует с неопредельными связями молекул или с ароматическими соединениями. Поэтому он будет взаимодействовать не только с какими-либо группами, ответственными за антиоксидантные свойства, но и с другими группами и/или с примесями, имеющими неопредельные связи или ароматические фрагменты. Эти группы и/или примеси будут восприни-

маться экспериментатором, как АО в соответствии с обсуждаемым методом. С этим согласны и авторы статьи [13].

II. В новых разрабатываемых МВИ предлагаются новые единицы измерения безо всяких попыток их сопоставления с известными и уже применяемыми единицами измерений. Вследствие этого результаты измерений, проведенных по новым МВИ, никак не сопоставляются разработчиками с результатами, полученными с применением других, ранее известных МВИ. Эта ситуация более подробно описана в предыдущем разделе.

III. Имеется ограниченное количество стандартных веществ. В статьях авторы часто указывают, что «в качестве стандартного образца используют» какое-либо вещество. На самом деле используются просто-напросто определенные образцы сравнения, а не стандартные вещества, которые должны отвечать определенным требованиям. Причем истинные стандартные вещества должны быть аттестованы в соответствии с нормативной документацией. Одним из главных требований к стандартным веществам является их стабильность.

Однако в качестве образцов сравнения часто используются мало-стабильные или нестабильные вещества. Хорошим примером может служить использование в качестве образцов сравнения α -токоферола, чрезвычайно неустойчивого на свету. В статьях [22, 23] даны рекомендации по его правильному использованию в экспериментах. Авторам данной статьи не удалось встретить какую-либо публикацию, в которой было следование данным рекомендациям [22, 23]. В методиках, приведенных в публикациях, не описываются или не соблюдаются необходимые условия хранения α -токоферола в качестве образцов сравнения. В качестве примеров приведены ссылки на публикации химической, медицинской и пищевой направленности [24-27].

IV. Отсутствуют метрологические исследования методик. Авторы данной статьи встречались со случаями, когда аттестованная методика не имела метрологических исследований.

V. Со стороны уполномоченных органи-

заций Госреестра средств измерений отсутствуют требования к обоснованию физико-химической природы измеряемых параметров для вновь созданных приборов [28, 29]. Такая ситуация позволяет производителям приборов, мягко говоря, «законно» вводить в заблуждение потребителей таких приборов. Например, в соответствии со статьей [28] зарегистрированный прибор измеряет АОА, но, как, ни странно, в единицах концентрации в пересчете на образец сравнения – мг/мл или мг/г.

VI. В МВИ необходимо:

- Указывать не классы используемых реактивов и растворителей, а конкретные вещества (например, недопустимо указывать: полярный растворитель, персульфат);
- Использовать одну и ту же аббревиатуру или, по крайней мере, вначале давать распространенное химическое название. Например, источник радикалов азобисизобутиронитрил чаще всего сокращают как АИБН. Гораздо реже используют сокращение ДИНИИЗ, и совсем редко ДАК.
- Называть вещества строго по правилам IUPAC при необходимости с применением структурных формул [19, 30-33].

В качестве примера можно привести широко используемый АО 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол, называемый чаще всего «ионол» [19, 30, 32]. Однако это вещество имеет множество других названий – синонимов, например: дибунол [30-32], тонарол [32] и др. В работе [33] дано не строгое название этого вещества по номенклатуре (3,5-дибутил-4-гидрокситолуол). Строго говоря, по такому названию можно представить 9 структурных формул различных веществ. Только исследователь, уже работающий в области АО, поймет, что речь идет о 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфеноле (3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуоле).

Иногда авторы статей и документов применяют название бутилгидрокситолуол, что является формальным переводом английского названия Butylated hydroxytoluene., приня-

того в англоязычной литературе. Такое название еще менее подходяще, т.к. по такому названию можно построить 2-3 десятка структурных формул различных веществ.

Интересно, что фирма «ALDRICH» предлагает вещество α -IONOL, имеющее совершенно другое систематическое название 4-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-3-buten-2-ol и структуру, отличную от структуры 2,6-ди-трет-бутил-4 метилфенола. (Рисунок 1).

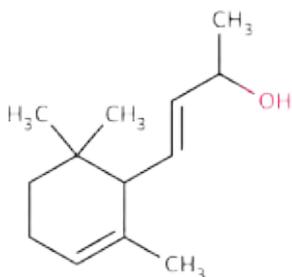


Рис. 1 α -IONOL (4-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-3-buten-2-ol)

Этот факт подтверждает необходимость указания в документах не только названия веществ, но и их структурных формул.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТСУТСТВИЯ ЕДИНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПОЛЯ И ПУТИ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Все указанные факторы не позволяют сопоставлять результаты, полученные для одинаковых объектов даже по одинаковым методам и, тем более, по разным методикам выполнения измерений. Поэтому постоянно в различных ситуациях к разработчикам МВИ возникает вопрос: «Как и что Вы измеряете?».

Комплекс выше перечисленных недостатков различных МВИ препятствует созданию целенаправленных и научно обоснованных рекомендаций по производству и применению продукции, содержащей антиоксиданты. Поэтому необходимо создание единого информационного поля в области «антиоксиданты», необходимого для исследователей, производителей и пользователей антиоксидантов: химиков, врачей, биологов, промышленников.

Решение проблемы заключается в следу-

ющем: разработка понятной и общепринятой комплексной системы оценки содержания и активности антиоксидантов на основе известных, основополагающих физико-химических процессов. Для этой цели необходима реализация следующих конкретных условий:

- должны быть установлены четкие, общепринятые, базирующиеся на первоначальных кинетических подходах понятия, термины и определения;
- должны быть установлены четкие, правильные и удобные для сравнения единицы измерения величин;
- предлагаемые МВИ содержания АО и АОА должны иметь четкие, понятные не только разработчикам физико-химические принципы, но и сопоставимые и объясняемые в рамках основополагающих, известных классических химических и кинетических подходов;
- в разрабатываемых МВИ необходимо использовать достаточно стабильные вещества (образцы сравнения) с обязательным указанием условий их хранения и использования, а еще лучше использовать стандартные образцы;
- в МВИ должны быть приведены метрологические характеристики измерений (точность средства измерений, погрешность измерений и др.);
- МВИ и стандартные образцы должны быть аттестованы.

ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ТЕРМИНА «АНТИОКСИДАНТ»

Критерием отнесения или не отнесения какого-либо вещества к группе веществ «антиоксидант» является его способность оказывать влияние на радикальные цепные процессы окисления органических веществ [1, 2, 34-36]. Этот подход иллюстрирован на рисунках 2 и 3, на которых представлены идеальные кинетические кривые окисления органического вещества (субстрата) в отсутствие (прямая из точек) и в присутствии вещества с малой концентрацией (сплошная прямая и пун-

ктивная прямая). Под обозначением «сигнал» подразумевается некая величина, измеряемая каким-либо методом (оптическая плотность, концентрация радикала, объем и т.п.).

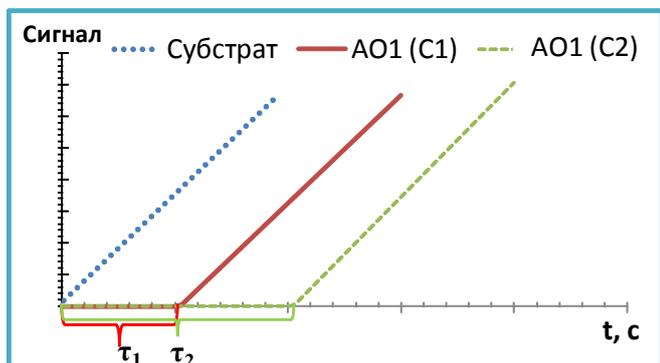


Рис. 2 Идеальная кинетическая кривая окисления субстрата в отсутствие и в присутствии антиоксиданта с различной концентрацией C_1 и C_2 .

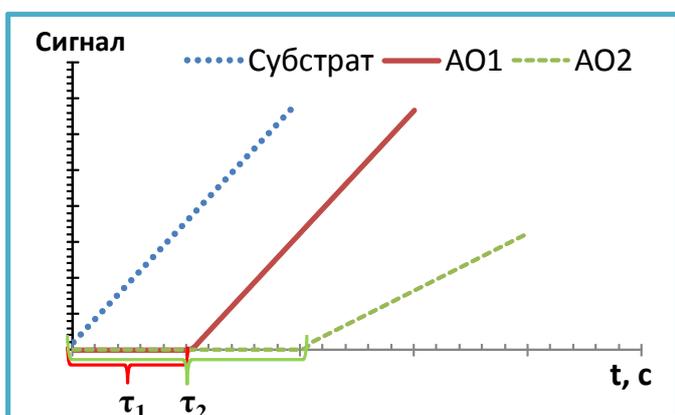


Рис. 3 Идеальная кинетическая кривая окисления субстрата в отсутствие АО и в присутствии различных антиоксидантов АО1 и АО2.

Возможны несколько вариантов протекания процесса окисления:

- добавка к окисляемому субстрату малого количества постороннего вещества не влияет на кинетику процесса; в этом случае добавляемое вещество не антиоксидант;
- добавка к окисляемому субстрату малого количества постороннего вещества приводит к появлению периода индукции τ_1 (АО1 на рисунках 2 и 3) и / или к уменьшению скорости окисления субстрата (рисунок 3, пунктирная прямая АО2); в этом случае добавляемое вещество антиоксидант.

Увеличение вдвое количества антиокси-

данта, добавляемого к окисляемому субстрату ($C_2/C_1=2$), приводит к увеличению величины периода индукции вдвое ($\tau_2/\tau_1=2$ на рисунках 2, 3).

Рассмотрим с этой точки зрения лимонную кислоту (2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая кислота). Является она антиоксидантом или нет? Рисунок 4.

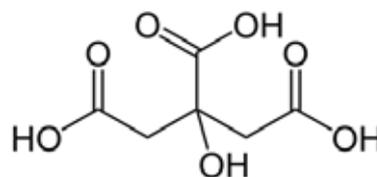


Рис.4 Лимонная кислота (2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая кислота)

Авторы [11, 37] указывают, что лимонная кислота - антиоксидант. В перечне пищевых добавок лимонная кислота также фигурирует как пищевая добавка Е-330 – антиоксидант. С другой стороны авторы [11] обнаружили, что лимонная кислота не является антиоксидантом, т.к. она не реагирует с электрогенерированным бромом в соответствии с применяемой ими методикой.

На самом деле лимонная кислота не является антиоксидантом [1, 38, 39]. Она является эффективным синергистом, усиливающим свойства антиоксидантов. Сказанное подтверждается рисунком 5, взятым из статьи [39].

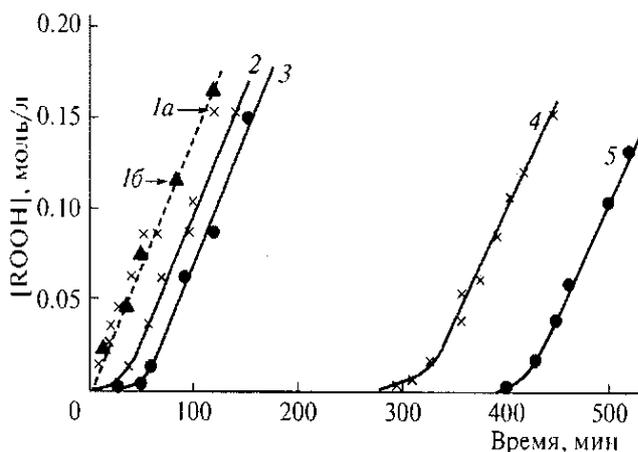


Рис. 5 Кинетика процесса окисления растительного масла в отсутствие и в присутствии добавок. 1а – Рафинированное масло; 1б - рафинированное масло + токоферол; 2 – рафинированное масло + лимонная кислота; 4 - рафинированное масло + токоферол + лимонная кислота; 3 – нерафинированное масло; 5 - нерафинированное масло + лимонная кислота

Видно, что добавление лимонной кислоты к рафинированному маслу не влияет на процесс окисления масла (прямые 1а, 1б). Добавление α -токоферола к рафинированному маслу приводит к появлению периода индукции (кривая 2). Добавление к этой системе еще и лимонной кислоты приводит к увеличению периода индукции в 10 раз (кривая 4). Добавление лимонной кислоты к нерафинированному маслу, содержащему природные токоферолы, так же закономерно значительно увеличивает период индукции (соответственно кривые 3, 5).

Описанные кинетические подходы позволили сформулировать основные термины и определения в области «антиоксиданты», внесенные в стандарт организации, который был разработан в ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии Наук (ИБХФ РАН).

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТА ОРГАНИЗАЦИИ СТО ИБХФ РАН 1.0-2008 В ОБЛАСТИ «АНТИОКСИДАНТЫ»

В различных областях науки и техники нормативным документом является стандарт, регламентирующий корректное применение терминов, их определений и единиц измерений в соответствующей области. В настоящее время подобный документ в России в области «антиоксиданты» отсутствует и таким документом должен был быть национальный стандарт. Существование национального стандарта в области «антиоксиданты» необходимо для понимания и сравнения результатов измерений всеми заинтересованными лицами: производителями, продавцами и потребителями продукции, содержащей антиоксиданты.

Таким образом, целесообразна разработка национального стандарта на термины и определения в качестве необходимого шага для создания единого информационного поля в области «антиоксиданты».

Необходимо отметить, что решение вопросов по разработке национального стандарта находится в сфере деятельности трех различных технических комитетов Федерально-

го агентства по техническому регулированию: ТК-450, «Лекарственные средства»; ТК-60, «Химия»; ТК-335, «Агропромышленная продукция». Это потребует как координации организационных работ с этими комитетами, так и экспертной работы с различными организациями, профессиональный интерес которых находится в сфере деятельности перечисленных технических комитетов.

Самым первым шагом в попытке наведения информационного порядка была разработка стандарта организации на термины и определения в области «антиоксиданты», предпринятая в ИБХФ РАН [40]. Стандарт СТО ИБХФ РАН 1.0-2008 «Антиоксиданты. Химический анализ и определение показателей качества. Термины и определения» был разработан с привлечением ведущих специалистов химиков-синтетиков, химиков-кинетиков, биохимиков, биологов из академической, отраслевой и вузовской науки. Были рассмотрены и обсуждены мнения десятков людей, дополняющие, а зачастую и противоречащие друг другу.

При разработке СТО учитывали необходимые нормативные документы, в частности: ФЗ от 27.12.02 № 184-ФЗ, ГОСТ Р 1.4-2004, ГОСТ Р 1.2-2004, ГОСТ 1.5-2001, ГОСТ Р ИСО 9000-2001, ГОСТ Р 8.315-97, ГОСТ Р 8.563-96, РМГ 60-2003.

В изданном стандарте:

- приведены общие термины и определения;
- даны пояснения к процессам окисления органических соединений, на которых базируется терминология разработанного СТО;
- предложены качественные и количественные показатели действия АО;
- предложена классификация АО с учетом различных признаков АО и приведены соответствующие примеры;
- введен раздел по метрологическому обеспечению измерений.

В качестве примера ниже приведены рекомендуемые в СТО ИБХФ РАН 1.0-2008 термины и определения «Антиоксидант» и «Биоантиок-

сидант». Идея кинетического подхода к формулировке термина «Антиоксидант» была заложена еще в [1, 41]. В СТО эта идея была сформулирована в более ёмком конкретном виде.

Антиоксиданты - вещества, в малых концентрациях тормозящие процессы окисления органических веществ кислородом по различным механизмам в модельных системах.

Такое определение прекрасно совпадает с определением, принятым в англоязычной литературе [42, 43]:

«**Antioxidant** is any substance that, when present at low concentration compared with those of an oxidizable substrate, significantly delays or prevents oxidation of that substrate» (**Антиоксидант** - любое вещество, которое присутствует при более низкой концентрации по сравнению с концентрацией окисляемого субстрата и значительно замедляет или предотвращает окисление этого субстрата).

Следует подчеркнуть, что использование такого определения «антиоксидант» обосновано и целенаправленно позволяет проводить последовательные системные исследования по разработке новых медицинских препаратов антиоксидантного действия так, как это было сделано для препаратов «Мексидол» и «Дибунол»:

- синтез органических соединений, потенциальных антиоксидантов;
- оценка их антиоксидантной и антирадикальной активности с помощью физико-химических методов на модельных системах *in vitro*;
- оценка их возможной прооксидантной активности *in vitro* *;
- оценка их токсичности;
- проведение комплекса доклинических исследований потенциальных препаратов *ex vivo* и *in vivo*;
- проведение клинических испытаний.

Подобный подход позволил обнаружить, хотя и несколько запоздало, прооксидантный эффект для аскорбиновой кислоты *in vitro* [44-46]. Действительно прооксидантный эффект *in vivo* для аскорбиновой кислоты был отмечен, например, в [47].

С учетом предыдущего определения было сформулировано следующее ключевое определение. **Биоантиоксиданты** – антиоксиданты, тормозящие процессы окисления в модельных системах и сохраняющие эти свойства в организме после введения.

Были сформулированы также другие определения:

- концентрация антиоксиданта;
- содержание антиоксиданта по отношению к стандартному образцу;
- суммарное содержание антиоксидантов по отношению к стандартному образцу;
- антирадикальная активность индивидуального антиоксиданта;
- антиоксидантная активность индивидуального антиоксиданта.

ВЫВОДЫ

1. Проведен подробный анализ проблем, возникающих при измерении антиоксидантов в различных объектах.
2. Детально рассмотрены недостатки имеющихся методов, терминов, определений и единиц измерений.
3. Предложен и обоснован кинетический критерий отнесения или не отнесения какого-либо вещества к группе веществ «антиоксидант».
4. Сообщается о разработке стандарта организации СТО ИБХФ РАН 1.0-2008 в области «антиоксиданты».
5. Обоснована необходимость разработки национального стандарта в области «антиоксиданты».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. *Торможение процессов окисления жиров*. М: Пищепромиздат, 1961. 359 С.
2. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. *Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе*. М: Наука, 1966. 375 С.
3. Яшин А.Я., Яшин Я.И. *Приборы и автоматизация*. 2004. № 11. С. 45-48.

4. Денисов Е.Т., Азатян В.В. Ингибирование цепных реакций, Черноголовка, 1997, 268 С.
5. Шляпинтох В.Я., Карпухин О.Н., Постников Л.М. и др. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. М: Наука, 1966. 370 С.
6. Бурлакова Е. Б., Алесенко Ф. В., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М: Наука, 1975. 214 С.
7. Бурлакова Е.Б., Васьковский В.С., Сыскин Г.Л., Храпова Н.Г. Антиоксиданты. М: Наука, 1975. 201 С.
8. Свободнорадикальные состояния и их роль в процессах лучевого поражения и злокачественного роста. М: Наука, 1971.
9. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М: Наука, 1972. 252 С.
10. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. // Успехи химии. 1985. Т. 54. С. 1540-1558.
11. Абдуллин И.Ф., Турова Е.Н., Будников Г.К. и др. Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2002. Т. 68. № 9. С. 12-15.
12. Лапин А.А., Борисенков М.Ф., Карманов А.П. и др. // Химия растительного сырья. 2007. № 2. С. 79-82.
13. Яшин Я.И., Яшин А.Я. // Компетентность. 2009. №8. С. 50-53.
14. Николаев Е.И., Степанова Е.В., Ландесман Е.О. и др. // Мясная индустрия. 2008. № 12. С. 36-39.
15. Сампиев, А.М. Патент РФ 2238563 (2003).
16. Хайруллина В.Р., Якупова Л.Р., Герчиков А.Я. и др. // Химия растит. сырья. 2008. № 4. С. 59-64.
17. Яшин А.Я., Яшин Я.И. // Приборы и автоматизация. 2004. №11. С. 45-48.
17. Henning S.M. // Am. J. Clin. Nutr. 2004. V. 80. P. 1558-1562..
18. Шишкина, Л.Н. Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*. –М: Наука, 1992. 110 С. С. 26-30.
19. Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Мальцева Е.В. // Химия растит. сырья. 2004. № 3. С. 63–75.
20. Самусенко, А.С. // Энциклопедия инженера-химика. 2007. № 10. С. 18-22.
21. Машенцева А.А., Казбекова А.Т., Сейтеметов Т.С. // Вестник Карагандинского университета. Серия химия 2010. № 1(57). С. 11-19.
22. ФС 42-1522-98
23. ГОСТ 30627.3-98.
24. Сизова Н.В., Андреева Н.Ю. // Химия растит. сырья. 2005. № 2. С. 41-43.
25. Белов В.В., Е. Л. Мальцева, Н. П. Пальмина // Радиационная биология. Радиоэкология. Материалы III Международного Симпозиума. 2003. Т. 43. № 3. С. 306-309.
26. Наумов В.З., Ющенко А.А., Теплый Д.Л. // Бюлл. экспер. биол. и медиц., 2000. Т. 129. № 1. С. 48-49.
27. Вышемирский Ф.А., Смирнова О.И., Левина Н.Н. // Сыроделие и маслоделие 2005. № 5. С. 40-42.
28. Патент РФ 2238555 .
29. Лапин А.А. Индустрия напитков. 2008. № 5. С. 118-122.
30. Матвеева С.А. Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*. –М.: Наука. -1992. -110 с. С. 86-91.
31. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд-во Института биомедицинской химии РАН. 1995. 114 С.
32. Вартамян Л.С., Гуревич С.М. // Вопросы медицинской химии. 1999. № 4. С. 314-320.
33. Роднова Е.А., Иванов В.В., Чучалин В.С. и др. Бюлл. сибирской медицины. 2011. Т. 10. № 5. С. 95-100.
34. Карпухин О.Н., Похолок Т.В., Шляпинтох В.Я. // Высокомолек. соединения. 1971. Т. 13. № 1. С. 22-28.
35. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 С.
36. Ed. Scott G. Atmospheric oxidation and antioxidants, Vols. I-III. Elsevier, Amsterdam, 1993.
37. http://www.otruta.com/article/limonnaya_kislota.php
38. Смагин, А.А. Изв. вузов. Пищевая технология. 1987. № 3. С. 82-84.
39. Храпова Н.Г., Скибида И.П., Мисин В.М. Химич. физика. 2010. Т. 29. № 6. С. 76-80.

40. **Бурлакова Е.Б., Мисин В.М., Храпова Н.Г., Завьялов А.Ю.** *Антиоксиданты. Термины и определения.* М.: Изд-во РУДН, 2010. 63 С. ISBN 978-5-209-03795-8.
41. **Березин И.В., Денисов Е.Т., Эмануэль Н.М.** *Окисление циклогексана.* Изд. МГУ, 1962. 456 С.
42. **Halliwel B.** *Commentary.* // *Biochemical Pharmacology.* 1995. V. 49. No 10. P. 1341-1348.
43. **Halliwel B, Gutteridge JMC.** *Free radicals in biology and medicine: Oxford University Pres.* 1999.
44. **Сирохман И.В.** *Товароведение.* 1986. № 19. С. 26-29.
45. **Полярова Н.В., Шишкина Л.Н.** *IV Конф. «Биоантиоксидант», июнь 1992г., М.: 1993. Т. 1. С. 39-41.*
46. **Смирнова О.В., Ефимова И.В., Опейда И.А.** // *Журнал прикладной химии.* 2011. Т. 84. № 3. С. 435-438.
47. **M. Caraballoso, M. Sacristan, C. Serra and X. Bon,** *Cochrane Database Syst.* 2002. Rev. 2, CD002141.

САМОЛЕЧЕНИЕ И ИНТЕРНЕТ: МОЖНО ЛИ ОБОЙТИСЬ БЕЗ ФАРМАЦЕВТА (НА ПРИМЕРЕ СИМПТОМА «ДИАРЕЯ»)

Л.Н. Минапов

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Т.А. Ахметова

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

С.Н. Егорова

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

В данной работе изучены рекомендации интернет-источников о безрецептурных лекарственных средствах, применяемых при диарее. Определен топ-3 лекарственных средств безрецептурного отпуска, упоминающихся в сети интернет. Установлено, что рекомендации интернет-источников противоречат рекомендациям ВОЗ.

Ключевые слова: самолечение, диарея, безрецептурный отпуск.

SELF-MEDICATION AND THE INTERNET: IS IT POSSIBLE TO DO WITHOUT PHARMACIST (ON THE EXAMPLE OF SYMPTOM “DIARRHEA”)

L.N.Minapov, T.A.Akhmetova, S.N.Egorova
Kazan State Medical University

Recommendations from Internet sources about over the counter medicines (OTC) used for treatment of diarrhea were analyzed. We have identified the top 3 nonprescription drugs mentioned in the Internet. Recommendations from the Internet sources were contrary to WHO recommendations.

Key words: self-medication, diarrhea, OTC drugs.

Самолечение – это использование потребителем лекарственных препаратов, находящихся в свободной продаже, для профилактики и лечения нарушений самочувствия и симптомов, распознанных им самим или

продолжение использования лекарственных средств (ЛС), однажды предписанных врачом, при хронических заболеваниях или симптомах. На практике оно также включает лечение одного члена семьи или знакомого другим, особенно когда дело касается лечения детей. Самолечение применяется для поддержания здоровья, профилактики заболеваний, лечения легких и незначительных недугов, поддержания качества жизни при хронических заболеваниях, реабилитации [1, 2].

Для современного потребителя одним из основных источников о товарах, включая ЛС безрецептурного отпуска (БРО), является интернет.

Целью проведенного нами исследования являлось выяснить, насколько возможно потребителю, пользуясь интернет-ресурсами, осуществить рациональный выбор ЛС БРО. В качестве примера недомогания выбрана диарея – одна из наиболее частых причин обращения в аптеку за фармацевтической консультацией и для приобретения ЛС БРО.

Согласно рекомендациям ВОЗ, лечение диареи начинают с патогенетической терапии, прежде всего, восполняя потерю жидкости и электролитов применением оральных регидратационных растворов (ОРР) [3]. Доказана также эффективность диосмектита при острой водянистой диарее у детей и у взрослых [4, 5].

Нами проведен анализ предложений ЛС БРО для лечения диареи при запросе в поисковой системе «Яндекс» словосочетания «интернет аптека диарея». По данному запросу

было выдано 463 000 ответов.

Проведен анализ топ-100 сайтов, содержащих информацию о ЛС БРО для применения при диарее, – «интернет-витрины» аптек, а также сайты с рекомендациями обще-

го характера. Результаты исследования частоты упоминания ЛС и других рекомендаций при диарее (количество упоминаний в первых 100 сайтах) представлены на рисунке 1.

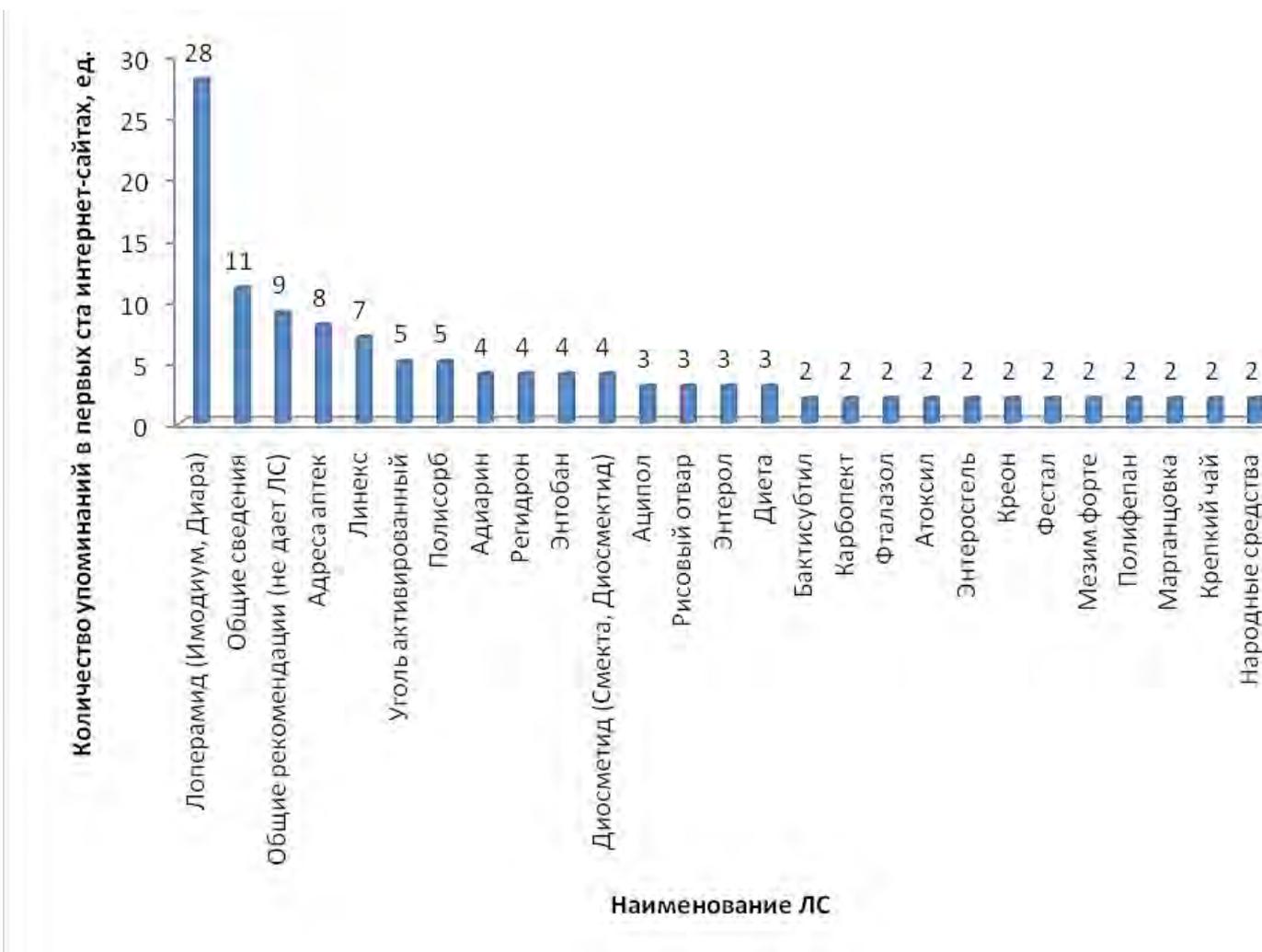


Рис. 1 Распределение ЛС и других рекомендаций по числу упоминаний в топ-100 сайтов по запросу «интернет аптека диарея»

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, для самолечения при диарее интернет-ресурсы рекомендуют ЛС БРО: лоперамид (имодиум, диара), линекс, полисорб, активированный уголь, энтобан, регидрон, энтерол, аципол, диосмектит, ферментные ЛС (мезим, фестал, креон), энтеросгель, а также народные средства – рисовый отвар, крепкий чай, «марганцовку», диету и дают общие рекомендации по лечению. Приводятся также адреса аптек. ЛС БРО с доказанной эффективностью – регидрон (оральная регидрационная

соль) и диосмектит – находятся на 8 месте, не привлекая внимание потребителя. В числе рекомендаций также «рецептурные» ЛС – Фталазол (2), Энтобан (4), применение которых недопустимо без назначения врача.

Следует отметить, что в ТОП 100 существуют сайты с описанием только одного ЛС, 2-х и 3-х и более ЛС, и распределено это соотношением следующим образом: 1 рекомендация – 62%, 2 – 11%, 3 и более ЛС - 27%. Рисунок 2.



Рис. 2 Распределение количества сайтов по количеству выдаваемых ЛС

В ТОП 20 (наиболее часто посещаемые страницы) распределение по запросу не отличается от ТОП 100. Рисунок 3.

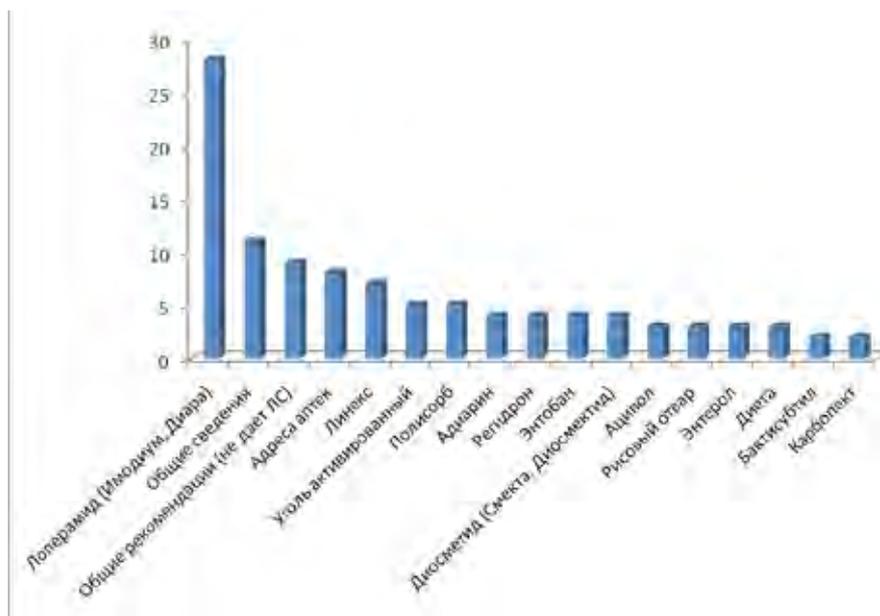


Рис. 3 Распределение ЛС по количеству упоминаний в топ-20 интернет-сайтах по запросу «интернет аптека диарея»

Как следует из рисунка 3, сайты предлагают для самолечения диареи прежде всего (топ-3 ЛС БРО) Лоперамид, Линекс и активированный уголь.

В дальнейших исследованиях на каждом сайте из топ-100 был выделен топ-3 ЛС БРО – первые наименования из рекомендуемых ЛС БРО.

Самый высокий показатель по интернет-

рекомендациям у МНН лоперамид (Имодиум – Лоперамид - Лопедиум) – 32 из 125 рекомендаций. Следует отметить, что кроме ЛС БРО, интернет-ресурсы рекомендуют использование «рецептурных» ЛС – фталазол, энтобан. Рекомендованные ВОЗ оральные регидратационные растворы содержатся всего в 5 % рекомендаций топ-3 (регидрон).

1. Таким образом, вместо первоочередного при диарее возмещения потери жидкости и электролитов, потребитель ориентирован, прежде всего, на приобретение ЛС, тормозящих моторику кишечника (препараты лоперамида). Данные препараты могут осложнить течение диареи инфекционного генеза, углубить интоксикацию, поскольку будут препятствовать удалению токсинов с жидким содержимым кишечника, противопоказаны в I триместре беременности, при грудном вскармливании и детям до 6 лет [6].
2. Результаты проведенного исследования на примере симптома «диарея» свидетельствуют о том, что, несмотря на возрастающую роль интернета как источника информации при выборе товаров, на основании «виртуальной витрины» аптеки потребитель не может самостоятельно осуществить надлежащий выбор ЛС БРО и нуждается в консультативной врачебной помощи. Порядок представления информации о ЛС БРО на «интернет-витринах» аптек, как следует из полученных данных, носит рекламный характер и не отражает значимости ЛС БРО для устранения недомогания. Реклама не может и не должна быть источником сведений для самолечения [7].
3. Следует отметить, что в странах ЕС существует постоянно обновляющаяся электронная система распространения информации об использовании безрецептурных препаратов – TESEMED [8].
4. Назрела необходимость разработки стандартизованных рекомендаций по фармацевтическому консультированию при использовании ЛС БРО в рамках ответственного самолечения.

1. **Фармацевтическая опека – основное направление профессиональной деятельности провизора** URL: <http://zdorovo.ua/statya/farmatsevticheskaya-opekaosnovnoe-napravlenie-professionalnoj-deyatelnosti-provizora>.
2. **Дмитриев, В. А.** Актуальные вопросы политики лекарственного самолечения / *Современные медицинские технологии*. – 2010. - № 5. С. 92-96.
3. **Лечение диареи: Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена.** – ВОЗ, 2006. – 51 С.
4. **Dupont C., Foo J., Garnier P. et al.** Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 7 (4): 456–462.
5. **Khediri F., Ilhem Mrad A., Azzouz M. et al.** Efficacy of diosmectite (Smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2011; 2011: 1–8.
6. **Имодиум.** Инструкция по применению лекарственного препарата / http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=2398&isOld=1&t=
7. **Зорин Н.А.,** О вреде рекламы лекарств и «ответственном самолечении» / <http://osdm.org/blog/2013/06/29/n-a-zorin-novaya-statya/>
8. **Sanz F, Silveira C, Díaz C, Alonso A, et al.** Information technology in community pharmacies for supporting responsible self-medication *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Sep 1;57(17):1601-3.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УДК 615.322

ПРИНЦИПЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ БЛИЗКИХ ВИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Н.С. Терёшина д.ф.н., ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, teryoshinan@mail.ru

Разработаны принципы стандартизации гомеопатических субстанций из близких видов растительного сырья: настоек *Strychnos nuxvomica*, *Strychnos ignatii*, *Colchicum autumnale*, *Colchicum speciosum*. Показано использование методов тонкослойной хроматографии (ТСХ), УФ-спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Установлено различие в цитотоксической активности препаратов двух видов безвременника на клеточной культуре HeLa.

Ключевые слова: *Strychnos nuxvomica*, *Strychnos ignatii*, *Colchicum autumnale*, *Colchicum speciosum*, алкалоиды, ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия, цитотоксическая активность.

THE PRINCIPLES OF STANDARDIZATION AND USE OF HOMEOPATHIC MEDICINES FROM CLOSELY RELATED SPECIES OF PLANT RAW MATERIALS

N.S. Teryoshina

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

The principles of standardization of homeopathic substances of similar species of plant raw materials: tinctures *Strychnos nuxvomica*, *Strychnos ignatii*, *Colchicum autumnale*, *Colchicum speciosum*. Shows the use of the methods of thin-layer chromatography (TLC), UV spectrophotometry, high performance liquid

chromatography (HPLC). Differences in the cytotoxic activity of preparations of two species of *Colchicum* in cell culture HeLa.

Key words: *Strychnos nuxvomica*, *Strychnos ignatii*, *Colchicum autumnale*, *Colchicum speciosum*, alkaloids, TLC, HPLC, UV spectrophotometry, cytotoxic activity.

Настойки гомеопатические матричные (НГМ) из лекарственного растительного сырья являются основными субстанциями, используемыми в гомеопатии. Для их получения часто используются близкие виды сырья, стандартизация которых и установление возможной взаимозаменяемости представляет собой необходимое условие при разработке лекарственных средств [1]. Это особенно актуально при введении в медицинскую практику сырья нового близкого вида. Несмотря на схожий состав биологически активных веществ (БАВ) близких видов сырья, фармакологическая активность препаратов, полученных из них, часто бывает различной. Для таких препаратов часто трудно однозначно определить подлинность и разработать показатели качества. В связи с этим, целью настоящего исследования являлась разработка принципов стандартизации гомеопатических субстанций - настоек, полученных из близких видов лекарственного растительного сырья, на примере двух видов чилибухи и безвременника.

В гомеопатии широко используются два вида чилибухи: рвотная и Игнация. В Российской Федерации зарегистрировано более 60 многокомпонентных препаратов, содержащих

матричную гомеопатическую настойку чилибухи рвотной и более 50 комплексных препаратов чилибухи Игнация. В качестве лекарственного растительного сырья для получения настоек чилибухи используются спелые высушенные семена растений. Основными действующими веществами семян как чилибухи рвотной, так и чилибухи Игнация являются алкалоиды (группы индола), содержание которых достигает 2-3%, при этом основная доля приходится на стрихнин и бруцин, остальные алкалоиды, составляют не более 0,1% [2, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Однако соотношение этих алкалоидов в сырье различно: в чилибухе рвотной на долю стрихнина приходится около половины от общего количества алкалоидов, а в чилибухе Игнация – около двух третей. Упомянутое соотношение отражается на терапевтических действиях настоек. При испытании на здоровых людях было установлено определенное различие в действии чилибухи рвотной и чилибухи Игнация [9, 10, 11].

Растения рода безвременник широко используется в официальной медицине, гомеопатии и народной медицине. Наибольшее практическое применение нашли два вида: безвременник осенний и безвременник великолепный. Безвременник осенний применяется в гомеопатии и описан во всех ведущих гомеопатических фармакопеях [12, 13, 14]. Безвременник великолепный в России является фармакопейным видом, а препараты из данного вида применяются в аллопатии при лечении раковых заболеваний. В Российской Федерации оба вида безвременника разрешены к использованию в гомеопатии, они включены в перечень гомеопатических препаратов, разрешенных к применению в соответствии с приказом Минздравмедпрома России от 29.11.95 № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». Однако данных о сравнительном составе НГМ и сопоставимости их биологической активности нет. Сырьем для получения гомеопатических настоек безвременника служат свежие клубнелуковицы, собранные весной. Основным классом веществ являются алкалоиды трополонового ряда, которых к настоящему времени выделено свыше 20. Глав-

ными алкалоидами клубнелуковиц безвременника являются колхицин и колхамин (син. демекоцин), остальные алкалоиды являются минорными [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны НГМ из двух видов чилибухи и двух видов безвременника.

Сырьем для получения настоек безвременника служили свежие, заготовленные весной перед началом цветения клубнелуковицы безвременника осеннего (*Colchicum autumnale* L.) и безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum* Stev.), семейства лилейных – Liliaceae, а также спелые высушенные семена чилибухи рвотной - *Strychnos nux vomica* L. и чилибухи Игнация (*Strychnos Ignatii* Bergius), семейства Логаниевые (Loganiaceae).

Настойки гомеопатические получали в соответствии Общей фармакопейной статьей (ОФС 42-0027-05) «Настойки гомеопатические матричные».

МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ НГМ БЕЗВРЕМЕННОКА ОСЕННЕГО И ВЕЛИКОЛЕПНОГО

Матричные настойки получают методом мацерации. Лекарственное растительное сырье взвешивают, определяют влажность. Сырье тщательно измельчают. Измельченную растительную массу взвешивают и немедленно заливают не менее чем половинным от массы лекарственного растительного сырья количеством спирта этилового 86% (по массе), перемешивают и оставляют в плотно закрытом сосуде при температуре не выше 20°C.

По формуле (1) рассчитывают необходимое для растительной массы количество спирта этилового 86 % (по массе) в килограммах (E_1).

$$E_1 = \frac{m \cdot W}{100}, \quad (1)$$

где: m - масса растительного сырья, в килограммах;
 W - влажность сырья, в процентах.

От рассчитанного количества спирта этилового 86% (E_1) вычитают количество ранее прибавленного спирта, и остаток спирта смешивают с полученной массой. Массу оставляют не менее чем на 10 дней при температуре не выше 20°C при периодическом встряхивании. Затем массу отжимают и фильтруют.

Если содержание суммы алкалоидов в фильтрате превышает нормируемое, то необходимое количество спирта этилового 62% для разбавления настойки (E_2) рассчитывают по формуле (2):

$$E_2 = \frac{P (B_x - B_o)}{B_o}, \quad (2)$$

где: P – масса фильтрата, кг,

B_x – нормируемое количественное содержание суммы алкалоидов, %,

B_o – количественное содержание суммы алкалоидов в фильтрате, %.

МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ НГМ ЧИЛИБУХИ РВОТНОЙ И ЧИЛИБУХИ ИГНАЦИЯ

Одну часть измельченного до 0,5 мм сырья заливают 10 частями спирта этилового 62% (по массе) и оставляют в хорошо закрытом сосуде в защищенном от света месте при температуре не выше 20°C не менее 8 суток при ежедневном перемешивании. Затем жидкость сливают, массу отжимают под прессом, оба слива объединяют и оставляют в закрытом сосуде в течение 8 суток при температуре не выше 20°C, после чего фильтруют. В фильтрате определяют содержание суммы алкалоидов.

Если содержание суммы алкалоидов в фильтрате превышает нормируемое, то необходимое количество спирта этилового 62% для разбавления настойки рассчитывают по формуле (2).

Идентификацию БАВ проводили с помощью качественных реакций и методом ТСХ на пластинках «Merck», «Sorbfil». Спектры поглощения соединений, исследуемых растворов в УФ- и видимой областях спектра записывали на приборах: Hitachi (Япония), «Cary 50 Scan» фирмы Varian в кюветах с толщиной слоя 1

см. Количественное определение колхицина и колхамин в настойках безвременника проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Waters» (США), с последующей компьютерной обработкой результатов исследований с помощью программы «Мультихром для «Windows». Разделение проводили на металлической колонке Nucleosil 5C-18 (производство Macherey-Nagel, Германия) с градиентной подачей подвижной фазы. В качестве подвижной фазы использовали: А - ацетонитрил, В - 0,15% фосфорная кислота в соотношении 27:73. Элюирование проводилось при скорости подачи элюента 1100 мкл/мин. Детектирование проводилось с помощью переменного волнового УФ-спектрофотометрического детектора при длине волны 254 нм.

При разработке методик качественного и количественного определения были использованы стандарты: колхицин (ФС 42-2508-87; Sigma, CAS N 64-86-8); колхамин /демеколцин/ (ФС 42-2508-87; Sigma, CAS N 477-30-5); стрихнин (Sigma [CAS 57-24-9]); бруцин (Sigma [CAS 4845-99-2]).

Для исследования цитотоксичности НГМ безвременников и разведений применяли МТТ-тест (МТТ-3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, производство «Sigma», США). В качестве клеточной культуры использовали Hela (аденокарцинома шейки матки человека), в качестве инкубационной среды в - ДМЕМ, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки (производство «BioWest», Франция). Элюирование проводилось с помощью МТТ до конечной концентрации 0.45 мг•мл⁻¹, образовавшийся МТТ-формазан растворяли подкисленным спиртом (50% изопропиловый спирт, 0.05 N HCl). Детектирование проводилось с помощью УФ-спектрофотометрического детектора при длине волны 570 нм.

При обработке полученных результатов применяли метод вариационно-статистического анализа с использованием критерия достоверности по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными действующими веществами семян чилибухи, как было показано, являются алкалоиды группы индола: стрихнин и бруцин. Методики установления подлинности НГМ, приведенные ведущими гомеопатическими фармакопеями не позволяют отличить одну настойку от другой. С целью определения подлинности настоек чилибухи были изучены качественные реакции на основные группы БАВ, описанные в литературе, в том числе с кислотами (серной, азотной), раствором аммония ванадата в кислоте серной концентрированной и раствором калия бихромата в серной кислоте [12, 13, 14]. Установлено, что обе настойки показывают аналогичные результаты на все исследуемые реактивы.

Считается, что вклад в биологическую активность гомеопатической настойки вносят все БАВ, входящие в ее состав [15]. В связи с этим, для НГМ всеми ведущими гомеопатическими фармакопеями и фирмами-производителями предусмотрено исследование методом тонкослойной хроматографии. При этом подтверждается наличие не только основных классов соединений настоек, но и отдельных БАВ.

Одной из задач данного исследования было разработать такие методы анализа, которые могли бы как показать подлинность каждой из исследуемых настоек по основным действующим веществам, так и отличие одной настойки от другой. С этой целью изучены подвижные фазы:

- 1) хлороформ – спирт метиловый – аммиака раствор концентрированный (95 : 5 : 1),
- 2) хлороформ – ацетон – диэтиламин (25 : 20 : 5),
- 3) спирт этиловый - аммиака раствор концентрированный (95 : 5).

Обнаружение зон алкалоидов проводили концентрированной азотной кислотой, парами йода, модифицированным реактивом Драгендорфа, в УФ-свете при 254 нм и 365 нм. Наиболее четкое разделение стрихнина и бруцина достигнуто в подвижной фазе 2. На хромато-

грамме получены 2 зоны алкалоидов, которые идентифицированы с растворами свидетелей как стрихнин (R_f около 0,50) и бруцин (R_f около 0,40). Другие алкалоиды содержатся в значительно меньших количествах и при данной нагрузке хроматограммы не проявляются. Метод ТСХ позволяет отличить настойку чилибухи рвотной от чилибухи Игнация. На хроматограмме настойки чилибухи рвотной две зоны адсорбции имеют одинаковую площадь и яркость в УФ-свете, а на хроматограмме чилибухи Игнация зона бруцина имеет значительно меньшую яркость по сравнению с зоной стрихнина. Это связано с различным содержанием двух основных алкалоидов в настойках.

Стандартизация каждого вида НГМ должна включать количественное определение, в особенности это касается ядовитых и сильнодействующих веществ. Для количественной оценки суммы алкалоидов в настойках чилибухи была использована методика спектрофотометрического определения при двух длинах волн 264 и 300 нм [10]. Экспериментальными исследованиями установлена норма по содержанию суммы алкалоидов (стрихнина и бруцина) в настойке *Strychnos nux-vomica* – от 0,20 до 0,30%, из которых стрихнина от 43 до 55 %, а в настойке *Strychnos ignatii* - от 0,20 до 0,40% суммы алкалоидов, из которых стрихнина не менее 55%.

В Российской Федерации разрешены к применению два вида безвременника: осенний (*Colchicum autumnale* L.) и великолепный (*Colchicum Speciosum* Stev.), отличия в анатомо-диагностических признаках сырья носят незначительный характер. Матричные настойки двух видов безвременника дают характерные качественные реакции с калия гидроксидом, азотной и серной кислотами, описанные в литературе. Сравнительное исследование методом ТСХ позволило установить, что качественный состав настоек из двух видов безвременника отличается составом некоторых минорных компонентов, однако показывает наличие двух основных алкалоидов: колхицина и колхамина. (Рисунок 1).

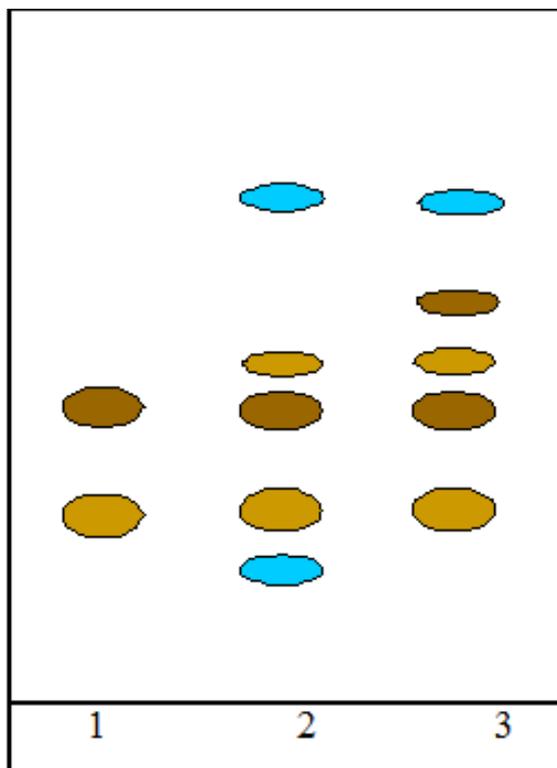


Рис. 1 Хроматограмма гомеопатических матричных настоек безвременников осеннего и великолепного. Подвижная фаза: спирт *n*-бутиловый - кислота уксусная ледяная - вода (40:10:10). 1 - раствор сравнения ($R_f \sim 0,25$ - колхицин; $R_f \sim 0,45$ - колхамин). 2 - НГМ *Colchicum autumnale* ($R_f \sim 0,20$, $R_f \sim 0,25$ (колхицин), $R_f \sim 0,45$ (колхамин), $R_f \sim 0,56$, $R_f \sim 0,75$). 3 - НГМ *Colchicum speciosum* ($R_f \sim 0,25$ (колхицин), $R_f \sim 0,45$ (колхамин), $R_f \sim 0,56$, $R_f \sim 0,60$, $R_f \sim 0,75$).

Методом ВЭЖХ в сочетании с детекцией по масс- и УФ-спектрам был установлен качественный состав и количественное содержание как основных, так и минорных алкалоидов. В матричных настойках безвременни-

ка осеннего и великолепного обнаружено 7 и 9 алкалоидов соответственно (Рисунки 2, 3). Кроме колхицина и колхамина установлено наличие 2-деметилколхицин-глюкозида, 2-деметилколхицина и 3-деметилколхицина.

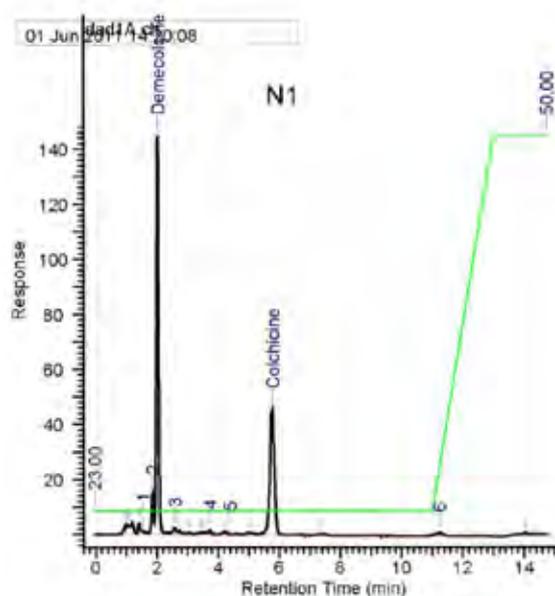


Рис. 2 ВЭЖХ НГМ безвременника осеннего

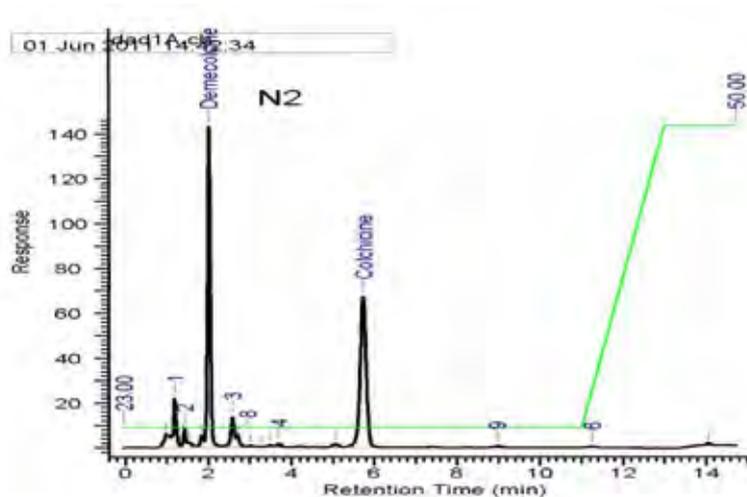


Рис. 3 ВЭЖХ НГМ безвременника великолепного

Для изучения сравнительной биологической активности настоек был выбран метод изучения цитотоксической активности на культуре клеток Hela, позволяющий получить объективные данные. Установлено, что при обычном разведении настоек без потенцирования биологическая активность плавно снижается, в то время как гомеопатические разведения дают различные показатели, например, для настоек

ки безвременника осеннего имеются максимумы для разведения D2, а для настойки безвременника великолепного у разведения D2 наблюдается падение активности по сравнению с разведениями D1 и D3. В целом, активность разведений безвременника осеннего выше, однако у разведения D6 получен противоположный результат. (Рисунок 4).

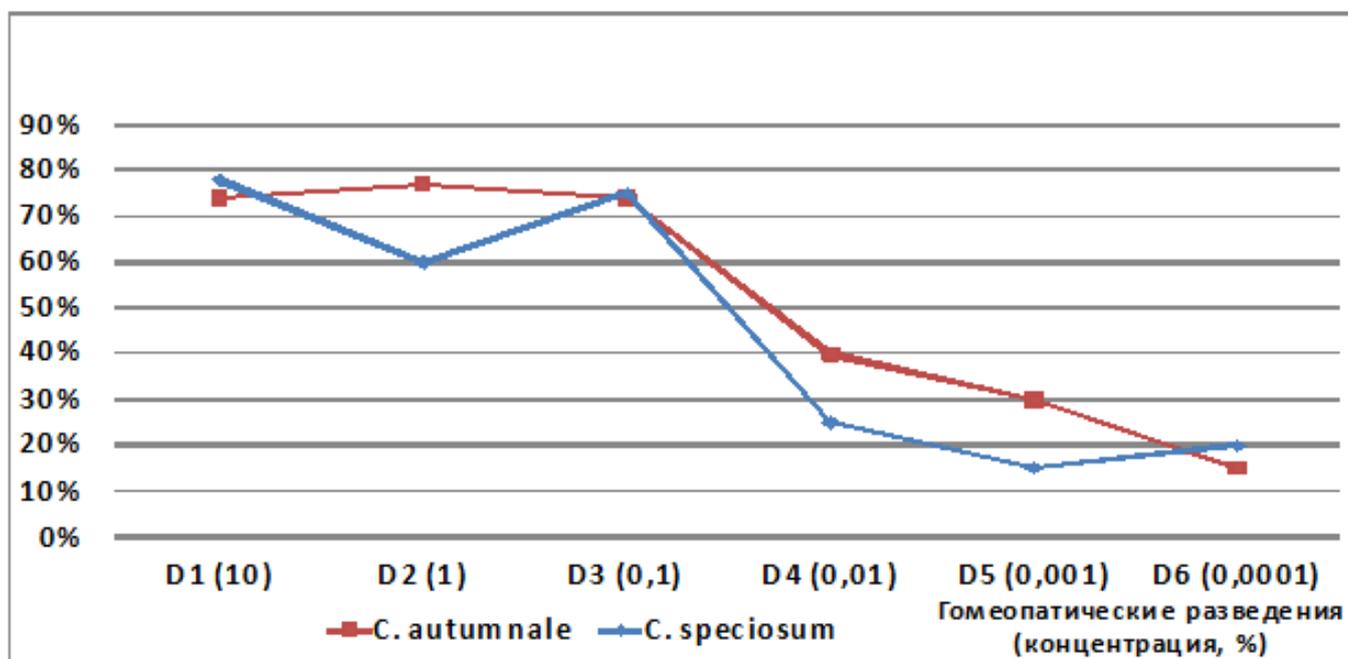


Рис. 4 Цитотоксическая активность гомеопатических разведений НГМ безвременника великолепного и безвременника осеннего (на клетках Hela)

ВЫВОДЫ

1. Используя комплекс химических и физико-химических методов можно однозначно подтвердить не только подлинность каждой из НГМ из близких видов растительного сырья, но и охарактеризовать их качество.
2. Для оценки взаимозаменяемости НГМ из близких видов сырья необходимо проведение комплексных исследований химического состава и их биологической активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Технология и контроль качества гомеопатических лекарственных препаратов / Терёшина Н.С., Костенникова З.П., Самылина И.А.** – М: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. – 206 С.
2. **Биологически активные вещества гомеопатического лекарственного сырья / А.В. Патудин, Н.С. Терёшина, В.С. Мищенко, Л.И. Ильенко.** – М: Знак. - 2009.- 588 С.
3. **Baser, K.H.C., Bisset N.G., Hylands P.J.** *Protostrychnine, a new alkaloid from Strychnos nux-vomica // Phytochemistry.* - 1979.-Vol. 18. - P. 512-514.
4. **Datta B., Bisset N.G., Stuttgart W.** *Alkaloids of Strychnos ignatii // Planta medica.* - 1990. - Vol. 56, N 1. - P. 133.
5. **Liu X.H., Li W.** *Chemical constituents from maqianzi (Strychnos nux vomica) // Chin. Tradit. Herb. Drugs.* – 1998. – Vol. 29. – P. 435-438.
6. **Queten-Leclereq J., Angenot L., Bisset N.G.** *South american Strychnos species: ethnobotany (except curare) and alkaloid screening // J. Ethno Pharmacol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 1-52.
6. **Yang X.W., Yan Z.K.** *Studies on the chemical constituents of alkaloids in seeds of Strychnos nux vomica L. // J. Chim. Mater. Med. (Zhongguo Zhongyao Zazhi).* – 1993. – Vol. 18. - P. 739-740.
7. **Sinha M. K., Sinha A. K. et al.** *Toxic effects of alkaloid extracts of Strychnos nux-vomica, Datura metel and Argemone mexicana on the behaviour of chromatophores and mucous glands of Indian minor carp Labeo bata (Ham.). // Journal of Environmental Biology.*- 1999.- Vol. 20, N 4. – P. 293-298.
8. **Вавилова Н.М.** *Гомеопатическая фармакодинамика.* - «Гомеопатический центр», Смоленск. - М.: Эверест. - 1994.- Ч. 1, 2.
9. **Терёшина Н.С.** *Изучение алкалоидов матричной гомеопатической настойки чилибухи Игнация. // Фармация.* – 2003. - № 3. - С. 40-42.
10. **Homoeopathic Repetitorium / Materia Medica in Tabular Form.** *Publihed by Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe.* – 1994 Edition. – 165 p.
11. **Homoeopathic pharmacopoeia of India (H.P.I.)**- vol.1, 1971; vol.2, 1974; vol.3, 1978; vol.4, 1984; vol.5, 1987; vol.6, 1990.
12. **Homöopathisches Arzneibuch.** - 2005.
13. **Pharmacopée Francaise X edition. III. Monographies (Souches pour préparations homoeopathiques)** - Paris. - 1989.
14. **Кейн С.** *Гомеопатическая фармация. Введение и руководство.* – М: Гомеопатическая медицина, 2002. – 256 С.

АНАЛИЗ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ В ТРАВЕ ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО И ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА

В.Н. Бубенчикова д.ф.н., профессор ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, fg.kstmi@mail.ru

Ю.А. Старчак к.ф.н., ассистент Орловского государственного университета Медицинского института, г. Орел

Н.В. Попова д.ф.н., доцент Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, pharmy1@rambler.ru

Приведены результаты по разработке методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве тимьяна Маршалла в пересчёте на розмариновую кислоту. Предложенной методикой проведено сравнительное определение содержания гидроксикоричных кислот в траве тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего. Установлено, что по содержанию гидроксикоричных кислот трава тимьяна Маршалла (3,81%) превосходит траву чабреца (2,25 %).

Ключевые слова: тимьян Маршалла (*Thymus marchallianus* Willd.), тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.), розмариновая кислота, количественное определение.

HYDROXYCINNAMIC ACIDS ANALYSIS OF THYMUS SERPYLLUM L. AND THYMUS MARSCHALLIANUS WILLD. HERB

¹ V.N. Bubenchicova, ² Yu.A. Starchak, ³ N.V. Popova

¹ Kursk state medical university, department of pharmacognosy and botany, Kursk

² Orel state university Medical institute, Orel

³ National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

The results of the development of quantitative methods for determining the amount of hydroxycinnamic acids in *Thymus marschallianus* Willd. herb l in terms of rosmarinic acid are there in the article presents.

A comparative determination of hydroxycinnamic acids in *Thymus serpyllum* L. and *Thymus marschallianus* Willd. herb was carried out of the proposed methodology. It has been established that *Thymus marschallianus* Willd. herb by hydroxycinnamic acids content (3.81%) exceeds the *Thymus serpyllum* L. herb (2.25%).

Key words: *Thymus marchallianus* Willd., *Thymus serpyllum* L., rosmarinic acid, quantitation.

Фармакологическая активность растений рода тимьян, в частности тимьяна обыкновенного и тимьяна ползучего, в настоящее время хорошо изучена. Они обладают высокой антиоксидантной и антимикробной активностями, а также оказывают отхаркивающее, спазмолитическое, противовоспалительное, седативное действие.

Биологическая активность растений данного рода связана прежде всего с наличием фенольных соединений. Так, противовоспалительная, антиоксидантная, антимикробная активность обусловлена присутствием в растениях фенилпропаноидов, в том числе тимола и корвакрола. Флавоноиды лютеолин и апигенин и их гликозиды цинарозид, космоссиин также обладают противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Выраженную антиоксидантную активность проявляют и фенолкарбоновые кислоты: кофейная, галловая и розмариновая, содержащиеся в растениях рода тимьян [1].

В качестве лекарственного сырья из растений рода тимьян Европейская фармакопея и государственная фармакопея XI издания, действующая в России рекомендуют использовать два вида: тимьян обыкновенный и тимьян ползучий (чабрец).

Качество сырья тимьяна обыкновенного Европейская фармакопея рекомендует определять по содержанию эфирного масла, а тимьяна ползучего только по числовым показателям [2], а государственная фармакопея XI издания оценивает качество сырья тимьяна обыкновенного также по содержанию эфирного масла, которого должно быть не менее 1%, а качество сырья тимьяна ползучего только по содержанию экстрактивных веществ [3].

В связи с этим разработана методика количественного определения гидроксикоричных кислот, как одной из групп действующих веществ для растений рода тимьян является весьма актуальной. Среди фенолкарбоновых кислот в растениях рода тимьян наиболее распространёнными являются кофейная и розмариновая кислоты [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования выбраны тимьян ползучий и тимьян Маршалла, заготовленные в 2012 – 2013 годах в областях средней полосы России. Тимьян ползучий является официальным видом, но в областях Средней полосы России встречается единично, а вместо него заготавливается широко распространённый тимьян Маршалла [5].

Разработку методики проводили на одном образце сырья тимьяна Маршалла.

В основу количественного определения суммы гидроксикоричных кислот положен ме-

тод дифференциальной спектрофотометрии, рекомендуемый Европейской фармакопеей для сырья некоторых представителей семейства яснотковые (лист розмарина, трава мелиссы и др.). В основе метода лежит модифицированная реакция фенольных соединений с реактивом Фолина, в результате которой наблюдается пурпуровое или красное окрашивание [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нами изучен спектр поглощения спиртового извлечения из травы тимьяна Маршалла в сравнении с УФ-спектром розмариновой кислоты, как наиболее часто встречающейся в растениях рода тимьян. Согласно полученным данным максимум поглощения исследуемого извлечения находится при длине волны 325-330 нм и совпадает с максимумом поглощения розмариновой кислоты, что позволяет сделать вывод о том, что характер кривой поглощения спиртового извлечения из травы тимьяна определяется в основном гидроксикоричными кислотами, что даёт нам возможность использовать длину волны 328 нм для спектрофотометрического определения суммы гидроксикоричных кислот в пересчёте на розмариновую кислоту.

Процесс экстракции зависит от измельчённости сырья, времени экстракции, температуры экстракции, типа растворителя, соотношения сырья – растворитель. Изучение влияния степени измельчённости сырья на выход гидроксикоричных кислот показало, что их максимальное количество извлекается при степени измельчённости 2 мм (табл.1).

**ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ИЗВЛЕЧЕНИЯ
СУММЫ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ**

Условия экстракции	Содержание суммы гидроксикоричных кислот, %
Степень измельченности сырья, мм 1 2 3	1,15±2,61
	3,81±1,84
	2,11±2,84
Экстрагент: спирт этиловый, % 30 50 70 96	2,61±3,07
	3,81±1,84
	2,76±3,62
	1,09±4,59
Время экстракции, мин (50% спирт этиловый, соотношение: сырье: экстрагент 1: 200) 30 45 60 75 90	1,19±4,20
	2,59±3,47
	3,03±2,64
	3,81±1,57
	3,80±1,58

Для экстрагирования гидроксикоричных кислот из растительного сырья в литературе описано применение спирто-водных растворов. Нами изучена оптимальная концентрация спирта этилового для извлечения суммы гидроксикоричных кислот, которая равна 50%. Табл. 1.

При изучении времени экстракции гидроксикоричных кислот установлено, что максимальный их выход достигается через 75 минут экстракции при соотношении сырье – растворитель (1:200).

Нами исследованы спектры поглощения спиртовых извлечений из травы тимьяна Маршалла и раствора розмариновой кислоты с реактивом Фолина. Эти спектры совпадали, а максимум поглощения находился при длине волны 505 нм, поэтому измерения рекомендуем проводить в области максимума поглощения.

Расчёт содержания суммы гидроксикоричных кислот в сырье вели с применением удельного показателя поглощения розмариновой кислоты с реактивом Фолина, который ра-

вен 400 при длине волны 505 нм.

В качестве раствора сравнения использовали исходное извлечение без реактива Фолина, т.е. применяли дифференциальный вариант спектрофотометрии, что позволяет исключить влияние на результаты анализа соответствующих веществ, имеющих оптическую плотность в области максимума поглощения.

На основании проведённых исследований разработана методика количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве тимьяна Маршалла.

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 2 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельчённого сырья помещают в колбу вместимостью 200 мл прибавляют 90 мл спирта этилового 50%. Колбу с содержимым присоединяют к обратному холодильнику и экстрагируют на кипящей водяной бане в течение 75 минут. После охлаждения извлечения фильтруют в мерную колбу на 100,0 мл, промывают фильтр 10 мл спирта этилового 50%, объединяют с фильтратом, при необходимости

доводят объём извлечения до метки спиртом этиловым 50%.

1,0 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу на 10,0 мл прибавляют 2,0 мл 0,5 М раствора кислоты хлористоводородной; 2,0 мл раствора, приготовленного следующим образом: 10,0 г натрия нитрита и 10,0 г натрия молибдата растворяют в 100,0 мл воды очищенной; 2,0 мл разведённого раствора натрия гидроксида и полученную смесь доводят водой очищенной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 505 нм.

В качестве раствора сравнения используют раствор: к 1,0 мл исходного извлечения прибавляют 2,0 мл 0,5 М раствора кислоты хлористоводородной, 2,0 мл разведённого раствора натрия гидроксида и доведённый до метки водой очищенной в мерной колбе вместимостью 10,0 мл.

Содержание суммы гидроксикоричных кислот в пересчёте на розмариновую кислоту вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \times 100 \times 10}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times 1}, \quad \text{где}$$

D – оптическая плотность исследуемого раствора при длине вол-

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения кислоты розмариновой с реактивом Фолина при $\lambda=505$ нм;
 a – навеска сырья, г.

Предложенной методикой проанализированы трава тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего. Результаты исследования обработаны статистики согласно ГФ XI издания [6]. Содержание суммы гидроксикоричных кислот в траве тимьян Маршалла составляет 3,81%±1,57%, а в траве тимьяна ползучего (чабреца) – 2,25% ± 2,73%.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика количественного определения суммы гидроксикоричных

кислот в траве тимьяна Маршалла в пересчёте на розмариновую кислоту.

2. Предложенной методикой проведено сравнительное определение содержания гидроксикоричных кислот в траве тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего.
3. Установлено, что по содержанию гидроксикоричных кислот трава тимьяна Маршалла (3,81%) превосходит траву чабреца (2,25%).
4. Данная методика может быть использована для стандартизации сырья тимьяна ползучего.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Алексеева Л.И., Тетерюк Л.В.** Фенольные соединения *Thymus Talijevii* Klok. Et Schost// Химия растительного сырья – 2008 - № 4 – С. 65-68.
2. **European Pharmacopoeia.** – 6th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – P. 4668-46
3. **Государственная фармакопея СССР: Вып. 2.** Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. / МЗ СССР, -11-е изд., доп. - М: Медицина, 1990. - 400 С.
4. **Попова Н.В., Литвиненко В.И., Певнева О.И.** Анализ гидроксикоричных кислот в мелиссе лекарственной// Фармакогнозія XXI століття. Досягнення та перспективи. Тез. доп. ювілейної конф. з міжнар. участю. – м. Харків, 26 берез. – 2009 р. X.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 175-176.
5. **Маевский П.Ф.** Флора средней полосы европейской части России./ П.Ф. Маевский – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 600 С.
6. **Государственная фармакопея СССР: Вып.1.** Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., М, 1987. – 336 С.

ГАРМОНИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОПЕЙНОМУ КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ПОДЛИННОСТЬ»

О.Ю. Щепочкина ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва

На основании сравнительного изучения требований зарубежных фармакопей, экспертизы фармакопейных статей отечественных производителей применен гармонизированный подход к идентификации субстанций лекарственных средств производных фенотиазина. Для установления подлинности целесообразно использовать оптимальное сочетание физико-химических и химических методов: ИК-спектроскопии, хроматографии (ТСХ и ВЭЖХ) и качественных химических реакций. Наряду с этим, для более специфической и чувствительной оценки подлинности рекомендован современный высокоэффективный метод масс-спектрометрии.

Ключевые слова: стандартизация, гармонизация, лекарственные средства производные фенотиазина, ИК-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия, ТСХ, ВЭЖХ, масс-спектрометрия.

A HARMONIZED APPROACH TO PHARMACOPOEIAL QUALITY CONTROL OF MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FENOTIAZINA IN TERMS OF «AUTHENTICITY»

O.Y. Shchepochkina *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

On the basis of comparative studying requirements foreign pharmacopoeias, expertise of Russian pharmacopoeia monographs applied harmonized approach to the identification of substances of medicines derived fenotiazina. For authentication, it is advisable to use the best

combination of physical-chemical and chemical methods: IR spectrometry, chromatography (TLC and HPLC) and quality chemical reactions. Along with this, for more specific and sensitive assessment of authenticity recommended modern highly effective method of mass spectrometry.

Key words: standartization, garmonization, fenotiazin, TLC, HPLC, mass-spectrometry.

Развитие сотрудничества стран мирового сообщества в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) ставит задачи по обеспечению их надлежащего качества. В связи с этим вопросы унификации требований, предъявляемых к ЛС, должны решаться путем согласования со всеми заинтересованными странами – участниками фармацевтического рынка. На этом пути одним из приоритетных направлений деятельности является гармонизация фармакопейных стандартов качества лекарственных средств. Гармонизированный подход к стандартизации ЛС подразумевает как изучение показателей и норм качества, включенных в фармакопейные статьи, так и унифицирование методик в соответствии с общемировыми требованиями и нормами, что обеспечивает надлежащий уровень требований к испытаниям и, следовательно, обуславливает эффективность и безопасность лекарственных средств.

Лекарственные средства производные фенотиазина обладают широким спектром фармакологической активности, благодаря чему, находят широкое применение в медицинской практике. Специфика применения, большой

спектр фармакологической активности и высокая токсичность этих лекарственных средств неразрывно связаны с повышением предъявляемых требований к их качеству. В связи с этим стандартизацию ЛС группы производных фенотиазина (например, психотропных) необходимо проводить высокочувствительными, точными и специфичными современными физико-химическими методами анализа, важное место среди которых занимают спектральные и хроматографические методы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В зарубежных фармакопеях (США, Европейской, Британской) описано более 20 лекарственных средств, производных фенотиазина [1, 2, 3]. В Государственный реестр России включено только шесть препаратов изучаемой группы. В качестве антипсихотических средств применяются аминазин (хлорпромазин), пропазин (промазин), трифтазин (трифлуперазин), этаперазин (перфеназин); динезин (диэтазин) используют как холиноблокатор центральный, а в качестве антиаллергического средства, блокатора H_1 гистаминовых рецепторов, применяется дипразин (прометазин).

В наших исследованиях использован информационно-аналитический подход и проведен сравнительный анализ зарубежных монографий и отечественных фармакопейных статей на субстанции и лекарственные формы препаратов группы фенотиазина для выявления уровня требований к контролю качества по разделу «Подлинность».

Кроме того, разработана методика идентификации шести ЛС производных фенотиазина методом масс-спектрометрии. Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на приборе «micrOTOF-Q II» («Bruker Daltonics GmbH», Германия). Растворы образцов (0,1 мг/мл в ацетонитриле) прямо вводили в ESI-источник с помощью шприцевого насоса со скоростью потока $3 \mu\text{л мин}^{-1}$.

Положительно и отрицательно заряженные ионы анализировали при следующих условиях: напряжение на капилляре - 4,5 kV и +4 kV,

давление азота в небулайзере (распылителе) 0,4 Bar (5,8 psi), скорость потока осушающего газа 4,0 л/мин и температура источника 180°C. Прибор калибровали с помощью 1% калибровочного раствора для ECI (Sigma-Aldrich, Швейцария) в 95% водном ацетонитриле. Точность измерений составляла 0,22 ppm в интервале масс между 118,086255 и 2721,894829. Для измерений использовали растворители с содержанием более 98%, предназначенные для LC-MS [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ 22 монографий Американской фармакопеи (USP 32) [1], 11 монографий Европейской фармакопеи 7 издания (EP 7) [2] и 14 монографий Британской фармакопеи (BP 2009) [3] на субстанции лекарственных средств производных фенотиазина показал, что приоритетным методом идентификации в зарубежных фармакопеях является метод ИК-спектрометрии (применяется от 86% до 93% случаев). Табл. 1. Так, согласно требованиям USP, ИК-спектры снимают в дисках калия бромида (в 55% монографиях на 12 лекарственных средств, в том числе для всех лекарственных средств – гидрохлоридов – солей хлороводородной кислоты); в минеральном масле (в 18% монографий на 4 лекарственных средств) и только 3 субстанции в растворе сероуглерода (14% от общего количества монографий). Одну ИК-спектрометрию для идентификации лекарственных средств производных фенотиазина используют редко (14% от общего количества монографий Фармакопеи США и только на одно ЛС согласно требованиям Европейской Фармакопеи). Проводят запись спектров испытуемого образца и образца сравнения Фармакопеи США в диапазоне от 2,6 мкм до 15 мкм (от 3800 см^{-1} до 650 см^{-1}).

В ИК-спектре поглощения испытуемого образца, предварительно высушенного в условиях, описанных для соответствующего стандартного образца, определяют только максимумы

при тех же длинах волн, что и для стандартного образца, приготовленного аналогичным образом.

В монографиях ВР 2009 г. для сравнения ИК-спектров используют рисунки стандартных спектров для сопоставления с изучаемым спектром и для интерпретации результатов (это допускается в случае наличия практических

трудностей по обеспечению стандартными образцами). Метод ИК-спектрометрии в России стал вводиться относительно недавно, хотя был описан еще в ГФХ, поэтому, если метод используется для идентификации, то интерпретацию результатов также проводят по сравнению с рисунком ИК-спектра стандартного образца.

Таблица 1

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ СУБСТАНЦИЙ В USP 32, EP 7 И ВР 2009.

Методы	USP 32	EP 7 изд.	ВР 2009г.
Общее количество монографий	22	12	14
Количество монографий в % от общего числа монографий			
В монографию включено:			
• не менее 3-х методов установления подлинности	27	73	86
• 2 метода установления подлинности	55	18	14
Включена ИК-спектрометрия	86	91	93
Используется только ИК-спектрометрия	14	9	--
Используются только спектральные методы (ИК + УФ-СФ)	41	--	--
Включены хроматографические методы	36	73	79
Включена ВЭЖХ	9	--	--
Качественные реакции	36	64	86
Определение температуры плавления	Отдельным показателем определяют интервал температуры плавления для 5 ЛС (23%)	указано для 5 ЛС в описании (45%)	
определение удельного вращения	только для Метотрепразина	не определяют	

Применив гармонизированный подход к оценке уровня требований зарубежных фармакопей, предъявляемых к идентификации

лекарственных средств производных фенотиазина, нами отмечено, что чаще подлинность устанавливают двумя, тремя и более (согласно

требованиям Европейской фармакопеи) испытаниями. В 41 % монографий Фармакопеи США раздел «Подлинность» включает только спектральные методы идентификации (ИК-спектроскопию и УФ-спектрофотометрию). Проведенный нами анализ показал, что в большинстве случаев применяется сочетание методов ИК-спектроскопии, хроматографии (ТСХ, ВЭЖХ), УФ-спектрофотометрии в сочетании с характерными качественными химическими реакциями.

УФ-спектрофотометрия не является специфичным методом идентификации лекарственных средств, производных фенотиазина (разные вещества имеют максимум поглощения при одной и той же длине волны). Согласно зарубежным фармакопеям УФ-спектры характеризуются наличием одного максимума (в области от 254 до 260 нм с плечом в области от 305 до 310 нм) в метанольном или этанольном растворе. В некоторых случаях удается изменить максимум поглощения, используя в качестве растворителя 0,1 М хлороводородную кислоту или 0,5 М серную кислоту. Идентификацию осуществляют по сопоставлению максимумов, реже по отношению оптических плотностей (более специфичный критерий) и рассчитывают удельный показатель поглощения, которое сравнивают с нормами, описанными в соответствующих монографиях (не подразумевается использование стандартных образцов).

В связи с этим, УФ-спектрофотометрия может быть только дополнительным методом идентификации наряду с хроматографическими методами (ТСХ и ВЭЖХ).

Хроматографические методы идентификации лекарственных средств производных фенотиазина используются Европейской фармакопеей практически во всех монографиях (73% от общего количества). Как правило, подлинность устанавливают в соответствии с общим испытанием ТСХ для фенотиазинов.

Согласно требованиям Фармакопеи США только 36% монографий на субстанции лекарственных средств, производных фенотиазина, включает метод хроматографии в тонком слое для идентификации, однако, нет унифицированных условий разделения и обнаружения анализируемых субстанций.

Только 9% монографий фармакопеи США включают идентификацию методом ВЭЖХ, которая проводится при количественном определении.

В ходе наших исследований установлено, что в действующие отечественные фармакопейные статьи в раздел «Подлинность» на субстанции и лекарственные формы 6 производных фенотиазина включена унифицированная химическая реакция с 1% раствором калия бромата в кислой среде, которая позволяет дифференцировать препараты по полученному окрашиванию. Наряду с УФ- и ИК-спектрами для субстанций, УФ-спектрами и ТСХ для лекарственных форм, реакция позволяет надежно идентифицировать препараты данной группы, несмотря на незначительные различия в их химическом строении.

В связи с возрастающей тенденцией к гармонизации требований для стандартизации лекарственных средств, нами рекомендовано для установления подлинности использовать оптимальное сочетание физико-химических и химических методов: ИК-спектроскопии, хроматографии (ТСХ и ВЭЖХ) и качественных химических реакций. Наряду с этим, для более специфической и чувствительной оценки подлинности рекомендован современный высокоэффективный метод масс-спектрометрии [4].

Метод масс-спектрометрии не требует сложной пробоподготовки и хроматографического разделения, поэтому характеризуется быстротой выполнения. Первичная интерпретация спектров возможна в режиме on-line непосредственно в ходе анализа, при этом не требуется сопоставления с имеющимися атласами масс-спектров и не предполагается использование стандартных образцов [5].

Масс-спектрометрия позволяет устанавливать молекулярную массу соединения, так как эта величина является уникальной характеристикой вещества, метод позволяет успешно работать с соединениями любой природы и сложности, от низкомолекулярных соединений неорганической природы до высоко-

молекулярных органических структур. Масс-спектрометрия характеризуется непревзойденной чувствительностью, она подошла к абсолютному теоретическому лимиту химического анализа [6].

Методика сводится к тому, что субстанция вносится в ионный источник, где происходит испарение вещества и его ионизация с последующей регистрацией образуемых ионов масс-спектрометром. При этом масс-спектры характеризуются простотой, обычно они содержат молекулярные ионы, то есть ионы, образованные путем присоединения протона к молекуле - +MS.

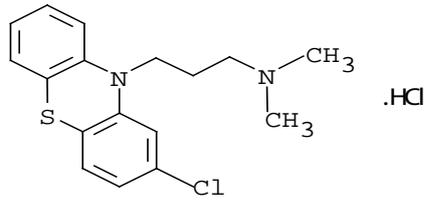
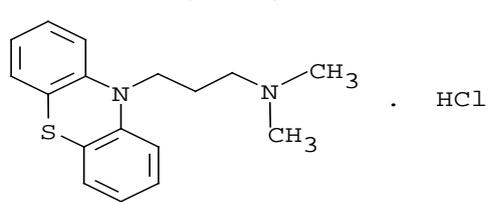
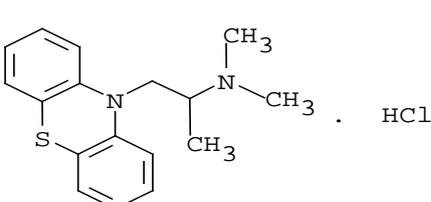
Подлинность субстанций производных фе-

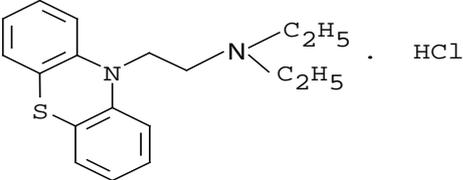
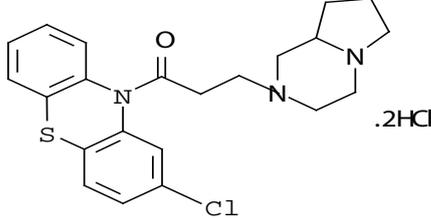
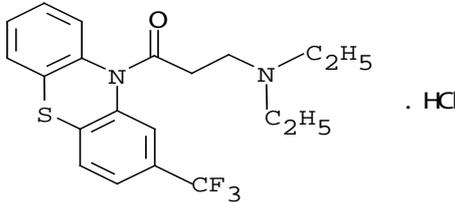
нотиазина устанавливали на основании наличия в масс-спектрах положительных $m/z =$ характеристических пиков, соответствующих молекулярным ионам $[M+H]^+$.

В ходе наших исследований были проанализированы шесть субстанций лекарственных средств производных фенотиазина – хлорпромазин (аминазин), дипразин (прометазин), динезин (диэтазин), наонахлазин (азаклорзин), пропазин (промазин), и фторацизин. Полученные масс-спектры, четко различаются между собой и позволяют надежно и быстро идентифицировать даже близкие по структуре вещества. (Табл. 2.)

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ХИМИЧЕСКОМ СТРОЕНИИ И РЕЗУЛЬТАТАХ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

№	Название лекарственного средства и синоним	Химическая формула и название	Значение $[M+H]^+$ масс-спектра
1.	Хлорпромазина гидрохлорид (аминазин)	 <p>10H-Фенотиазин- 10-пропанами́н, 2-хлор-N,N-диметил-, моногидрохлорид; 2-хлор-10-[3-(Диметил-амино) пропил]-фенотиазина моногидрохлорид</p>	319,1065
2.	Промазина гидрохлорид (пропазин)	 <p>10H-Фенотиазин- 10-пропанамина, N,N-диметил-моногидрохлорид или 10-[3-(Диметил-амино) пропил]фенотиазина моногидрохлорид</p>	285,1437
3.	Прометазина гидрохлорид (дипразин)	 <p>10H-Фенотиазин- 10-этанамин, N,N, α-триметил-моногидрохлорид или (±)-10-[2-(Диметил-амино) пропил]фенотиазина моногидрохлорид</p>	301,1375

4.	Динезин (диэтазин)	 <p>N,N-диэтил-10H-фенотиазин-10-этанамин моногидрохлорид</p>	299,1601
5.	Нонахлазин (азаклорзин)	 <p>2-хлор-10-[β-(1,4-диазабигцикло(4,3,0)нонанил-4)пропионил]-фенотиазина гидрохлорид</p>	414,1405
6.	Фторацизин (флуацизин)	 <p>10-[3-(диэтиламино)1-оксопропил]-2-(трифторметил)-фенотиазина гидрохлорид</p>	395,1414

ВЫВОДЫ

1. Гармонизированный подход в изучении зарубежных монографий и отечественных фармакопейных статей на лекарственные средства производных фенотиазина позволил определить, что наиболее распространенным методом идентификации является ИК-спектроскопия.
2. Наиболее целесообразно для установления подлинности использовать оптимальное сочетание физико-химических и химических методов: ИК-спектromетрии, хроматографии (ТСХ и ВЭЖХ) и качественных химических реакций.
3. Наряду с этим, для более специфической и чувствительной оценки подлинности лекарственных средств, производных фенотиазина рекомендован современный высокоэффективный ме-

тод масс-спектрометрии, позволяющий дифференцировать близкие по структуре вещества без использования стандартных образцов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **United States Pharmacopoeia**, 32 Ed., NF 27. **European Pharmacopoeia**, 7.0 Edition, 2011, v.1, 1812 p.
2. **British Pharmacopoeia**, 2010
3. **Щепочкина О.Ю.** Лекарственные средства, 2011, том 5, № 4, С. 8-11.
4. **Галль Л. Н.** Физические основы масс-спектрометрии и ее применение в аналитике и биофизике – СПб: Изд-во Политехнического ун-та. – 2010. – 164 С.
5. **Лебедев А. Т.** Токсикологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 2-13.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В КРОВОХЛЕБКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

А.Р. Казеева аспирант, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
К.А. Пупыкина д.ф.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, *pyukinak@pochta.ru*

Т.Д. Даргаева д.ф.н., проф., Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), Москва.

О.Б. Николаева Институт экспертизы качества лекарственных растений, г. Москва

В статье приведены результаты изучения содержания аминокислот в корневищах с корнями и траве кровохлебки лекарственной, произрастающей во флоре Башкортостана в сравнении с официальным сырьем, приобретенным в аптечном учреждении. Установлено присутствие 14 аминокислот, из которых восемь незаменимых и шесть заменимых, что имеет значение, так как аминокислоты участвуют во всех процессах важных для живых организмов.

Ключевые слова: кровохлебка лекарственная, аминокислотный состав, аминокислоты, корневища с корнями.

THE DETERMINATION OF THE CONTENTS OF AMINO ACIDS IN SANGUISORBA OFFICINALIS L.

¹A.R. Kaseeva, ¹K.A. Pupykina, ²T.D. Dargaeva,
³O.B. Nikolaeva

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow

³Institute for examination of the quality of medicinal plants

Results of the study are presented in article on study of the contents of amino acids in rhizome cum radicibus and herba *Sanguisorba officinalis* L., collected in flora Bashkortostan in comparison with officinae by raw material, gained in officina. The presence of 14 amino acids including 8 irreplaceable and 6 replaceable

ones has been determined. This is of great importance since amino acids take part in all processes essential for live organisms.

Key words: *Sanguisorba officinalis*, amino acid composition.

Изучение содержания аминокислот в растениях представляет интерес, так как они являются предшественниками большой группы природных биологически активных веществ: алкалоидов, флавоноидов и др. Аминокислоты необходимы для поддержания жизни животных, человека и поступают в организм только их растений. В живом организме аминокислоты – это основной строительный материал для синтеза белков, ферментов и других физиологически активных соединений. Они способствуют поддержанию азотистого баланса, участвуют во всех жизненно важных процессах [1].

Кровохлебка лекарственная (*Sanguisorba officinalis* L.), семейство розоцветные (Rosaceae) – многолетнее травянистое растение, растет по заливным лугам, на полянах, по обрывам, в зарослях кустарников, по берегам болот и рек, распространена по всей Европе, в Северной Америке и в умеренном климате Восточной Азии. Кровохлебка лекарственная давно применяется в практической медицине, но в основном в качестве вяжущего и кровоостанавливающего средства. Однако разнообразный химический состав кровохлебки может расширить возможности ее использования, поэтому актуальным является более под-

робное изучение ее качественного состава и количественного содержания основных групп биологически активных веществ.

Цель настоящей работы – изучение аминокислотного состава надземной и подземной частей кровохлебки лекарственной, произрастающей во флоре Башкортостана, в сравнении с официальным сырьем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обнаружение аминокислот в кровохлебке лекарственной проводили методами качественного анализа [2, 3]. При проведении качественной реакции, смешивали равные объемы исследуемых водных извлечений и 0,1% свежеприготовленного раствора нингидрина при нагревании. Присутствие аминокислот в исследуемом объекте устанавливали по появлению красно-фиолетового окрашивания после охлаждения. Количественное определение аминокислот в исследуемых образцах проводили на аминокислотном анализаторе ААА-339 (ЧССР) в стандартных условиях, используемых для разделения белковых гидролизатов [4]. Числовые показатели содержания

аминокислот в кровохлебке лекарственной определяли в аналитических пробах, изготовленных в лабораторных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объектов исследования использовали образцы сырья надземной и подземной частей дикорастущей во флоре Башкортостана кровохлебки лекарственной, а также официального сырья, приобретенного в аптеках г. Уфы:

- образец № 1 - корневище с корнями кровохлебки Алтайских производителей;
- образец № 2 - корневище с корнями кровохлебки «Красногорсклексредства»;
- образец № 3 - корневище с корнями кровохлебки лекарственной, собранной во флоре РБ;
- образец № 4 - трава кровохлебки лекарственной, собранной во флоре РБ. Сырье хранили в сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении, без прямого попадания солнечных лучей. Результаты исследования представлены в табл.

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В КРОВОХЛЕБКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

№	Аминокислоты	Числовые показатели АМК в исследуемых образцах, %			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
1.	Лизин*	0,20	0,56	0,60	0,26
2.	Метионин*	0,18	0,06	0,05	0,15
3.	Цистеин	0,43	0,47	0,58	0,32
4.	Гистидин*	0,14	0,37	0,20	0,23
5.	Аргинин	0,13	0,27	0,11	0,28
6.	Треонин*	0,18	0,02	0,10	0,22
7.	Серин	0,13	0,16	0,14	0,29
8.	Пролин	0,87	0,63	0,66	1,25
9.	Глицин	0,68	0,56	0,56	0,98
10.	Валин*	0,70	0,96	0,60	1,14
11.	Изолейцин*	0,47	0,48	0,50	0,35

12.	Лейцин*	0,38	0,79	0,44	0,42
13.	Тирозин	0,10	0,10	0,03	0,30
14.	Фенилаланин*	0,10	0,11	0,03	0,21
	Суммарное содержание	4,69	5,54	4,60	6,40
Примечание: * - незаменимые аминокислоты.					

Анализируя результаты исследования аминокислотного состава кровохлебки лекарственной можно отметить, что суммарное содержание аминокислот в траве кровохлебки лекарственной превосходит в 1,2 - 1,4 раза корневища с корнями, при этом установлено присутствие 14 аминокислот, из которых 8 являются незаменимыми.

ВЫВОДЫ

1. Изучен аминокислотный состав кровохлебки лекарственной и установлено присутствие 14 аминокислот, из которых восемь незаменимых и шесть заменимых.

2. Выявлено, что в траве кровохлебки накапливается больше аминокислот, чем в корневищах с корнями, среди которых преобладают пролин, валин, глицин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Курцикидзе М.Ш., Бакуридзе А.Д., Берашвили Д.Т.** *Определение аминокислотного состава в траве клевера лугового // Научн. труды НИИ фармации, т. XXXIV «Современные аспекты изучения лекарственных растений».* – Москва, 1995. – С. 181 – 183.
2. **Никитина Т.И.** *Лекарственные растения. Применение. Противопоказания. Сборы.* – Уфа, 2000. – 234 С.
3. **Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.** – 11-е изд. - М: Медицина, 1989. – 400 С.
4. **Гринкевич Н.И., Сафронович Л.Н.** *Химический анализ лекарственных растений. М: Высшая школа, 1983. – С. 174.*

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ И ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖОМА ПЛОДОВ ЯБЛОНИ ЛЕСНОЙ И ДОМАШНЕЙ (MALUS DOMESTICA BARKH)

Н.В. Нестерова

студентка ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Е.А. Абизов

д.ф.н, доцент ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

В ходе исследования изучено содержание водорастворимых полисахаридов и пектинов жома плодов яблони домашней. С использованием хроматографии изучено содержание аминокислот до и после гидролиза. Выявлено наличие 18 аминокислот, среди которых преобладают кислые аминокислоты, представленные глутаминовой и аспарагиновой. Изучена сорбционная активность измельченного жома, составившая от 0,051 до 0,056 г/г, что выше аналогичного показателя у микрокристаллической целлюлозы и позволяет рекомендовать жом для использования в качестве энтеросорбента.

Ключевые слова: Яблоня лесная и домашняя, полисахариды, хроматография, аминокислоты, сорбционная активность.

THE STUDY OF THE SORPTION CAPACITY AND PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF APPLE FRUIT PULP - MALUS DOMESTICA BARKH

N.V. Nesterova, E.A. Abizov

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

The study examined the content of water-soluble polysaccharides and pectin apple fruit pulp (MALUS DOMESTICA BARKH). Using chromatography studied amino acid content before and after hydrolysis. The presence of 18 amino acids, among which the acidic amino acids aspartic and glutamic shown. The

sorption activity of crushed pulp ranged from 0.051 to 0.056 g / g, which is higher than in the microcrystalline cellulose and pulp can be recommended for use as enterosorbent.

Key words: MALUS DOMESTICA BARKH, polysaccharides, chromatography, amino acid, the sorption activity.

Производство фитопрепаратов, как известно, характеризуется высокой себестоимостью, что обусловлено, прежде всего, значительным процентом получаемых отходов и потерями части биологически активных веществ. Решение данной проблемы возможно при более широком внедрении безотходных технологий, предусматривающих переработку фармацевтического растительного сырья до его истощения по разным группам веществ как гидрофильной, так и гидрофобной природы. А также использование отходов пищевой промышленности, которые часто содержат значительные количества биологически активных веществ, как правило, утилизируемых или, в лучшем случае, используемых в качестве добавок к кормам животных.

Анализ научной литературы доказывает актуальность и перспективность данного направления как при комплексной переработке лекарственного растительного сырья [1, 2, 3, 4], так и при внедрении в фармацевтическую практику отходов пищевой промышленности [5, 6]. Вместе с тем, значительное количество отходов таких отраслей пищевой промышленности, как сокоэкстракционная, винодель-

ческая, кондитерская по-прежнему утилизируется, несмотря на очевидную выгоду их переработки в качестве именно лекарственного сырья. К такому сырью, несомненно, относится жом плодов яблони домашней [7], в значительных количествах остающийся при производстве соков, джемов, пюре и т.д., производимых из плодов, соответствующих требованиям ГОСТ 21122 - 75 «Яблоки свежие поздних сроков созревания».

Целью нашего исследования явилось изучение состава и сорбционной активности жома плодов, представляющего собой сырье уже подвергшееся предварительной технологической обработке на пищевом производстве, включающем механическое отжатие сока из предварительно измельченных плодов при

нагревании мезги до 70-76°C, что приводит к денатурации белков и возрастанию сокоотдающей способности, с последующей сушкой остающегося продукта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования служил жом, полученный в результате переработки плодов яблони сортов наиболее широко культивируемых на территории стран СНГ: Антоновка обыкновенная, Ренет Семиренко, Пепин шафранный. Выбранные для переработки плоды полностью соответствовали требованиям ГОСТ 21122 - 75, показатели представлены в табл. 1.

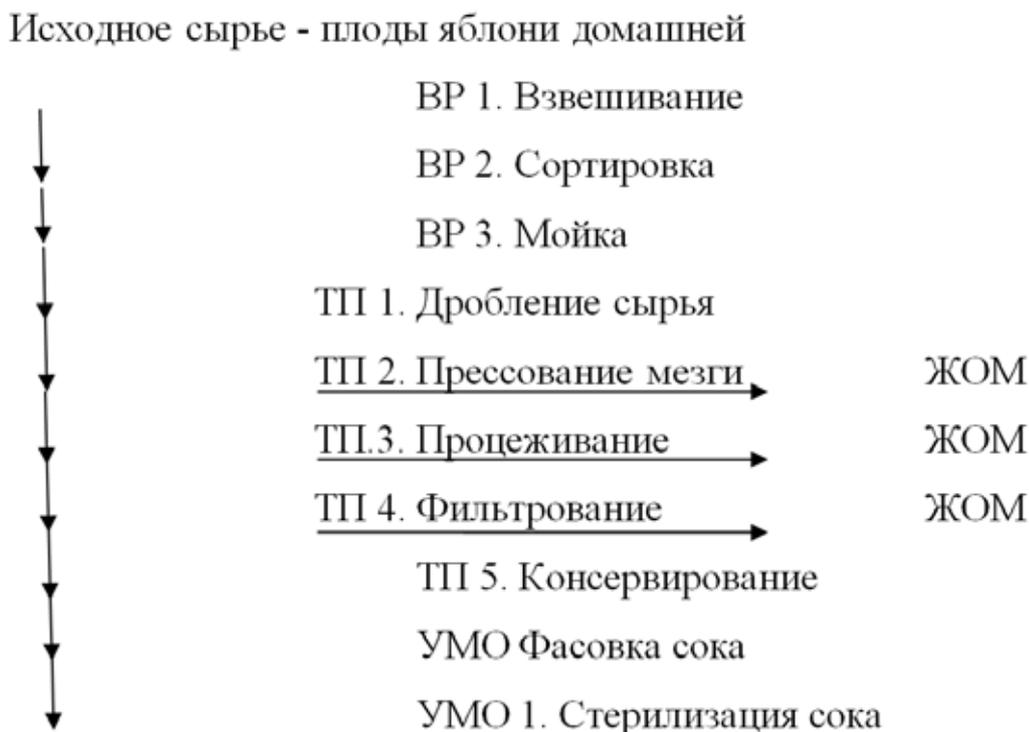
Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СОРТОВЫХ ПЛОДОВ ЯБЛОНИ ДОМАШНЕЙ ПОЗДНИХ СРОКОВ СОЗРЕВАНИЯ

Наименование показателя	Норма по ГОСТу	Обнаружено при анализе сортов		
		Антоновка обыкновенная	Ренет Семиренко	Пепин Шафранный
Внешний вид	Плоды здоровые, свежие, чистые, целые, типичной для данного сорта окраски	соответствует	соответствует	соответствует
Запах и вкус	Соответственные данному сорту, без постороннего запаха и привкуса	соответствует	соответствует	соответствует
Степень зрелости	Техническая потребительская	соответствует	соответствует	соответствует
Массовая доля растворимых сухих вещ-в	Не менее 10,0 %	12,0 %	13,5 %	12,7 %
Размер плодов по поперечному диаметру	Не менее 6 см	8 см	6,5 см	8,5 см
Сетка на плодах	Не допускается	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Нажимы, зарубцевавшиеся повреждения вредителями	Не более 3 пятен, диаметром не более 0,3 см	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Производство сока осуществляется в соответствии с технологической схемой 1 переработки, целевым продуктом которой является сок, а побочным – жом.

Схема 1. Технологическая схема производства яблочного сока



Полученный побочный продукт — жом, высушивался в изотермическом режиме при 50°C

и дополнительно измельчался до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Содержание суммы водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ оценивали гравиметрическим методом. После предварительной пробоподготовки. Для анализа аминокислотного состава использовали аминокислотный анализ. Сорбционная активность оценивалась спектрофотометрически по методике, используемой при стандартизации препарата «Полифепан» [8].

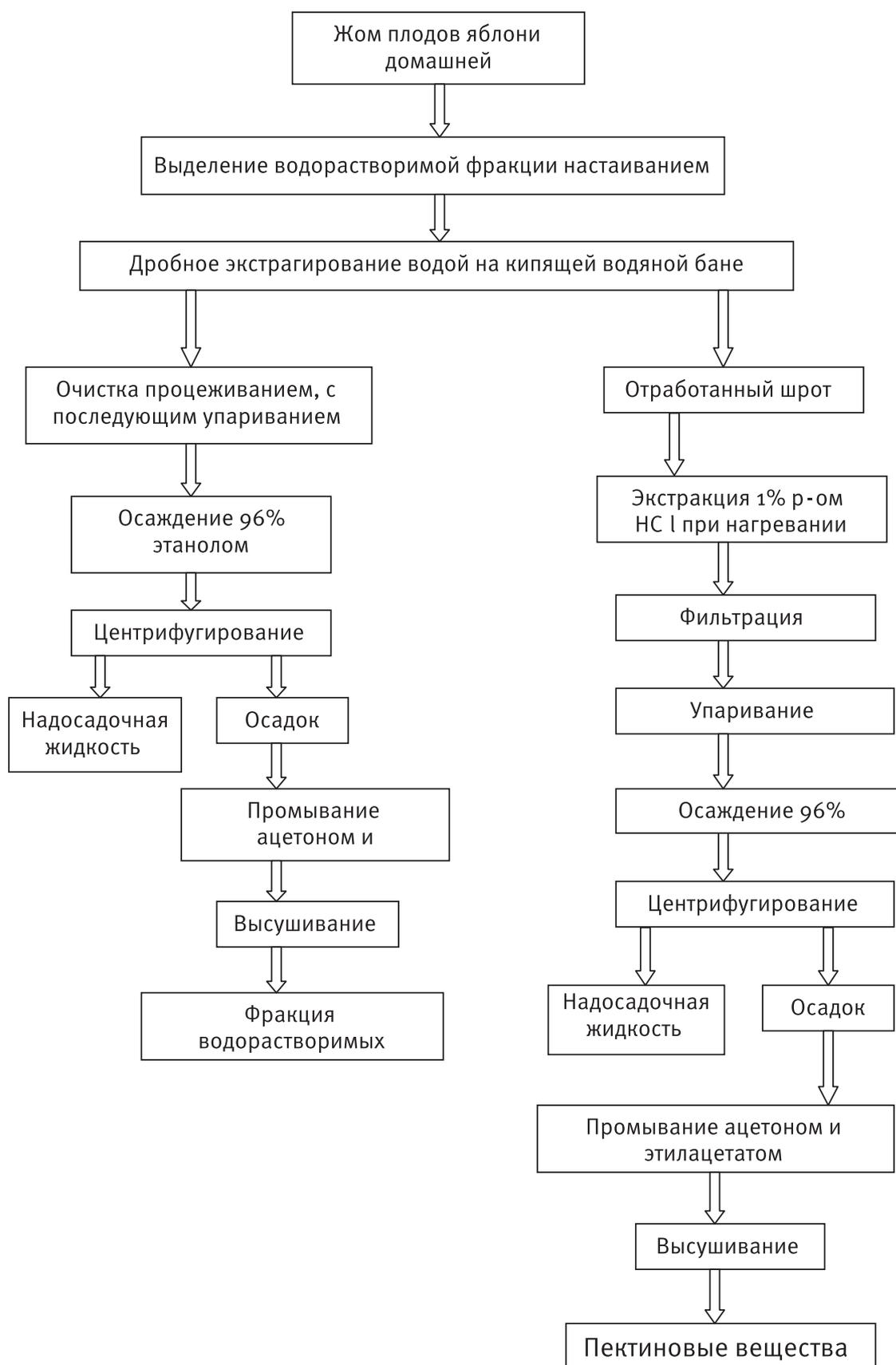
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полисахаридный комплекс жома плодов яблони разных сортов выделяли в соответствии со схемой 2.

Осуществлялось дробное экстрагирование водой (1 : 50) трехкратно по 30 мин. на кипящей водяной бане. Полученные таким обра-

зом извлечения объединялись, после чего их процеживали, упаривали под вакуумом до половины первоначального объема и осаждали полисахариды двухкратным объемом 96% этилового спирта. Полученный осадок отделяли центрифугированием, последовательно промывали ацетоном и этилацетатом, просушивали в сушильном шкафу до постоянной массы и взвешивали. Оставшийся после выделения суммы водорастворимых полисахаридов жом заливали 1% раствором соляной кислоты и гидролизовали на кипящей водяной бане в течение 3 часов. Полученное извлечение процеживали и упаривали до половинного объема, после чего осаждали пектиновые вещества 96% этиловым спиртом. Полученный осадок отделяли центрифугированием, последовательно промывали ацетоном и этилацетатом, просушивали и взвешивали.

СХЕМА 2. СХЕМА ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ ЖОМА СОРТОВЫХ ПЛОДОВ ЯБЛОНИ ДОМАШНЕЙ



Результаты определения полисахаридного комплекса в жоме плодов яблони домашней представлены в табл. 2.

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА
В ЖОМЕ СОРТОВЫХ ПЛОДОВ ЯБЛОНИ ДОМАШНЕЙ**

Количественное содержание, %	Обнаружено при анализе сортов		
	Антоновка обыкновенная	Ренет Семиренко	Пепин Шафранный
Водорастворимые полисахариды	1,97	2,31	2,15
Пектиновые вещества	9,35	11,24	8,89

Пробоподготовка для определения аминокислотного состава включала взвешивание точной навески (50 мг) измельченного порошка жомы плодов, которую помещали в колбу с притертой пробкой на 50 мл, в которую затем приливали 25 мл 0,25% раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере (рН = 6,5). Инкубирование в термостате проводили в течение часа при 45°C. Затем пипеткой отбирали раствор и переносили его на колонку (15 x 1,5 см), заполненную гелем тоyoperl HW -55 F. Получение фракций проводили при температуре 25°C. Элюэнт: 0,25% раствор додецилсульфата натрия в 50 мМ фосфатном буфере. Хроматографирование проводили с использованием коллектора фракций «Multriac» LKB, снабженного детектирующим устройством. Аминокислотный состав белковой фракции определяли на приборе «Keltec 1030», Швеция. В ам-

пулу для гидролиза микро шприцем вводили 10 нМ раствора концентрата в буфере и упаривали на вакуумном насосе с ловушкой, заполненной ацетоном с жидким азотом. Затем вводили раствор соляной кислоты, замораживали и запаивали под вакуумом. Пробу термостатировали в течение суток при температуре 105°C. После вскрытия ампулы, содержимое упаривали, добавляли 0,5 мл воды и снова высушивали, растворяли в 0,7 мл смеси 0,1% трифторуксусной кислоты и 5% ацетонитрила, центрифугировали 5 минут при 2000 об/мин и микро шприцем вводили в автосамплер аминокислотного анализатора. Показания интегратора прибора расшифровывали по стандартным хроматограммам известных аминокислот. Результаты анализа представлены в табл. 3.

СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ЖОМЕ СОРТОВЫХ ПЛОДОВ ЯБЛОНИ

Количественное содержание аминокислот, %	Обнаружено при анализе сортов					
	Антоновка обыкновенная		Ренет Семиренко		Пепин Шафранный	
	До гидролиза	После гидролиза	До гидролиза	После гидролиза	До гидролиза	После гидролиза
Аспарагиновая	0,18	0,31	0,23	0,36	0,20	0,31
Треонин	0,05	0,07	0,06	0,09	0,09	0,12
Серин	0,07	0,11	0,06	0,10	0,08	0,15
Глутаминовая	0,26	0,34	0,29	0,35	0,28	0,35
Пролин	0,11	0,15	0,13	0,17	0,14	0,18
Глицин	0,07	0,09	0,05	0,07	0,05	0,08
Аланин	0,09	0,14	0,12	0,16	0,06	0,10
Цистеин	следы	следы	следы	следы	следы	следы
Валин	0,02	0,04	0,01	0,03	0,02	0,03
Метионин	0,06	0,08	0,04	0,05	0,06	0,08
Изолейцин	следы	следы	следы	следы	следы	следы
Лейцин	0,034	0,038	0,036	0,041	0,031	0,034
Тирозин	0,012	0,017	0,013	0,019	0,011	0,011
Фенилаланин	0,02	0,08	0,03	0,06	0,04	0,08
Лизин	0,028	0,036	0,026	0,038	0,022	0,031
Гистидин	0,006	0,008	0,006	0,012	0,004	0,008
Триптофан	следы	следы	следы	следы	следы	следы
Аргинин	0,080	0,120	0,060	0,110	0,101	0,130

Адсорбционная способность порошка жомы плодов яблони домашней определялась по методике, предложенной для стандартизации препарата «Полифепан» [8].

В коническую колбу емкостью 200 мл с притертой пробкой помещали 0,3 г жомы (точная навеска), заливали 100 мл раствора метиленового синего с концентрацией 0,0001 г/мл, перемешивали на ротационной качалке в течение 60 мин. Содержание колбы фильтровали через стеклянный фильтр. По 5 мл фильтрата и исходного раствора метиленового синего помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводили объемы растворов до метки дистиллированной водой и измеряли оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 668 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Адсорбционную способность

жомы в граммах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(D_0 - D_1) \cdot C \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (1 - 0,01 w)}$$

где D_0 - величина оптической плотности исходного раствора метиленового синего, D_1 - величина оптической плотности раствора после сорбции на анализируемом образце, m - масса навески препарата в граммах, w - влажность препарата, C - концентрация раствора метиленового синего, взятого на сорбцию, г/мл, 100 - объем раствора метиленового синего, взятого на сорбцию в мл.

С целью сравнения полученных результатов проведено определение адсорбционной активности препарата «Полифепан» (АО «Сайнтек»), «Фильтрум-СТИ» (АВВА РУС), действующим началом которых является лигнин гидролизный, а также микрокристаллической целлюлозы. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 4.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДсорбЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЖОМА ПЛОДОВ ЯБЛОНИ И ЭНТЕРОСОрБЕНТОВ

Объект исследования	Адсорбционная способность, г на 1 г сорбента
Жом плодов яблони домашней сорта Антоновка обыкновенная	0,056
Жом плодов яблони домашней сорта Ренет Семиренко	0,052
Жом плодов яблони домашней сорта Пепин шафранный	0,051
Полифепан	0,075
Фильтрум-сти	0,068
Микрокристаллическая целлюлоза	0,017

Жомы плодов всех сортов яблок обладают достаточно высоким показателем адсорбционной способности, превышающей таковую у микрокристаллической целлюлозы. Это дает основание для дальнейшего изучения жомов сортов яблок домашней, с целью получения на их основе эффективного энтеросорбента.

ВЫВОДЫ

1. Изучено содержание полисахаридной фракции, представленной водорастворимыми полисахаридами и пектиновыми веществами. И аминокислотный состав, представленный 18 аминокислотами.

2. Определена адсорбционная способность жомов сортов яблок, составившая от 0,051 до 0,056 г/г, что позволяет рекомендовать жом плодов яблони в качестве перспективного энтеросорбента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Маковецкая Е.Ю., Максютин И.П.** Исследования биологически активных

веществ стеблей и шрота зверобоя после производства Новоиманина // Тезисы докладов республиканской научной конференции, Харьков, 1991 - С. 194-195

2. **Шиков А.Н.** Влияние различных факторов на выращивание биомассы женьшеня и разработка из нее малоотходной технологии готовых лекарственных средств (автореф. дис. канд.) - СПб, 1995 - 23 С.
3. **Абизов Е.А.** Биологическое и химико-технологическое обоснование лекарственной ценности видов рода *Elaeagnus L.* (лох) интродуцированных в России (автореф. дис. док) - Москва, 2012.
4. **Еремина А.В., Попков В.А., Дегтярева Е.А., Решетняк В.Ю.** Биологически-активные вещества винограда: классификация, фармакологические эффекты, лекарственные препараты и БАД на их основе // *Натуротерапия и гомеопатия-2003*, № 4, С. 27-30.
5. **Кузьмич И.С., Нестерова О.В.** Комплексная переработка жомов плодов калины обыкновенной. Лекарственные растения ботанического сада, 1996, С. 75-76.

6. **Евдокимова О.В.** *Исследования по разработке и стандартизации таблеток плодов боярышника (автореф. дис. кант.) - Москва, 1996.*
7. **Нестерова Н.В., Бабаскин В.С., Барбанов Е.И.** *Фитохимическое изучение и перспектива использования жома плодов яблони домашней, журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва 2012, С. 80.*
8. **ФСП 42-2793-97 «Полифепан»**

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА КАК ЭТАП ИТОГОВОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АТТЕСТАЦИИ ВЫПУСКНИКОВ-ПРОВИЗОРОВ

Н.В. Кудашкина д.ф.н., профессор ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

С.Р. Хасанова к.ф.н. ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа, svet-khasanova@yandex.ru

К.А. Пупыкина д.ф.н., профессор ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

Ю.Г. Афанасьева д.ф.н. ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

Р.Р. Файзуллина к.ф.н. ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

Г.Г. Шайдуллина к.ф.н. ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

Э.Х. Галиахметова к.ф.н. ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

В статье обсуждается вопрос необходимости сохранения защиты дипломных работ, как одного из этапа итоговой государственной аттестации выпускников-провизоров. Необходимость выполнения дипломной работы вытекает из постоянно возрастающих требований к качеству подготовки специалистов-провизоров. Выполнение дипломной работы позволяет оценить у выпускника фармацевтического факультета умение работать с литературой, развитие творческого подхода и навыки профессионального общения, умение обобщать и представлять результаты исследований, вести дискуссию и отстаивать принятые решения.

Ключевые слова: дипломные работы, итоговая аттестация, провизор

THESIS AS A STAGE OF FINAL STATE CERTIFICATION GRADUATE PHARMACISTS

N.V. Kudashkina, S. R. Khasanova, K.A. Pupykina, Y.G. Afanasieva, R. R. Fajsullina, G.G. Shajdullina, E.H. Galiahmetova

Bashkir State Medical University

This article discusses the need to preserve as one of the final State certification graduate pharmacists protection degree works. The need to perform graduate work stems from the ever-increasing demands on the quality of training of specialists-pharmacists to be creative-thinking, proactive individuals with deep theoretical training, mastering the necessary skills to be able to use scientific information, creative approach to solving a variety of problems and unusual situations. The thesis evaluates the graduate pharmaceutical faculty the ability to work with literature, the development of creative and professional communication skills, the ability to summarize and present the results of research, to discuss and defend decisions taken.

Key words: dissertations, exam, pharmacist

Одним из этапов итоговой государственной аттестации провизоров является защита дипломной работы [1]. Необходимость выполнения дипломной работы вытекает из постоян-

но возрастающих требований к качеству подготовки специалистов-провизоров, которые должны быть творчески мыслящими инициативными личностями, обладающими глубокой теоретической подготовкой, владеющими необходимыми профессиональными навыками, умеющими использовать научную информацию, творчески подходить к решению разнообразных задач и нестандартных ситуаций. Выполнение дипломной работы позволяет исполнителю освоить последние достижения науки по отдельным разделам фармации, развивает трудолюбие, тщательность и аккуратность в выполнении экспериментальной работы и умение работать с литературой.

Дипломная работа выполняется по одной или нескольким профильным дисциплинам, вынесенным на итоговую государственную аттестацию: управлению и экономике фармации, фармацевтической технологии, фармацевтической химии, фармакогнозии – или по другим кафедрам в комплексе с профильными дисциплинами.

Целью дипломной работы является изучение и обобщение современных проблем фармации и предложения самостоятельного решения частной научно-исследовательской или практической задачи. Основными направлениями выполнения дипломных работ по фармакогнозии являются:

- исследования в области разработки, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения;
- фармакогностический анализ новых видов лекарственного растительного сырья; изучение микроэлементного состава лекарственных растений и изучение влияния экологических факторов на содержание микроэлементов в растениях;
- разработка лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья и их стандартизация;
- фармакологический скрининг лекарственного растительного сырья;

- исследования в области разработки, стандартизации и контроля качества многокомпонентных растительных сборов;
- исследования в области продуктов пчеловодства (мед, пыльца, перга);
- ресурсоведение;
- фармакоэкология и охрана природных ресурсов;
- заготовка, переработка и товароведческий анализ лекарственного сырья растительного и животного происхождения;
- интродукция и культивирование лекарственных растений [2].

При выполнении дипломной работы обращается внимание на систематизацию, закрепление, расширение и углубление знаний в области фармакогнозии, полученных выпускниками за весь период обучения и умение применять их к решению конкретной теоретической или практической задачи. Развитие и закрепление навыков самостоятельной работы, включающих овладение методиками теоретического и экспериментального исследования, методами статистической обработки результата эксперимента и их практической оценки. Развития творческого подхода к исследованию, воспитание у исполнителя чувства ответственности за полученные результаты и выводы; развитие навыков профессионального общения, умение обобщать и представлять результаты исследований, выступать с докладом, вести дискуссию и отстаивать принятые решения.

К участию в руководстве дипломных работ привлекаются преподаватели специальных дисциплин, что весьма важно при разработке способов анализа природных лекарственных средств и их смесей, а также совершенствование методов экспресс-анализа.

До 2012 года на фармацевтическом факультете БГМУ к выполнению дипломных работ допускались лишь хорошо успевающие студенты очной формы обучения. В настоящее время дипломные работы защищают 100% выпускников как очной, так и заочной формы об-

учения.

Тематика дипломных работ составляется с учетом научных исследований кафедры. Студенту предоставляется право выбора темы дипломной работы и руководителя. Закрепление за студентом темы дипломной работы производится решением кафедры и ученого совета факультета в IX семестре на основании личного заявления студента и обоснования целесообразности ее выполнения.

Руководитель совместно со студентом составляет задание по подготовке дипломной работы и календарный план ее выполнения, систематически консультирует студента – дипломника.

Основными этапами выполнения дипломной работы являются:

- выбор темы, определение цели и задач исследования;
- подбор литературы, составление библиографического указателя отечественной и зарубежной литературы;
- составление критического обзора литературы и формулировка выводов;
- экспериментальные исследования;
- анализ и оформление материалов экспериментальной части, формулирование выводов и предложений;
- написание и оформление дипломной работы, оформление иллюстративного материала, составление доклада;
- рецензирование, обсуждение на кафедре;
- защита дипломной работы [2].

Студенты сначала под руководством преподавателя, а потом и самостоятельно проводят экспериментальные исследования. Все полученные данные вносятся в рабочий журнал, который периодически проверяется руководителем. Основные экспериментальные исследования студентом заочного отделения проводятся во время производственной практики по фармакогнозии, а студент, обучающийся по очной форме обучения – в X семе-

стре в период производственной практики по фармакогнозии и, частично, по контролю качества лекарственных средств.

Выполнение дипломной работы может начинаться с 3 или 4 курса обучения, и студент выполняет экспериментальные исследования в свободное от учебы время по согласованию с руководителем дипломного проекта.

При изложении литературного обзора дипломной работы должно быть показано, что автор ознакомился с оригинальной, в том числе иностранной и текущей литературой за последние десять лет и делается анализ работ предыдущих исследователей по данной теме, что определяет актуальность изучаемого вопроса и обоснованность выбора темы.

В экспериментальной исследовательской части студентом приводятся результаты собственных исследований – характеристики объектов и методов исследования, обсуждаются полученные результаты и делается их анализ, выполняется статистическая обработка полученных результатов согласно требованиям государственной Фармакопеи XI издания, а также иллюстративный материал. Экспериментальную работу студент может выполнять в лабораториях университета, а также на базе контрольно-аналитических лабораторий, научно-производственных объединений и т.д.

Из содержания работы должно быть ясно, какая часть работы выполнена лично студентом. Лицам, участвующим в выполнении экспериментальной части или в обсуждении результатов должна быть принесена благодарность, и их участие в выполнении конкретного фрагмента работы должно быть четко оговорено.

За 30 лет работы кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии студентами были исследованы такие лекарственные растения, как дягиль лекарственный, лабазник обыкновенный, бубенчик лилиелистный, болиголов крапчатый, смородина черная, тимьян ползучий, боярышник кроваво-красный и др. Кроме лекарственных растений изучались созданные на кафедре сборы – аднектин, экзофит, энцидит, кардиофит, ангиофит,

аллергит и др. Здесь надо заметить, что многие дипломные проекты перерастали в научные работы и диссертации. Так на кафедре защищено 4 докторских диссертаций и 12 кандидатских. Основной кадровый потенциал кафедры и аспиранты – это бывшие студенты, выполнявшие дипломную работу на нашей кафедре.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сделать вывод, что выполнение дипломной работы является необходимым этапом итоговой государственной аттестации, позволяющей объективно оценить способность выпускника фармацевтического факультета самостоятельно решать поставленные задачи, развитие творческого подхода и навыки профессионального общения, умение

обобщать и представлять результаты исследований, выступать с докладом, вести дискуссию и отстаивать принятые решения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Государственный образовательный стандарт** высшего профессионального образования, специальность 060108 Фармация, квалификация Провизор, утвержденный Министерством образования РФ 09.03.2000.
2. **Руководство по выполнению курсовой и выпускной** (дипломной) работы по фармакогнозии для студентов, обучающихся по специальности Фармация. Н.В. Кудашкина с соавт. - Уфа: Изд-во БГМУ, 2013. – 35 С.

ДЕЛЕГАЦИЯ МОЛОДЫХ ФАРМАЦЕВТОВ ГЕРМАНИИ ПРИНЯЛА УЧАСТИЕ В ПРОГРАММЕ «НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ»

10 – 15 ноября 2014 года РООИ «Здоровье человека» приняло делегацию молодых представителей научных кругов Германии в рамках реализации программы краткосрочных ознакомительных поездок в Российскую Федерацию молодых представителей политических, общественных, научных и деловых кругов иностранных государств «Новое поколение».



Целью данной программы является развитие научно-образовательного сотрудничества молодых представителей научных кругов в области фармации из Германии.

Основными задачами программы являются содействие объективному восприятию происходящих в российском обществе социально-экономических, общественно-политических, культурных преобразований; распространение международного молодежного сотрудничества в части разработки и реализации совместных научно-образовательных проектов.

В рамках деловой программы для делегации из Германии были также организованы официальные встречи с руководством органов государственной власти, общественных организаций, профильных вузов и учреждений, а именно:

- встреча с руководством Россотрудничества;
- встреча с руководством Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, знакомство делегации с опытом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова по реализации российских и зарубежных программ и проектов, поддерживающих

развитие международного научно-образовательного сотрудничества. Посещение научных и образовательных подразделений ВУЗа;

- встреча с руководством Российской Академии Наук;
- встреча с руководством Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- встреча с руководством Департамента здравоохранения города Москвы;
- организация и проведение Международной конференции «Современные технологии в анализе, и контроль качества лекарственных средств» (2 дня);

- посещение российской фармацевтической компании «Генериум».

Также для делегации была организована культурная программа, включающая в себя посещение территории Кремля (Оружейная палата, Соборы Московского Кремля) и обзорную экскурсию по г. Москва.

Организация пребывания в Российской Федерации членов делегации из Германии позволит решить следующие задачи:

- обмен опытом между представителями российских и германских вузов в области фармации, обсуждение поддержки развития науки и образования;
- информирование о российской государственной политике по поддержке научных исследований и инноваций;
- выработка совместных предложений по развитию дальнейшего научного сотрудничества в области фармации между нашими странами;
- поиск новых партнеров для реализации совместных научно-исследовательских и образовательных проектов.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Рукописи статей присылаются в 2-х экземплярах компьютерного текста, напечатанного на одной стороне стандартного листа формата А4 (210 г 295 мм), с копией на CD. Компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI (Microsoft Word, параметр «Текст DOS») кеглем 14 через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи) и со стандартными полями. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, учреждение, из которого выходит статья.

2. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона (служебного или домашнего) и E-mail.

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 10 с. машинописного текста, лекции — 8 – 10, обзоров литературы — 18 – 20, рецензий, хроники — 4 – 5, персоналей — 2 – 3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.

4. План построения статей должен быть следующим: краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, задачи настоящего исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы по пунктам, список цитированной литературы, резюме, ключевые слова.

5. Фотографии должны быть контрастными, рисунки, чертежи, графики и диаграммы четкими. На обороте рисунка карандашом пишется его порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения «верх» или «низ».

6. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку сокращений.

7. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать данным в тексте.

8. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

9. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

10. Все физические величины рекомендуется приводить в международной системе СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.

11. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в сквозной нумерации в соответствии с пристатейным списком литературы. В список литературы желательно включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7 – 8 лет и только в отдельных случаях более ранние работы. В лекциях библиографические ссылки в тексте не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

12. В списке цитируемой литературы указываются:

а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название книги, место и год издания, страницы «от» и «до»,

б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы «от» и «до»,

в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, полное название работы, кандидатская или докторская, год, место издания.

13. Резюме на русском и английском языках, объемом 2/3 с., должно обеспечить понимание главных положений статьи. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

14. Редакция оставляет за собой право редактирования статей.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ЖУРНАЛЕ:

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспартатаминотрансфераза

АОС — антиоксидантная система

БАВ — биологически активное вещество

БАД — биологически активная добавка

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ДМСО — диметилсульфоксид

ИЛ — интерлейкин

ИФА — иммуноферментный анализ

ИФН — интерферон

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость

ОТ-ПЦР — обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция

ПАВ — поверхностно-активное вещество

ПОЛ — перекисное окисление липидов

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПЭГ — полиэтиленгликоль

ФНО — фактор некроза опухоли

ФСБ — фосфатно-солевой буфер

CD — cluster of differentiation, клеточные маркеры дифференцировки, определяющие функциональную активность клетки

Fas — fibroblast associated

HLA — human leucocyte antigen, антигены системы гистосовместимости

MHC — major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости

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

Научно-практический журнал
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
Рецензируемое издание

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

ПИ № ФС77-53661 от 10 апреля 2013 года

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале,
допускается только по письменному согласию редакции.
Адрес редакции: 115088, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская д.9,
РООИ «Здоровье человека», тел/факс.: (495) 676 36 02

*Ответственный секретарь Красильникова Ксения Алексеевна
тел.: 8 (926) 917 61 71*

e-mail: journal@humanhealth.ru www.humanhealth.ru
Издательство РООИ «Здоровье человека»

Отпечатано в типографии «ЮСМА»
109316, Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, корп. 5
тел.: (495) 744 00 63

Тираж 3000 экземпляров.

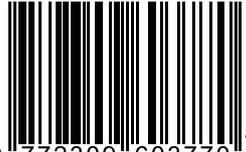
Заказ № 50235

№4, 2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Представляя рукопись в редакцию, авторы передают издателю авторское право на публикацию ее в журнале. Рукописи, не соответствующие изложенным правилам, могут быть возвращены авторам для доработки, исправлений или сокращений.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >