



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. За время пандемии коронавирусной инфекции и выхода из сложной общемировой проблемы, носящей глобальный характер, нашей команде удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также уделяем большое внимание работе со странами, являющимися членами союзных с Российской Федерацией объединений: ЕАЭС, ШОС, БРИКС. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

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

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2903-27

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
A Quarterly Edition. Published since August 2013

Главный редактор



А.А. Маркарян,
д-р фарм. наук, профессор

Заместители главного редактора



И.В. Маев, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН



Е.И. Саканян,
д-р фарм. наук, профессор

Ответственный секретарь – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент (Москва)
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор (Москва)
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН (Москва)
Евдокимова О.В., д.ф.н. (Москва)
Ермолаева А.С., к.м.н. (Москва)
Заборовский А.В., д.м.н. (Москва)

Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)
Сайбель О.Л., д.ф.н. (Москва)
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)
Суслина С.Н., д.ф.н. (Москва)
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ			
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ И РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ РИЗАТРИПТАНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ	4	НА ОСНОВЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО РАСЧЕТА И ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА	49
Ю.В. Власенко, Н.В. Меньшутина		Е.В. Ковтун, Л.В. Погребняк, А.В. Погребняк, А.А. Прокопов, А.П. Плетень, Т.Ю. Татаренко-Козмина, В.И. Зверева	
ПОЛИФЕНОЛЬНЫЙ СОСТАВ ЦВЕТКОВ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ (<i>COSMOS VIPINNATUS</i> CAV.)	12	ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
Е.О. Куличенко, Э.Т. Оганесян, С.В. Печинский, А.Г. Курегян, М.В. Ларский, К.Ю. Алешникова, В.И. Зверева, А.П. Плетень, Т.Ю. Татаренко-Козьмина		ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА (<i>ASTRAGALUS MEMBRANACEUS</i>, <i>PHLOJODICARPUS SIBIRICUS</i>, <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i>) НА ТЕЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ	60
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ КЛЮКВЫ БОЛОТНОЙ ПОБЕГОВ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	25	А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, К.В. Маркова, И.Г. Николаева	
А.А. Шамилов, В.Н. Бубенчикова, Е.Р. Гарсия, В.А. Музыка, М.В. Ларский		ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ КСИЛА И ЗОЛЕТИЛ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ РАЗНОЙ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МОРСКИХ СВИНОК	68
ОПРЕДЕЛЕНИЕ N-[2-[4-ОКСО-3(4H)- ХИНАЗОЛИНИЛ]ПРОПИОНИЛ]-ГУАНИДИНА И ЕГО РОДСТВЕННОЙ ПРИМЕСИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	33	Д.Ю. Акимов, М.Н. Макарова, М.А. Акимова, Т.Г. Бармина, П.Д. Шабанов	
Д.Н. Луценко, А.С. Чиряпкин, Е.В. Компанцева, Е.А. Масловская, А.Ю. Айрапетова		ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО	80
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОДЛИННОСТИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ТРАВЫ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ	41	Е.Н. Курманова, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева, А.А. Маркарян	
К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева, А.А. Маркарян, Е.Ф. Королева		ОБЗОРЫ	
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ		ОПЫТ РАЗРАБОТКИ И АПРОБАЦИИ МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗАНЯТИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ БИЛИНГВАЛЬНЫХ СТУДЕНТОВ	87
КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СОСТАВА ШАМПУНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО С ЭКСТРАКТАМИ <i>GINKGO BILOBA</i> L. И <i>ROSA ODORATA</i> (ANDREWS) SWEET		Е.Н. Зайцева, Т.Ю. Савирова, И.И. Мунина, О.В. Шарова	
		ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ	97
		Е.Н. Михалевич, Г.Н. Ковальская	

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

- DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODS FOR ASSAY AND RELATED SUBSTANCES OF RIZATRIPTAN IN MEDICINAL PRODUCTS** 4
Yu.V. Vlasenko, N.V. Men'shutina

- POLYPHENOLIC COMPOSITION OF FLOWERS COSMEA DOUBLE FINATE (COSMOS BIPINNATUS CAV.)** 12
E.O. Kulichenko, E.T. Oganessian, S.V. Pechinsky, A.G. Kuregyan, M.V. Larsky, K.Y. Aleshnikova, V.I. Zvereva, A.P. Pleten, T.Y. Tatarenko-Kozmina

- DEVELOPMENT OF A METHOD FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY OF CRANBERRY SHOOTS BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD** 25
A.A. Shamilov, V.N. Bubenchikova, E.R. Garsiya, V.A. Musika, M.V. Larsky

- DETERMINATION OF N-[2-[4-OXO-3(4H)-QUINAZOLINYL]PROPIONYL]-GUANIDINE AND ITS RELATED IMPURITIES BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY** 33
D.N. Lutsenko, E.V. Kompantseva, A.S. Chiryapkin, E.A. Maslovskaya, A.Yu. Ayrapetova

- THE DETERMINATION OF INDICATORS OF AUTHENTICITY AND GOODNESS OF GRASS THLASPI ARVENSE L.** 41
K.A. Pupykina, T.D. Dargayeva, A.A. Markaryan, E.F. Koroleva

FORMULATION OF MEDICINES

- COMPUTER FORECASTING AND QUALITY CONTROL OF THE COMPOSITION OF MEDICINAL SHAMPOO WITH GINKGO BILOBA L. AND ROSA ODORATA (ANDREWS) SWEET EXTRACTS BASED**

- ON QUANTUM CHEMICAL CALCULATION AND ELEMENTS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE** 49
E.V. Kovtun, L.V. Pogrebnyak, A.V. Pogrebnyak, A.A. Prokopov, A.P. Pleten, T.Yu. Tatarenko-Kozmina, V.I. Zvereva

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

- INFLUENCE OF THE PLANT REMEDY (ASTRAGALUS MEMBRANACEUS, PHLOJODICARPUS SIBIRICUS, SCUTELLARIA BAICALENSIS) ON OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN OF WHITE RATS BY ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA** 60
A.A. Toropova, Ya.G. Razuvaeva, K.V. Markova, I.G. Nikolaeva

- THE EFFECT OF THE COMBINATION OF XYLA AND ZOLETIL UPON REACHING DIFFERENT DEPTHS OF ANESTHESIA ON SOME INDICATORS IN GUINEA PIGS** 68
D.Yu. Akimov, M.N. Makarova, M.A. Akimova, T.G. Barmina, P.D. Shabanov

- GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM GRASS DRY EXTRACT** 80
E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva, A.A. Markaryan

REVIEWS

- EXPERIENCE IN DEVELOPING METHODOLOGICAL SUPPORT FOR PHARMACOLOGY CLASSES FOR BILINGUAL STUDENTS** 87
E.N. Zaitceva, T.Yu. Savirova, I.I. Munina, O.V. Sharova

- REVIEW OF MODERN MEDICINES FOR EXTERNAL USE USED IN PHARMACOTHERAPY OF BURN INJURY** 97
E.N. Mikhalevich, G.N. Kovalskaya

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.80.79.001>

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ И РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ РИЗАТРИПТАНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Ю.В. Власенко, генеральный директор ООО «Ферринг Продакшн», г. Москва

Н.В. Меньшутина, доктор техн. наук, профессор, зав. кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга, ведущий научный сотрудник кафедры химического и фармацевтического инжиниринга Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева (РХТУ им. Д.И. Менделеева), г. Москва

Данная работа посвящена разработке и валидации методики определения количественного содержания и родственных примесей в лекарственных препаратах для осуществления их контроля качества с целью дальнейшей разработки нормативной документации на территории Российской Федерации. Подобраны хроматографические условия разделения для оптимального определения действующего вещества и его продуктов деградации методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием ультрафиолетового детектора. Доказаны специфичность, линейность, правильность методики. Полная неопределенность анализа, подтверждающая корректность методики при воспроизведении в других лабораториях, не превышает 1,6% ($\Delta_{A_s, \max\%} = 1,1850\%$). Коэффициент вариации (RSD) меньше 1% (0,5027%). Проведена внутрилабораторная прецизионность (RSD 0,5965%), коэффициент корреляции составил $r = 0,9996$, подтверждена стабильность растворов в течение 24 часов при температуре не выше 25°C. Методика обладает достаточной правильностью, повторяемостью, линейностью, специфичностью, систематическая ошибка отсутствует. Следовательно, методика пригодна для дальнейшего

использования и включения в нормативную документацию.

Ключевые слова: ризатриптан, лекарственные препараты, ВЭЖХ-УФ, валидация, контроль качества, количественное определение, родственные примеси

Использование валидных методик анализа является необходимым для контроля и обеспечения качества лекарственных препаратов. С учетом загруженности лабораторий фармацевтических предприятий, а также различия парков оборудования актуальной задачей становится адаптация известных методик для возможности их осуществления на имеющихся приборах с минимальными временными затратами.

Мигрень является хроническим невровазкулярным заболеванием с наследственной предрасположенностью. Основное звено патогенеза – периодическое развитие периваскулярного нейрогенного воспаления мозговых сосудов, в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки. Распространенность мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% [1]. Ризатриптан – один из самых эффективных селективных агонистов 5-HT₁ рецепторов серотонина [2].

Поэтому разработка лекарственных препаратов, содержащих ризатриптан, является актуальной задачей.

Цель настоящего исследования – разработка и валидации методик количественного определения и родственных примесей ризатриптана методом ВЭЖХ-УФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вода для хроматографии, полученная на установке системы очистки воды Arium® Comfort II (Sartorius, Германия) с удельным сопротивлением не менее 0,18 МОм·м, с общим содержанием органического углерода не более 5 мкг/кг (ФЕАЭС 2.2.1.1 Реактивы); натрия хлорид (NaCl, рег. номер CAS: 7647-14-5, ACS reagent); калия хлорид (KCl, рег. номер CAS: 7447-40-7, ООО «МХЗ»); динатрия гидрофосфат додекагидрат (Na₂HPO₄·12H₂O, рег. номер CAS: 10039-32-4, «ХимСервис»); калия дигидрофосфат (KH₂PO₄, рег. номер CAS: 7778-77-0, ООО «Химмед Синтез»), хлороводородная кислота (HCl, рег. номер CAS: 7647-01-0, ACS reagent); натрия гидроксид (NaOH, рег. номер CAS: 1310-73-2, ACS reagent); ацетонитрил для хроматографии (CH₃CN, ФЕАЭС 2.2.1.1 Реактивы, рег. номер CAS: 75-07-8, Thermo Fisher); трифторуксусная кислота (C₂HF₃O), ФЕАЭС 2.2.1.1 Реактивы, рег. номер CAS: 76-05-1, Carl Roth); фармакопейный стандартный образец ризатриптана бензоата (EP CRS, кат. номер Y0001302, EDQM); фармакопейный стандартный образец ризатриптана для проверки пригодности хроматографической системы (EP CRS, кат. номер Y0001303, EDQM); водорода пероксида раствор концентрированный (H₂O₂, рег. номер CAS: 7782-84-1, ООО «Химмед Синтез»).

Хроматограммы методик количественного определения и родственных примесей получены на ультравысокоэффективном жидкостном хроматографе UPLC Acquity H-Class (Waters, США) с УФ-детектированием, колонка из не-

ржавеющей стали размером 250 мм × 4,6 мм, заполненная силикагелем фенилсилильным для хроматографии с размером частиц 5 мкм (Zorbax SB-Phenyl, кат. номер 880975-912, Agilent, США). Обработка хроматограмм проводилась с помощью программного обеспечения Chromeleon 7.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходной методики использовалась методика Европейской фармакопеи на ризатриптана бензоат. При адаптации фармакопейной методики количественного определения действующего вещества были учтены особенности оборудования. Изменение градиентного режима, уменьшение времени хроматографирования и увеличение скорости потока подвижной фазы произвели с целью ускорения элюирования основного вещества и сокращения общего времени анализа.

При проведении эксперимента использовали УВЭЖХ-систему Waters UPLC Acquity H-Class (Waters, США). УВЭЖХ-системы позволяют работать при высоких давлениях и скоростях потока, делая анализ быстрее, без потери селективности и эффективности. Конструктивными особенностями УВЭЖХ-системы Acquity H-Class являются ограничения по длине хроматографической колонки и объему вводимой пробы. Максимальная длина колонки не более 150 мм, а объем закола – до 10 мкл. Так как для анализа использовалась колонка длиной 250 мм с подключением в обход термостата, обеспечить нагрев колонки в термостате невозможно.

Для возможности проведения анализа на системе УВЭЖХ был уменьшен объем вводимой пробы с 20 мкл до 10 мкл в методике определения родственных примесей и до 2 мкл для методики количественного определения, чувствительность метода осталась достаточной. Изменение температуры колонки с 40°C

ПРОГРАММЫ ГРАДИЕНТНОГО ЭЛЮИРОВАНИЯ

Количественное определение			Родственные примеси		
Время, мин	Состав подвижной фазы, %		Время, мин	Состав подвижной фазы, %	
	A	B		A	B
0–6	100	0	0–8	100	0
6–6,5	100→20	0→80	8–17	100→70	0→30
6,5–10	20	80	17–20	70	30
10–10,5	20→100	20→100	20–20,1	70→100	30→0
10,5–15	100	0	20,1–23	100	0

на комнатную не оказало негативного влияния на пригодность хроматографической системы.

Измененное соотношение подвижных фаз при градиентном элюировании, а также увеличение скорости потока с 1,5 мл/мин на 1,7 мл/мин позволили сократить время хроматографирования для методики количественного определения с 23 минут до 15 минут. При этом время удерживания основного

пика составило около 5,3 минуты, асимметрия пика – 1,54, а количество теоретических тарелок превысило 9000.

Программы градиентного элюирования разработанных методик приведены в табл. 1.

Типовые хроматограммы методик приведены на рис. 1 и 2.

Для получения документального подтверждения того, что методики определения

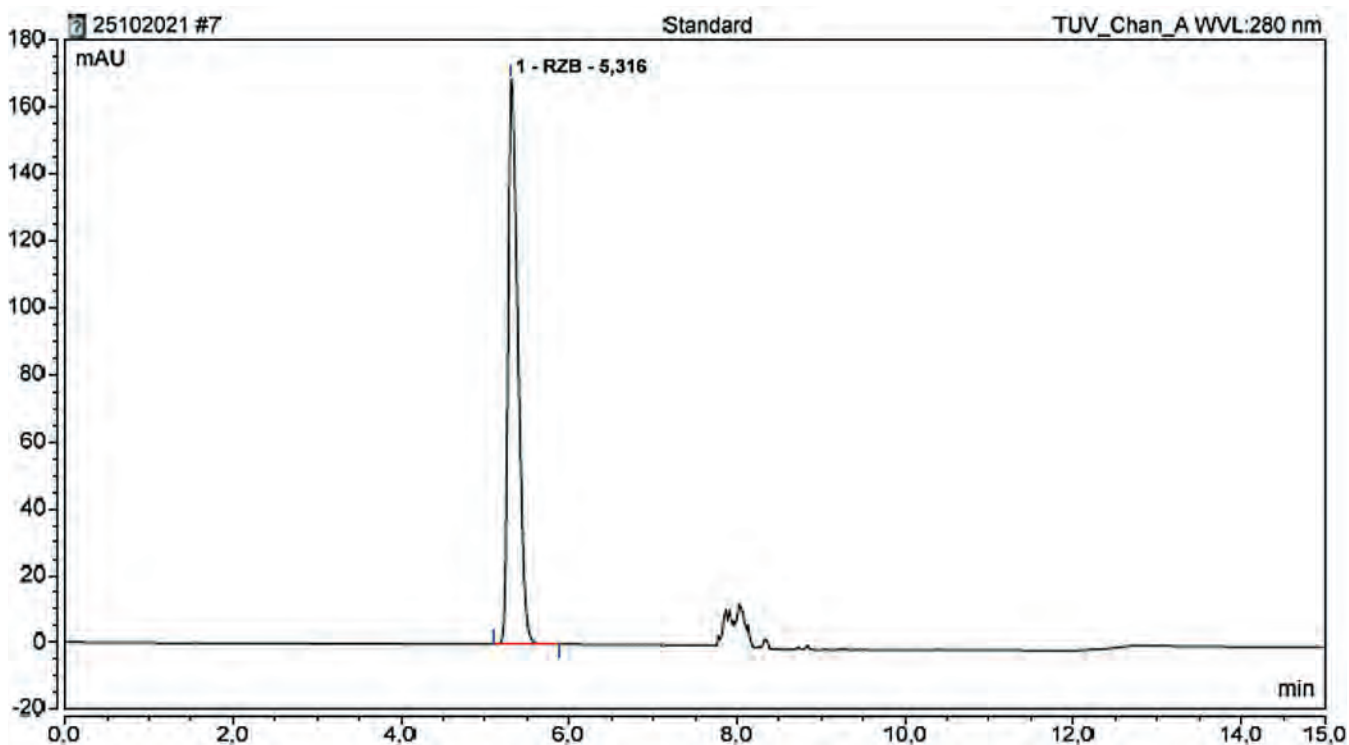


РИС. 1. Типовая хроматограмма методики количественного определения

родственных примесей и количественного содержания методом ВЭЖХ гарантируют получение результатов с необходимой степенью достоверности, была проведена их валидация в соответствии с рекомендациями ЕАЭС и ICH [4,5], оценивались следующие характеристики: специфичность (в том числе исследование растворов после кислотного гидролиза, щелочного гидролиза, окисления и воздействия повышенных температур), линейность; правильность; прецизионность (повторяемость и внутрिलाбораторная сходимость).

Дополнительно была рассчитана полная неопределенность результата анализа для оценки корректности методики, которая не превысила критического значения:

$$\Delta_{As}, \% = \sqrt{(\Delta_{SP}, \%)^2 + (\Delta_{FAO}, \%)^2} = \sqrt{0,9661^2 + 0,6862^2} = 1,1850 \leq \Delta_{As} \text{ max} = 1,6$$

Проверка специфичности проводилась с приготовлением растворов, для оценки полного спектра продуктов разложения действующего

вещества в различных условиях. Для кислотного гидролиза использовалась обработка раствора стандартного образца 5М раствором хлороводородной кислоты при температуре 90°C в течение 60 минут, нейтрализация осуществлялась 5М раствором натрия гидроксида с последующим охлаждением образца до комнатной температуры. Щелочной гидролиз проводился 5М раствором натрия гидроксида при температуре 90°C в течение 60 минут, гидролиз останавливали добавлением 5М раствора хлороводородной кислоты. Продукты перекисной деградации получали добавлением к раствору стандартного образца водорода пероксида раствора концентрированного в соотношении 1:5, полученный раствор выдерживали при температуре 60°C в течение 30 минут с последующим охлаждением. Термическая деградация проводилась при температуре 90°C в течение 60 минут. В приведенных условиях достигнуты следующие степени деградации: кислотный гидролиз – 0,89%, щелочной гидролиз – 1,24%, окисление – 4,81%, термическая деструкция – <0,5%.

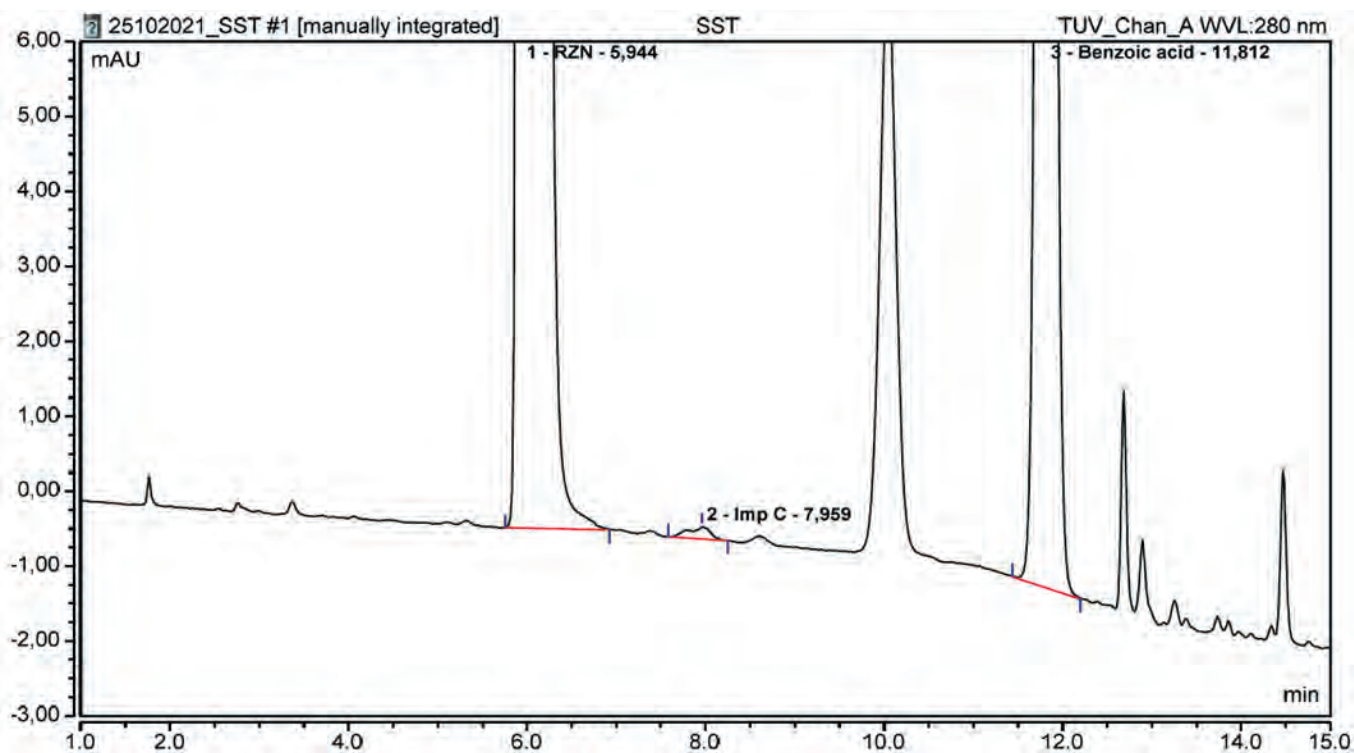


Рис. 2. Типовая хроматограмма методики определения родственных примесей

Таблица 2

ВРЕМЕНА УДЕРЖИВАНИЯ (t_r) И РАЗРЕШЕНИЯ (R_s) ДЛЯ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТА И БЛИЖАЙШИХ К НЕМУ ПРИМЕСЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ РАЗЛОЖЕНИИ

Наименование компонента	Щелочной гидролиз		Кислотный гидролиз		Окисление		Термическая деструкция	
	t_r	R_s	t_r	R_s	t_r	R_s	t_r	R_s
Ближайшая слева примесь	5,342	2,05	5,173	–	5,473	1,68	3,839	9,52
Основной компонент	5,914	–	5,908	–	5,916	–	5,892	–
Ближайшая справа примесь	–	–	7,607	3,31	7,432	4,95	7,619	3,39

Результаты испытания специфичности приведены в табл. 2.

Линейность исследовали на растворах субстанции с концентрациями от 0,8 до 1,2 мг/мл, которые находятся в пределах от 80 до 120% от номинального содержания действующего вещества в испытуемых растворах препарата (рис. 3). Аналитический сигнал стандартного раствора (A_{st}) составляет 22,8182. Количество аналита в стандартном растворе (C_{st}) составляет 1,0018 мг/мл. Значение коэффициента

корреляции составляет 0,9996 при $y = 1,033x - 1,5023$, где x = концентрация (мг/мл), y – площадь пика.

Целью испытания на правильность и прецизионность является оценка способности методики выразить пропорциональную зависимость между найденными результатами и концентрацией анализируемого вещества в пробе. Правильность и повторяемость методики были проверены методом «введено – найдено». Оценка внутрилабораторной

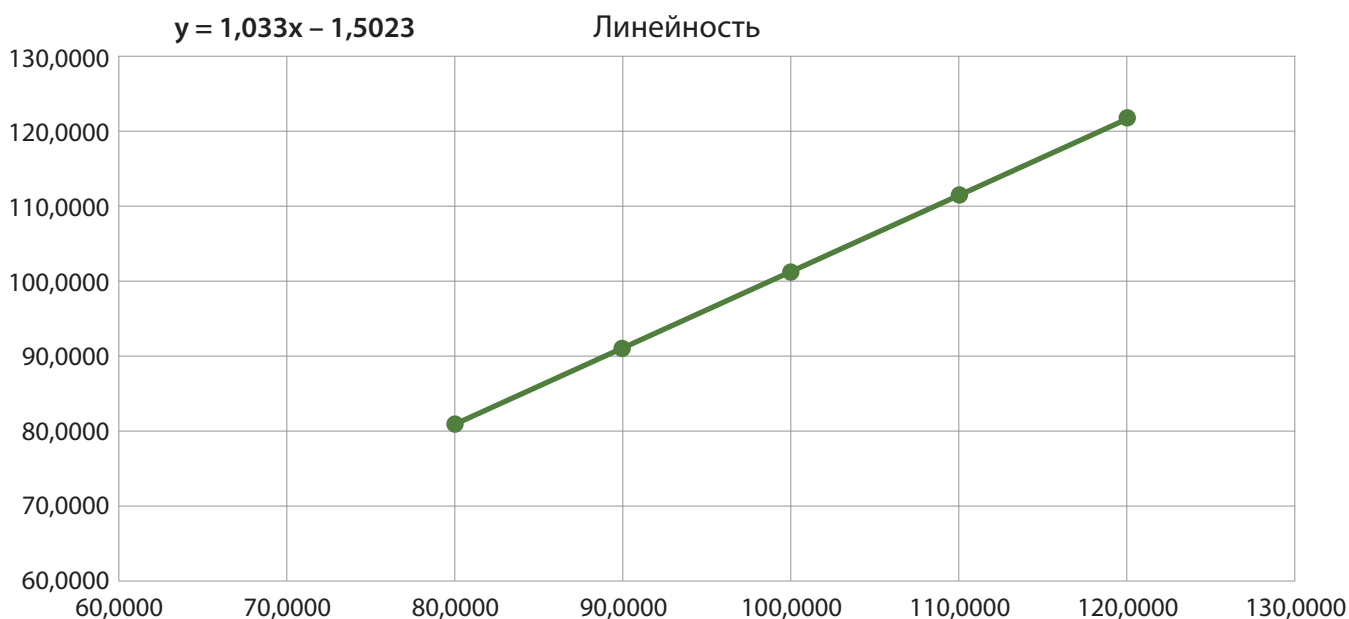


РИС. 3. График линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации в модельном растворе

прецизионности методики «Количественное определение» была проведена на девяти растворах испытуемого образца препарата, выполненных тремя исполнителями.

Результаты расчетов метрологических характеристик и их оценка по сравнению с критериями приемлемости представлены в табл. 3.

Стабильность стандартного раствора в течение 24 часов подтверждена отклонением аналитического сигнала, составившим 0,07%, сохранением времени удерживания пика и его соответствующим фактором асимметрии.

В соответствии с требованиями теста «Проверка пригодности хроматографической системы» [6], результаты анализа родственных примесей считаются достоверными, если выполняются следующие условия:

- отношение сигнал/шум, рассчитанное для основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности, должно быть не менее 10;
- разрешение между основным пиком и пиком примеси С на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы, должно быть не менее 2,0;
- фактор асимметрии, рассчитанный по основному пику на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы, должен быть не более 3,5.
- Для методики количественного определения выбраны следующие критерии пригодности хроматографической системы:
- относительные стандартные отклонения, рассчитанные из 5 заколов для площадей

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ИХ ОЦЕНКА ПО СРАВНЕНИЮ С КРИТЕРИЯМИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

№ р-ра	Введено в % от концентрации раствора сравнения (X_i , факт., %)	Найдено в % к концентрации раствора сравнения (Y_i , %)	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$	
1	99,8283	101,1824	101,3564	
2	99,8283	100,3585	100,5311	
3	99,8283	100,8669	101,0403	
4	99,8283	99,7011	99,8726	
5	99,8283	100,0649	100,2370	
6	99,8283	99,8589	100,0306	
7	99,8283	99,3067	99,4775	
8	99,8283	99,7055	99,8770	
9	99,8283	100,3234	100,4960	
Оценка прецизионности (повторяемости)				
Параметры	Значения	Оптимальное требование	Минимальное требование	Заключение
RSD	0,5965	2	5	Соответствует по оптимальному требованию

и времен удерживания основного пика, должны не превышать 2,0%;

- фактор асимметрии, рассчитанный по основному пику, должен быть от 0,8 до 2,0;
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по основному пику, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок.

ВЫВОДЫ

Разработанная методика удовлетворяет требованиям ОФС 1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитической методики» и «Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств», утвержденных решением коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. №113 по показателям: «специфичность», «линейность», «правильность», «внутрилабораторная прецизионность».

Методика пригодна для определения ризатриптана и его родственных примесей в лекарственных препаратах и может быть внесена в нормативную документацию для проведения контроля качества лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азимова Ю.Э. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю.Э. Азимова, А.В. Амелин, В.В. Алферова, А.Р. Артеменко, Л.Р. Ахмадеева, В.А. Головачева, А.Б. Данилов,

Е.В. Екушева, Э.Д. Исагулян, М.И. Корешкина, О.В. Курушина, Н.В. Латышева, Е.Р. Лебедева, М.В. Наприенко, В.В. Осипова, Н.А. Павлов, В.А. Парфенов, А.П. Рачин, А.В. Сергеев, К.В. Скоробогатых, Г.Р. Табеева, Е.Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122(1–3). – С. 4–36.

2. Yang C.-P. Comparison of New Pharmacologic Agents with Triptans for Treatment of Migraine / C.-P. Yang, C.-S. Liang, C.-M. Chang, C.-C. Yang, P.-H. Shih, Y.-C. Yau, K.-T. Tang, S.-J. Wang // JAMA Netw. Open. 2021 Oct; 4(10): e2128544.
3. Rizatriptan Benzoate / European Pharmacopoeia 11.2. – 2022.
4. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утверждено решением коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 №113. [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/550738945> (дата обращения 24.09.2023).
5. ICH guideline Q2 (R2) on validation of analytical procedures 31 March 2022 EMA/CHMP/ICH/82072/2006 Committee for Medicinal Products for Human Use [Электронный ресурс]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf (дата обращения 24.09.2023).
6. Евразийская экономическая комиссия // Фармакопея Евразийского экономического союза, том I, часть 1, ОФС 2.1.2.36 Хроматографические методы разделения. – Москва. – 2020 – С. 113–123.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODS FOR ASSAY AND RELATED SUBSTANCES OF RIZATRIPTAN IN MEDICINAL PRODUCTS

Yu.V. Vlasenko¹, N.V. Men'shutina²

¹ Ferring Production LLC, Moscow, Russia

² Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia

This research is devoted to the development and validation of a method for the determination of rizatriptan assay and related substances for the determination of rizatriptan in medicinal products for their quality control for the further development of regulatory documentation in the Russian Federation. Chromatographic separation conditions were selected for the optimal determination of active component and its degradation products by high performance liquid chromatography (HPLC) using an ultraviolet detector (UV). The specificity, linearity and accuracy of method are confirmed; total uncertainty of the analysis confirming the correctness of the analytical method when used in other laboratories does not exceed 1.6% ($\Delta_{A_s} \max\% = 1,1850\%$), relative standard deviation (RSD) is less than 1% (0.5027%), intralaboratory precision is conducted (RSD 0,5965%), correlation coefficient is $r = 0,9996$, stability of solutions for 24 at the temperature not exceeding 25°C is confirmed. Method has sufficient accuracy, precision, linearity, specificity, there is no systematic error. Therefore, method is suitable for the following use and inclusion in the regulatory documents.

Keywords: rizatriptan, medicinal products, HPLC-UV, validation, quality control, assay, related substances

УДК 547.814.5: 581.192: 582.998.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.47.18.002>

ПОЛИФЕНОЛЬНЫЙ СОСТАВ ЦВЕТКОВ КОСМЕИ ДВАЖДЫ ПЕРИСТОЙ (*COSMOS BIPINNATUS* CAV.)

Е.О. Куличенко, ст. преподаватель, кафедра биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, evgenia.kuli4enko@yandex.ru

SPIN: 4589-8406; ORCID: 0000-0002-0727-6689

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

SPIN: 7712-0253; Researcher ID: ABI-2824-2020; ORCID: 0000-0002-2756-9382; Scopus Author ID: 9132988300

С.В. Печинский, канд. фарм. наук, доцент, кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, hplc@yandex.ru

SPIN: 9798-4663; Researcher ID: AAN-3254-2020; ORCID: 0000-0002-9505-9990; Scopus Author ID: 55993869200

А.Г. Курегян, доктор фарм. наук, профессор, кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Kooreguyan@mail.ru

SPIN: 4547-1787; Researcher ID: AAN-3267-2020; ORCID: 0000-0002-0698-8254; Scopus Author ID: 6506046751

М.В. Ларский, канд. фарм. наук, доцент, кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, larsky.mikhail@gmail.com

РИНЦ SPIN-код: 9976-9947, Author ID: 664058

К.Ю. Алешникова, канд. фарм. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Разработки и внедрения инновационных лекарственных средств», НОИ «Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, k.aleshnikova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3241-7225>, SPIN-код: 8103-1800

В.И. Зверева, канд. фарм. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией «Разработки и внедрения инновационных лекарственных средств», НОИ «Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, valentınca1988@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-5274-3736; Scopus Author ID: 57204550246; РИНЦ SPIN-код: 3025-0252

А.П. Плетень, доктор биол. наук, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, pleatol@mail.ru

ORCID 0000-0003-4991-2150, SPIN-код: 8584-7191, Author ID: 178169

Т.Ю. Татаренко-Козьмина, доктор биол. наук, зав. кафедрой медицинской биологии с основами клеточной и молекулярной биотехнологии НОИ «Клиническая медицина им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, kosmtina025@gmail.com

ORCID: 0009-0000-86569-9209, SPIN-код: 5294-7399, Author ID: 786798

Дикорастущие и декоративные виды растений являются перспективными источниками биологически активных веществ, обладающих лечебными свойствами. Химический состав таких растений, как правило, малоизучен, однако именно они могут стать источником получения индивидуальных биологически активных соединений. С этой точки зрения представляет интерес космея дваждыперистая (*Cosmos bipinnatus Cav.*). Цель исследования – изучить полифенольный состав цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea*, установить состав агликонов и моносахаридов, провести количественное определение бутеина в этом сырье. Объектом исследования являлись цветки космеи дваждыперистой сорта *Rosea*. Анализ сырья и экстракта из него проведен методами хроматографии на бумаге, ВЭЖХ с УФ- и масс-детектированием, спектрофотометрически по реакции взаимодействия с алюминия хлоридом. Методом хроматографии на бумаге (двумерный вариант) предварительно обнаружено 15 соединений полифенольной природы. Методом ВЭЖХ с масс-детектором идентифицировано 15 соединений. Хроматографический анализ агликонов, образовавшихся после кислотного гидролиза, свидетельствует о наличии 4-х производных 2-фенил-хромона и одного халкона – бутеина. После гидролиза были обнаружены моносахариды – глюкоза, галактоза, рамноза и глюкуроновая кислота. Суммарное содержание флавоноидов в цветках космеи дваждыперистой сорта *Rosea*, определенное спектрофотометрически в пересчете на лютеолин, составило около 1,39%. Содержание бутеина в цветках космеи дваждыперистой сорта *Rosea* в пересчете на сухое сырье было установлено на уровне 0,042%. Подтверждено наличие 15 полифенольных соединений в цветках космеи дваждыперистой сорта *Rosea*. По сравнению с первичным стандартным образцом в сырье идентифицирован бутеин, установлено его количественное содержание.

Определено, что агликонами флавоноидов цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea* являются кверцетин, лютеолин, апигенин и тенаксин II, моносахаридами – глюкоза, галактоза, рамноза и глюкуроновая кислота.

Ключевые слова: космея дваждыперистая (*Cosmos bipinnatus Cav.*), ВЭЖХ, масс-спектральный анализ, бутеин, твердофазная экстракция

Богатая флора нашей страны обладает большим запасом дикорастущих и декоративных видов растений, лечебные свойства и химический состав которых мало изучены. Возможно, именно они могут являться перспективными источниками для получения биологически активных веществ. С этой точки зрения определенный интерес представляет космея дваждыперистая (*Cosmos bipinnatus Cav.*).

Представители рода *Cosmos Cav.* не являются фармакопейными и не используются в медицинской практике, однако многие из них достаточно широко применяются в народной медицине Северной и Южной Америки, Японии, Китая, Таиланда и Индии. Так, в традиционной медицине народов Бразилии семена и надземные части растений представителей рода *Cosmos Cav.* назначают при таких симптомах, как малярия, желтуха, перемежающаяся лихорадка, спленомегалия. Для этого растения описаны общетонизирующее, желчегонное, гепатопротекторное и инсектицидное действия [1–4]. Очевидно, что для однозначного определения взаимосвязи видов биологической активности этого растения с его биологически активными веществами необходимо подробное изучение последних [5].

Цель исследования – изучить полифенольный состав цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea*, установить состав агликонов и моносахаридов, провести количественное определение бутеина в этом сырье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали цветки космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus Cav.*) сорта Rosea, выращенные в ботаническом саду ПМФИ и собранные в период вегетации летом 2021 г. Исследуемое сырье представляло собой смесь высушенных трубчатых цветков ярко-желтого цвета и язычковых цветков розового цвета.

Получение экстракта цветков космеи дваждыперистой для изучения методом ВЭЖХ, масс-спектрометрии и хроматографии на бумаге. Точную навеску (около 25,0 г) цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea, измельченных до размера частиц 1 мм, помещали в круглодонную термостойкую колбу, прибавляли 100 мл спирта этилового 70%, пятикратно экстрагировали в течение 60 минут с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Извлечения объединяли, фильтровали и после кратковременного кипячения фильтрат сгущали в вакуумном роторно-испарительном аппарате до состояния густого экстракта. Для дальнейшего исследования 1 г густого экстракта растворяли в 25 мл спирта этилового 70%.

Условия проведения анализа методом хроматографии на бумаге. Анализ проводили в соответствии с требованиями ГФ XV [6], используя вариант восходящей двумерной хроматографии. Неподвижная фаза – бумага для хроматографии типа FN 7 – Ahlstrom (Munktell) размером 580×600 мм. Подвижная фаза I – 15% раствор уксусной кислоты, подвижная фаза II – бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) [7,8]. Визуализацию зон адсорбции проводили с помощью анилин-фталатного реактива [8]. Для идентификации моносахаридов использовали стандартные образцы моносахаридов глюкозы, рамнозы, арабинозы, галактозы, глюконовой кислоты (Sigma-Aldrich).

Методика и условия ВЭЖХ-анализа с масс-детектированием. 2 мл экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea вносили

в мерную колбу вместимостью 10 мл и довели объем раствора до метки спиртом этиловым 70%. Полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм (Phenomenex, США), отбрасывая первые порции фильтрата. Далее хроматографировали фильтрат согласно требованиям ГФ XV [6] в следующих хроматографических условиях: хроматографическая колонка – Luna C18(2) 150×4,6 мм, 5 мкм (Phenomenex, США); элюирование осуществляли в градиентном режиме (табл. 1): подвижная фаза А – 0,1% водный раствор кислоты муравьиной; подвижная фаза В – ацетонитрил; температура образцов – 20°C, температура колонки – 30°C; скорость подвижной фазы – 0,2 мл/мин. Перед инъекцией колонку уравнивали подвижной фазой 0,1% раствор кислоты муравьиной – ацетонитрил (95:5) в течение 20 минут при скорости потока 1 мл/мин и 10 минут при скорости потока 0,2 мл/мин; объем вводимой пробы – 20 мкл.

Детектирование осуществляли спектрофотометрически при 254 нм, используя детектор VWD 3000 (Thermo Scientific, США) и масс-спектрометрически с использованием масс-спектрометра Amazon SL (Bruker, США) (табл. 2).

Идентификацию соединений осуществляли с использованием данных библиотеки масс-спектров NIST 18 и стандартных образцов хлорогеновой кислоты (C3878 Sigma-Aldrich),

Таблица 1

ПРОГРАММА ГРАДИЕНТА

Время, мин.	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	95	5
10	85	15
40	70	30
60	5	95
80	5	95

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ДЕТЕКТОРА

Источник ионизации	электроспрей (ESI)
Тип масс-анализатора	ионная ловушка (IonTrap)
Газ ионной ловушки	гелий
Газ-распылитель	азот
Газ-осушитель	азот
Давление газа-распылителя	30 psi
Поток газа-осушителя	10 л/мин
Температура интерфейса	250°C
Ионизация	отрицательная
Напряжение на капилляре	4500 В
Режим детектирования	SIM (-)
Диапазон сканирования	70–1100 m/z
Режим фрагментации	AutoMS (3)

рутина (78095 Sigma-Aldrich), бутеина (первичный стандартный образец получен в лаборатории кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института, лабораторная серия – B0621, содержание бутеина в первичном стандартном образце – 99,62%).

Методика кислотного гидролиза экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea. Навеску экстракта около 10 г помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, растворяли в 20 мл воды при нагревании, к раствору прибавляли 20 мл 20% серной кислоты. Полученный раствор нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 120 минут. Далее гидролизат охлаждали,

переносили в делительную воронку и 10-кратно обрабатывали этилацетатом порциями по 5 мл. Этилацетатные извлечения объединяли, упаривали на водяной бане и подвергали хроматографированию методом двумерной хроматографии на бумаге.

Методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин. Определение проводили методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции взаимодействия с алюминия хлоридом [8–10].

Точную навеску (около 1,0 г) цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea, измельченных до размера частиц 1 мм, помещали в круглодонную термостойкую колбу, прибавляли 30 мл спирта этилового 70%, троекратно экстрагировали в течение 60 минут с обратным холодильником на кипящей водяной бане, объединяя порции экстракта, охлаждали, фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 70%.

Исследуемый раствор. 1,0 мл экстракта переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 4 мл 5% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95%, 3–4 капли ледяной уксусной кислоты, после чего доводили до метки спиртом этиловым 95%. Измеряли оптическую плотность полученного раствора относительно раствора сравнения, полученного по следующей схеме: 1,0 мл извлечения помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 3–4 капли ледяной уксусной кислоты и доводили спиртом этиловым 95% до метки.

Раствор стандартного образца лютеолина. Точную навеску 0,0032 г стандартного образца лютеолина (2-NQH-43–1, TRC) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 25 мл спирта этилового 95% и нагревали на водяной бане до полного растворения. Далее раствор охлаждали при комнатной температуре и доводили до метки спиртом этиловым 95% (раствор А). 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл,

прибавляли 4 мл 5% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95% и 3–4 капли ледяной уксусной кислоты и доводили до метки спиртом этиловым 95% (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора Б относительно раствора сравнения, который аналогичен раствору Б стандартного образца лютеолина, но без добавления 4 мл 5% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95%.

Оптические плотности растворов измеряли относительно растворов сравнения при 400 нм на спектрофотометре СФ-102 («Аквилон») в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Содержание суммы флавоноидов в сырье (X, %) в пересчете на лютеолин и абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле 1:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot V_2 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot V_1 \cdot W_3 \cdot W_4 \cdot (100 - w)}, \quad (1)$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A₀ – оптическая плотность исследуемого раствора стандартного образца лютеолина; a – навеска сырья, г; a₀ – навеска стандартного образца лютеолина, г; W₁, W₂, W₃, W₄ – объемы мерных колб, мл; V₁, V₂ – объемы аликвот, мл; P – содержание основного вещества в стандартном образце лютеолина – 98%; w – влажность сырья, %.

Методика количественного определения бутеина в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea методом ВЭЖХ.

Приготовление испытуемого раствора. Около 2,5 г (точная навеска) сырья, измельченного до размера частиц 1 мм, помещали в круглодонную колбу объемом 250 мл, прибавляли 25 мл 70% спирта этилового и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Процедуру экстракции повторяли дважды. Фракции экстракта объединяли, перенося в мерную колбу вместимостью 50 мл, и после охлаждения доводили до метки тем же растворителем (раствор А).

Подготовка пробы для ВЭЖХ методом твердофазной экстракции. 5 мл раствора А порциями по 250 мкл очищали на колонке для твердофазной экстракции (8B-S001-KDG, Strata C18-E, 2 г, 12 мл, Phenomenex), предварительно кондиционируя колонку 3 мл метанола. После введения пробы колонку промывали 5 мл воды очищенной, а далее проводили элюирование 5 мл спиртом этиловым 70%. Полученный единственный элюат упаривали до объема 3 мл, фильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводили объем раствора до метки, промывая фильтр тем же растворителем.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) первичного стандартного образца бутеина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в подвижной фазе и доводили объем раствора до метки подвижной фазой, перемешивали (раствор А).

2,5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали. Полученный раствор фильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Далее хроматографировали испытуемый и стандартный растворы в хроматографических условиях, представленных в табл. 3.

Расчет содержания бутеина (X, %) в сырье в пересчете на сухое сырье в процентах проводили по формуле 2:

$$X = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot V_1 \cdot W_3 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot (100 - w)}, \quad (2)$$

где S_x – площадь пика бутеина на хроматограмме испытуемого раствора; S₀ – площадь пика бутеина на хроматограмме стандартного раствора; a_x – навеска сырья, г; a₀ – навеска стандартного образца бутеина, г; W₁, W₂, W₃ – объем мерных колб, мл; V₁ – объем аликвоты, мл; P – содержание бутена в первичном стандартном образце – 99,62%; w – влажность сырья, %.

Таблица 3

УСЛОВИЯ ВЭЖХ-АНАЛИЗА

Колонка	Luna C18 Phenomenex, колонка 25×0,46 см, 5 мкм
Подвижная фаза	ацетонитрил – 0,05 моль/л фосфорная кислота (2:8)
Режим хроматографирования	изократический
Скорость потока	1 мл/мин
Объем пробы	20 мкл
Детектор	спектрофотометрический, 385 нм

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение полифенольного состава цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea* провели с применением сепарационных методов, в частности хроматографии на бумаге, ВЭЖХ, твердофазной экстракции, а также спектральных методов – масс-спектрометрии и спектрометрии в УФ и видимой областях.

На двумерной хроматограмме экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea* было детектировано 15 зон адсорбции с коэффициентами подвижности и поведением, схожими с соединениями полифенольной природы [11]. Анализ хроматограмм с использованием диагностических реактивов позволил предварительно охарактеризовать вещества как флавоны, флавонолы, их гликозиды, фенолокислоты. Одно из веществ по хроматографической подвижности и характеру взаимодействия с диагностическими реактивами отнесено к халконам.

Результаты хроматографии на бумаге являлись предварительным экспериментом, поскольку селективность и чувствительность этого метода не позволяет однозначно судить

о качественном и количественном составе цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea*, поэтому далее экстракт был проанализирован более селективным сепарационным методом – ВЭЖХ.

Для идентификации компонентов экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea* применили метод ВЭЖХ с последующей масс-детекцией. Хроматограмма представлена на рис. 1.

Времена удерживания мажорных и минорных компонентов на хроматограммах воспроизводились с точностью ±0,2 мин. Идентификацию пиков на хроматограмме, представленной на рис. 1, осуществляли на основании данных масс-спектров (табл. 4). Величины *m/z* для фрагментированных пиков приведены в порядке уменьшения интенсивности сигналов для MS2-спектров.

Анализ полученных масс-сигналов соединений, относящихся к пикам 1–3, позволяет отнести их к производным кофеилхинной кислоты.

Для соединений 1 и 3 характерен ион-предшественник [M-H] – с *m/z* 353 и фрагментным ионом с *m/z* 191, что соответствует депротонированной хинной кислоте. Это характерно для кофеилхинных кислот, которым соответствуют 4 изомера, идентификация которых по масс-спектральным данным сопряжена с определенными трудностями. Для дифференцированной идентификации соединений использовали стандартный образец хлорогеновой кислоты. Совпадение времени удерживания раствора СО хлорогеновой кислоты с пиком соединения 1, а также наличие выраженных и интенсивных сигналов (10–50% относительно интенсивности базового пика) фрагментных ионов с *m/z* 179 и 135 позволили идентифицировать соединение 1 со временем удерживания около 26,5 мин. как 3-О-кофеилхинную (хлорогеновую кислоту), а соединение 3, имеющее очень слабые сигналы (около 3–4%) с *m/z* 179 и 135, как 4-О-кофеилхинную (неохлорогеновую) кислоту. Соединение 2 является

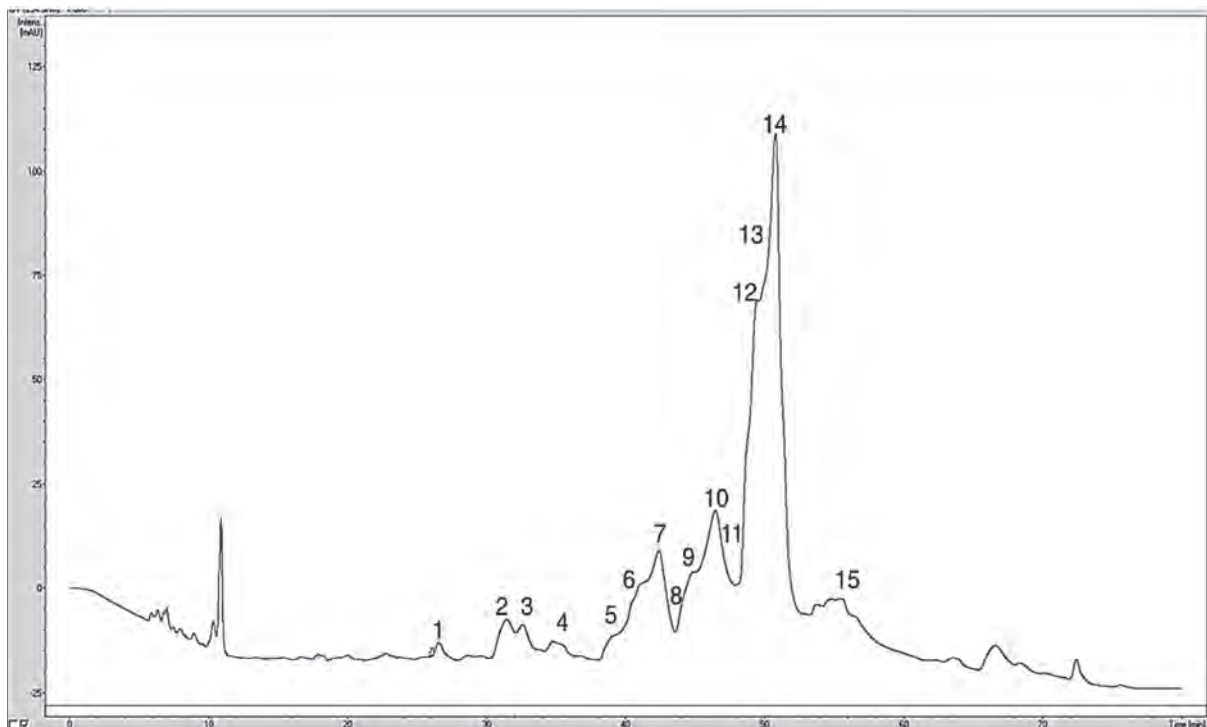


РИС. 1. ВЭЖХ-хроматограмма экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта *Rosea*

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО МАСС-СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА
ЭКСТРАКТА КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ СОРТА ROSEA**

Время удерживания	m/z прекурсор	MS2-фрагменты	Соединение
26,5	353	191, 179, 135	хлорогеновая кислота (1)
31,3	707	353	димер кофеилхинной кислоты (2)
32,1	353	191, 179	неохлорогеновая кислота (3)
35,0	433	279, 135, 253	кареопсин (4)
38,6	609	301, 273, 343, 255, 179	рутин (5)
38,8	707	609, 513, 301	производное рутина (6)
42,5	463	301, 179	кверцетин-О-гексозид (7)
43,6	463	301, 179, 271, 343	кверцетин-гексозид (8)
45,0	477	301, 179	нелумбозид (кверцетин-3-глюкуронид) (9)
46,6	433	271, 301	кверцетин-О-пентозид (10)
46,8	461	285, 199, 151	лютеолин-О-глюкуронид (11)
50,0	445	269, 175	апигенин-7-О-глюкуронид (12)
51,5	475	299, 175	тенаксинII-7-О-глюкуронид (13)
52,2	515	353, 191, 173	дикофеилхинная кислота (14)
55,8	271	135, 153	бутеин (15)

димером кофеилхинной кислоты, так как ион-предшественник с m/z 707 имеет один фрагмент с m/z 353.

Соединению 4 соответствует ион-предшественник [M-H] – с m/z 433 и основным фрагментом m/z 271, образовавшимся за счет потери остатка глюкозы [M-H-glucose]-, и очень слабым пиком [M-H-glucose-H₂O]-.

Соединения 5 и 6 со временами удерживания 38,6 и 38,8 мин. соответственно идентифицированы как рутин и производное кверцетина, которые при фрагментации, теряя углеводный остаток, дают фрагментный ион кверцетина с m/z 301. Наличие рутина также подтверждено с использованием его стандартного образца по совпадению времени удерживания.

Соединения, соответствующие пикам на хроматограмме 7, 9, 10, 11, идентифицированы как гликозиды кверцетина. Масс-спектры веществ 7 и 8 соответствуют иону-предшественнику с m/z 463, который фрагментируется до иона с m/z 301 за счет потери остатка гексозы (вероятно, глюкозы). Полученные полосы по значениям m/z полностью соответствуют известной схеме фрагментации пика кверцетина. Масс-спектры соединений 9 и 10 характеризуются ионами-продуктами с m/z 301, что соответствует агликону кверцетина, однако m/z ионов-предшественников 477 и 433 позволяют отнести соединения 9 и 10 к кверцетин-О-глюкурониду (нелумбозиду) и кверцетин-3-О-пентозиду соответственно.

Масс-спектр вещества 11 соответствует иону-предшественнику с m/z 445, который дает ион-продукт с m/z 285 за счет потери остатка глюкуроновой кислоты, а агликоном является лютеолин, что подтверждается характеристическими пиками с m/z 199 и 151. Соединение 11 является его гликозидом и представляет собой лютеолин-О-глюкуронид.

Соединению 12 соответствует ион-предшественник с m/z 445 и ион-продукт с m/z 269 [M-H-176 (glucuronic)], а также характеристический ион с m/z 175, что позволяет идентифицировать его как апигенин-7-О-глюкуронид.

Масс-спектру соединения 13 соответствует ион-предшественник с m/z 475. MS²-спектр дает базовый пик с m/z 299 (-176 Da), что, возможно, связано с потерей остатка глюкуроновой кислоты. Фрагментация иона с m/z 299 дает пик с m/z 284 (-15 Da) за счет предполагаемого деметилирования. Соединению 13 может соответствовать тенаксинIII-глюкуронид, в котором остаток уроновой кислоты связан по С-7 ядра флавола.

Масс-спектру соединения 14 соответствуют ион-предшественник с m/z 515 и фрагментные ионы m/z 353, 191, 173, 255, 299, что позволяет отнести его к дикофеилхинной кислоте. Точная дифференциация изомера дикофеилхинной кислоты по масс-спектральным данным затруднена, путем сопоставления интенсивностей сигналов ионов-продуктов можно предположить, что идентифицирована 4,5-дикофеилхинная кислота.

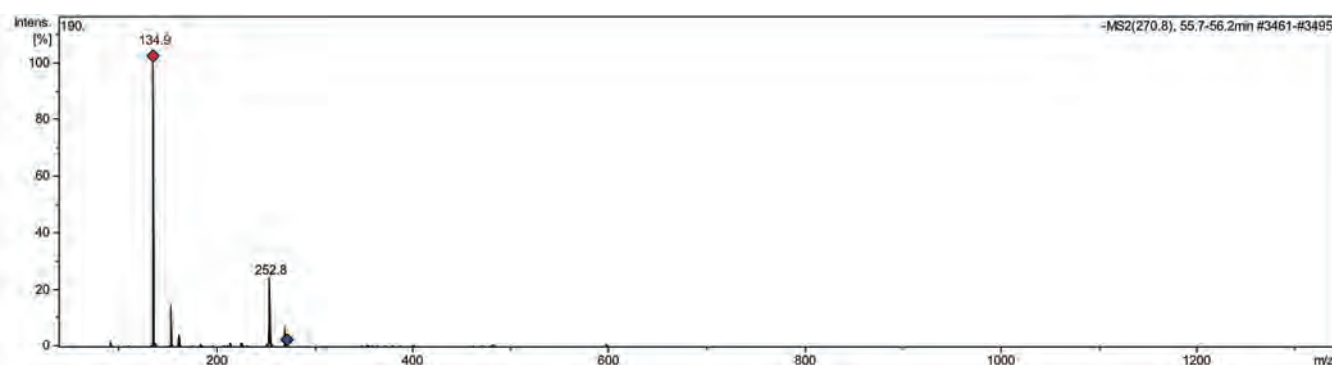


РИС. 2. MS²-спектр соединения 15

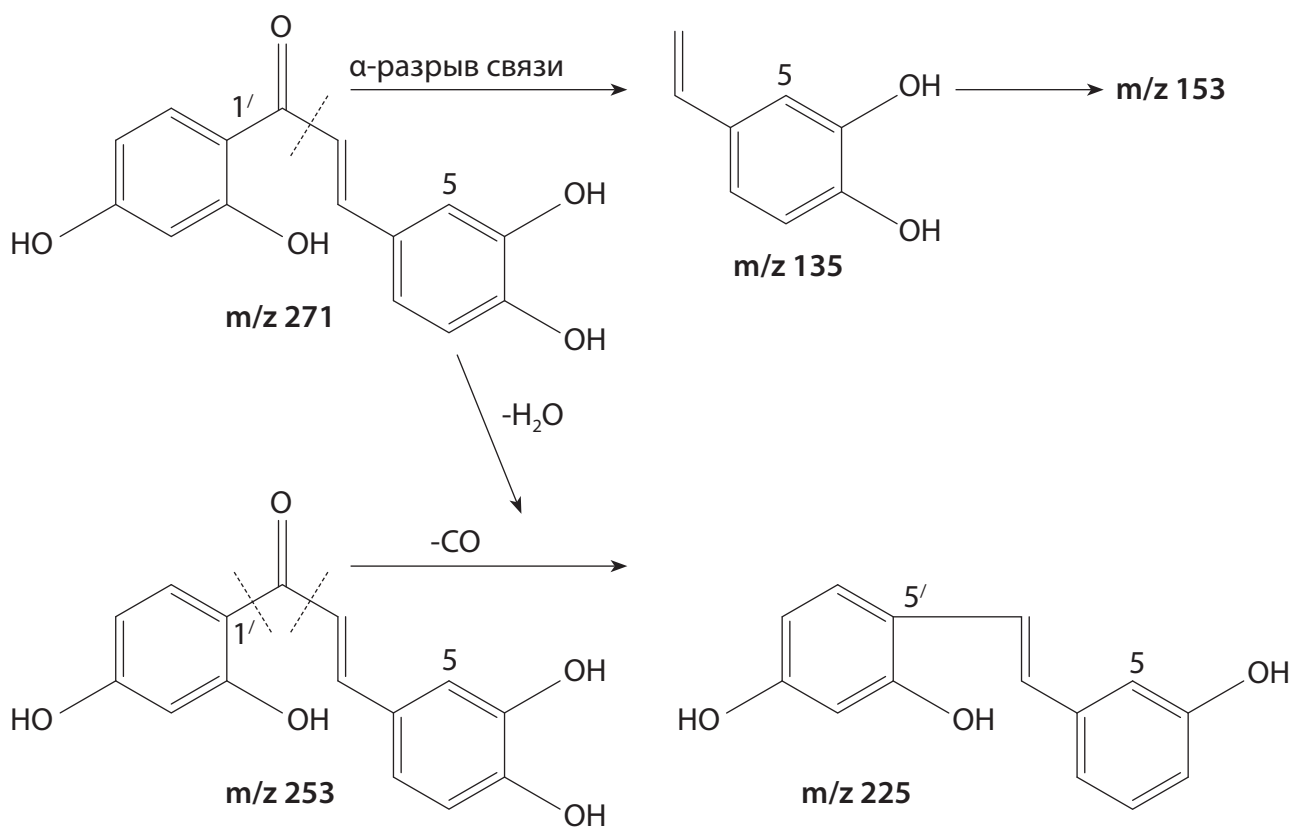


РИС. 3. Схема фрагментации бутеина

Соединение 15 проявляется в масс-спектре (рис. 2) ионом-предшественником [M-H]⁻ с m/z 271, который фрагментируется до ионов с m/z 253, 223 и 135. Полученные результаты фрагментации молекулы соответствуют модели фрагментации, описанной в отношении бутеина (рис. 3).

С целью доказательства природы агликонов и подтверждения выводов ВЭЖХ мы осуществили кислотный гидролиз полученного экстракта. Хроматографический анализ агликонов, образовавшихся после кислотного гидролиза, свидетельствует о наличии 4-х производных 2-фенил-хромона и одного

Таблица 5

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ
В ЦВЕТКАХ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ СОРТА ROSEA**

№ измерения	Навеска сырья	Значение оптической плотности	Суммарное содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1.	1,0087	0,552	1,41	$\bar{x} = 1,397$ SD = 0,012 RSD = 0,87
2.	1,0012	0,534	1,38	
3.	1,0056	0,546	1,40	
4.	1,0034	0,540	1,39	
5.	1,0066	0,550	1,41	
6.	1,0009	0,540	1,39	

халкона – бетеина. В гидролизате по сравнению со стандартными образцами были идентифицированы следующие моносахариды: глюкоза, галактоза, рамноза и глюкуроновая кислота.

Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии по общепринятой реакции образования комплекса алюминия хлорида [10] в пересчете на лютеолин, используя в качестве аналитической длину волны при 400 нм, которая характеризуется максимумом поглощения для комплекса лютеолина с алюминия хлоридом (табл. 5) [8,9].

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea составило $1,4\% \pm 0,87\%$.

Бетеин не является доминирующим представителем класса флавоноидов в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea, однако он может служить маркерным соединением для растений, содержащих данный халкон,

и определять антибактериальную активность этого вида растительного сырья. Доказательство его наличия в растении повышает достоверность идентификации сырья, особенно в смесях (сборах) и готовых лекарственных формах. Для определения бетеина, как правило, следует располагать стандартным образцом данного соединения, в связи с чем нами осуществлен синтез субстанции данного халкона и на ее основе согласно ГФ XV получен первичный стандартный образец [6].

Для определения количественного содержания бетеина в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea проводили последовательное хроматографирование испытуемого раствора и раствора первичного стандартного образца бетеина. Порядок выхода веществ на хроматограмме стандартного раствора был следующий: 1 – протокатеховый альдегид ($t=28,64$ мин., исходный продукт синтеза, содержание примеси в стандартном образце $0,38\%$), 2 – резецетофенон ($t=66,4$ мин., исходный продукт синтеза,

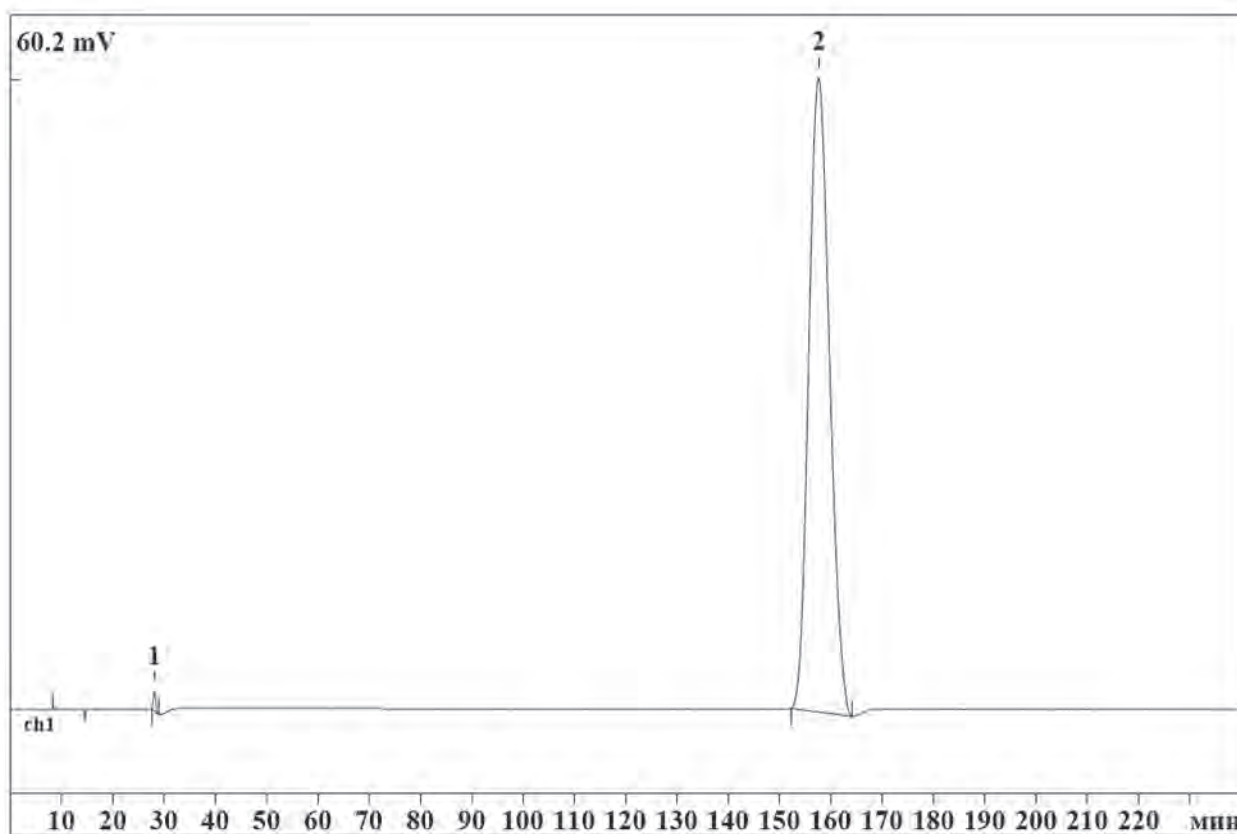


РИС. 4. Хроматограмма первичного стандартного образца бетеина

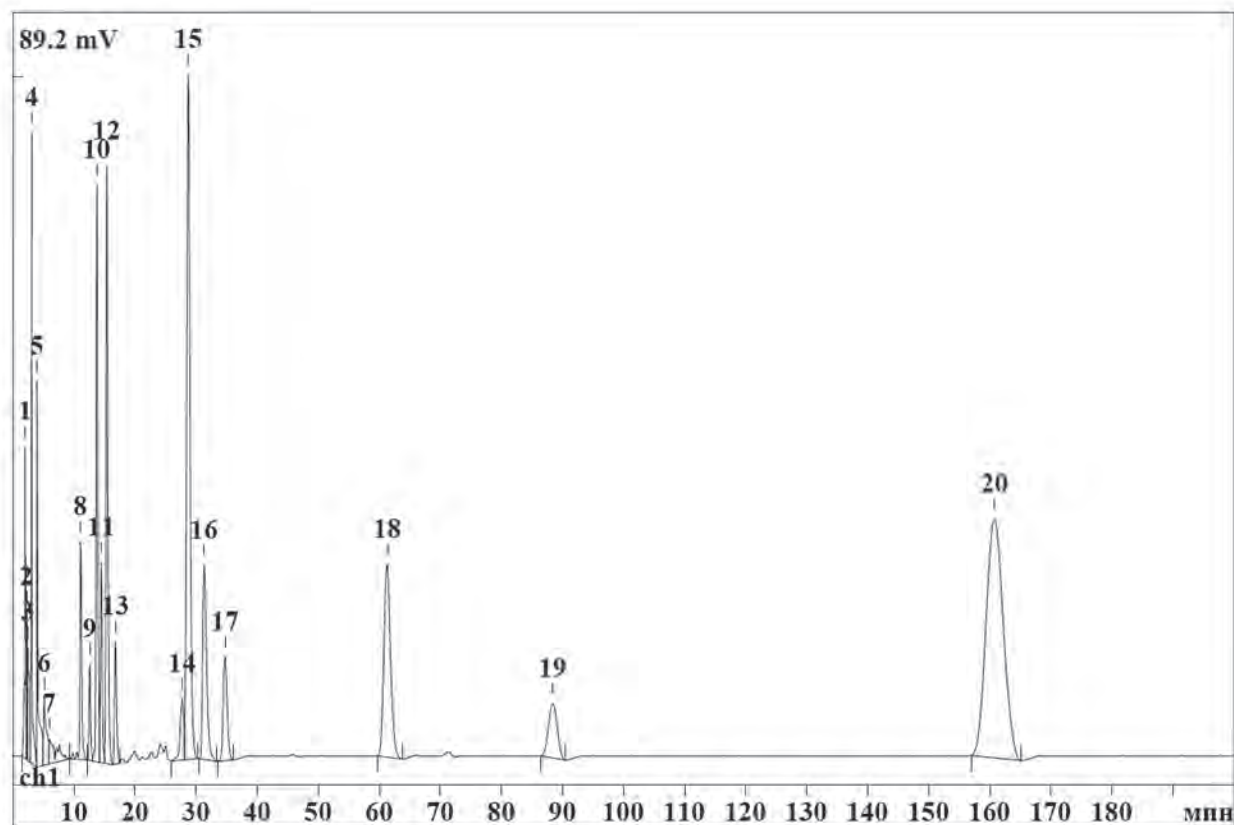


Рис. 5. Хроматограмма раствора экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea

содержание примеси в стандартном образце не обнаружено), 3 – бутеин ($t=160,07$ мин., основной продукт синтеза, содержание в первичном стандартном образце – 99,62%) (рис. 4).

Для достоверной идентификации бутеина по времени удерживания в изучаемом сырье

было проведено шестикратное хроматографирование раствора первичного стандартного раствора бутеина. В результате проведенных исследований установлено, что время удерживания бутеина находилось в интервале от 159,18 до 161,25 мин. при среднем значении

Таблица 6

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ БУТЕИНА В ЦВЕТКАХ КОСМЕИ ДВАЖДЫПЕРИСТОЙ СОРТА ROSEA, ОПРЕДЕЛЕННОЕ МЕТОДОМ ВЭЖ

№	Содержание бутеина в пересчете на сухое вещество, %	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$	Метрологические характеристики
1.	0,042	-0,0003	0,00000011	$\bar{x} = 0,0423$ $SD = 0,0005$ $RSD = 1,22$
2.	0,043	0,0007	0,00000044	
3.	0,042	-0,0003	0,00000011	
4.	0,043	0,0007	0,00000044	
5.	0,042	-0,0003	0,00000011	
6.	0,042	-0,0003	0,00000011	

160,07 мин., стандартное отклонение определения (SD) – 0,72, относительное стандартное отклонение (RSD) – 0,45. Таким образом, в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea идентифицирован бутеин – пик 20 со временем удерживания 160,7 мин. (рис. 5).

Для определения количественного содержания бутеина в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea в пересчете на сухое сырье было проведено шесть параллельных определений, результаты которых приведены в табл. 6.

Таким образом, содержание бутеина в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea в пересчете на сухое сырье составило 0,042%.

ВЫВОДЫ

Изучен полифенольный состав цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea методом ВЭЖХ с масс-детектированием, идентифицировано 15 соединений. По сравнению с первичным стандартным образцом в изучаемом растительном сырье идентифицирован бутеин.

Сочетанием кислотного гидролиза экстракта цветков космеи дваждыперистой сорта Rosea и хроматографии на бумаге предварительно установлено, что агликонами флавоноидов являются кверцетин, лютеолин, апигенин и тенаксин II, что далее было подтверждено результатами ВЭЖХ-анализа в сочетании с УФ- и масс-детекторами.

Методом спектрофотометрии по фотохимической реакции с алюминия хлоридом определено суммарное содержание флавоноидов в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea в пересчете на лютеолин, которое составило $1,4\% \pm 0,87\%$.

Используя разработанную нами ВЭЖХ-методику количественного определения бутеина в цветках космеи дваждыперистой сорта Rosea, определено количественное содержание бутеина в сырье – $0,042 \pm 1,2\%$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Saleem M., Ali H.A., Akhtar M.F. et al. Chemical characterisation and hepatoprotective potential of *Cosmos sulphureus* Cav. and *Cosmos bipinnatus* Cav. // *Nat. Prod. Res.* – 2019; 33(6): 897–900.
2. Liu Y., Yu X., Feng Y. et al. Physiological and transcriptome response to cadmium in cosmos (*Cosmos bipinnatus* Cav.) seedlings // *Sci. Rep.* – 2017; 7(1): 1–16.
3. Куличенко Е.О., Оганесян Э.Т., Андреева О.А. и др. Фармакогностическое изучение *Cosmos bipinnatus* Cav. (сем. Asteraceae), культивируемой в Западном Предкавказье // *Химия растительного сырья.* – 2023; 2: 231–240.
4. Куличенко Е.О., Андреева О.А., Сергеева Е.О. и др. Фармакологическая активность извлечений растений вида *Cosmos bipinnatus* Cav. // *Фармация и фармакология.* – 2022; 10(1): 82–92.
5. Piras C., Tilocca B., Castagna F. et al. Plants with Antimicrobial Activity Growing in Italy: A Pathogen-Driven Systematic Review for Green Veterinary Pharmacology Applications // *Antibiotics (Basel).* – 2022. 11(7): 1–14.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 15-е изд. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>
7. Поздняков Д.И., Аджахметова С.Л., Червонная Н.М. и др. Сравнительное изучение фенольного состава и антиоксидантной активности полупаразита *Viscum album* L. и листьев растений – хозяев *Malus domestica* Borkh., *Pyrus communis* Borkh., *Pyrus communis* L. // *Химия растительного сырья.* – 2023; 1: 287–296.
8. Аджахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И. и др. Изучение суммарного содержания антиоксидантов, полисахаридов, элементного состава и аминокислот растительного сырья смородины черной //

- Химия растительного сырья. – 2021; 3: 265–274.
9. Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И. и др. Содержание фенолов (в том числе флавоноидов) и антиоксидантов в листьях *Viscum album* L. и *Pyrus communis* L. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021; 24(2): 15–22.
10. Адамцевич Н.Ю., Закржевская Е.И., Феськова Е.В. и др. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях *Lithospermum officinale* (Boraginaceae) // Растительные ресурсы. – 2022; 5(1): 100–108.
11. Mykchailenko O.O., Kovalyov M.V. Phenolic compounds of the genus *Iris* plants (Iridaceae) // Ceska-Slov. Farm. – 2016; 65(2): 70–7.

POLYPHENOLIC COMPOSITION OF FLOWERS *COSMEA* DOUBLE FINATE (*COSMOS BIPINNATUS* CAV.)

E.O.Kulichenko¹, E.T.Oganesyan¹, S.V.Pechinsky¹, A.G.Kuregyan¹, M.V.Larsky¹, K.Y.Aleshnikova², V.I.Zvereva², A.P.Pleten², T.Y.Tatarenko-Kozmina²

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education VolgGMU of the Ministry of Health of Russian Federation, Pyatigorsk, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution Of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Wild and ornamental plant species exhibiting medicinal properties are potentially promising sources of biologically active substances. As a rule, the chemical composition of such plants is poorly understood, but they can become a source for the production of individual biologically active compounds. The purpose of the study is to study the polyphenolic composition of 70% alcohol extract of *Cosmos bipinnatus* flowers, to establish the composition of aglycones and monosaccharides, as well as to develop a method for the quantitative determination of butein in this raw material 15 compounds were identified using HPLC with a mass detector. When compared with the primary standard sample, butein was identified in the raw material and its quantitative content was established. It was determined that the aglycones of flavonoids are quercetin, luteolin, apigenin and phenaxin II, and monosaccharides are glucose, galactose, rhamnose and glucuronic acid.*

Keywords: *Cosmos bipinnatus* Cav., HPLC, mass spectral analysis, butein, solid-phase extraction

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.80.81.003>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ КЛЮКВЫ БОЛОТНОЙ ПОБЕГОВ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

А.А. Шамилов, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск, shamilovxii@yandex.ru

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

Е.Р. Гарсия, канд. фарм. наук, преподаватель кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск, x-pharm@mail.ru

В.А. Музыка, студент 5-го курса фармацевтического факультета Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск, vladmyzika927@gmail.ru

М.В. Ларский, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск, m.v.larsky@rmedpharm.ru

Разработка новых и совершенствование существующих методик определения подлинности и оценки качества нового лекарственного растительного сырья (ЛРС), а также известных фармакопейных видов ЛРС подразумевают определение мажорного или маркерного соединения, по которому проводится сквозная стандартизация и ЛРС, и будущих лекарственных средств на его основе. Целью данной работы является разработка методики определения подлинности клюквы болотной побегов методом тонкослойной хроматографии по маркерному соединению – хлорогеновой кислоте. Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили с водно-спиртовым извлечением (экстракт – спирт этиловый 70%), полученным

из воздушно-сухих побегов клюквы болотной. Были подобраны оптимальные условия разделения маркерного компонента – хлорогеновой кислоты и сопутствующих соединений: смесь растворителей, детектирующий реактив, объем наносимой пробы, тип хроматографической пластинки. Определение основной группы биологически активных веществ методом тонкослойной хроматографии в клюкве болотной побегах возможно проводить в следующих условиях: сорбент – силикагель, нанесенный на алюминиевую или полимерную подложку, элюент – безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат (10:10:84), проявители – пары аммиака и алюминия хлорид спиртовой раствор 2%, оптимальный объем пробы – 10 мкл спиртового раствора,

оптимальный объем стандартного образца хлорогеновой кислоты 7,5 мкл, время насыщения камеры парами элюента – 30 минут, время элюирования – 55–60 минут, время выдерживания пластинки в сушильном шкафу после обработки алюминия хлоридом спиртовым раствором 2% – 3 минуты. Для определения подлинности лекарственного растительного сырья клюквы болотной побеги разработана методика определения маркерного компонента, хлорогеновой кислоты, методом тонкослойной хроматографии – как экспресс-метод, используемый в Государственной фармакопее Российской Федерации, а также фармакопеех других стран.

Ключевые слова: клюква болотная, побеги, подлинность, хлорогеновая кислота, тонкослойная хроматография

Контроль качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) включает оценку подлинности с использованием простых, быстрых, воспроизводимых и точных методик. В Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV) основным методом определения подлинности ЛРС является тонкослойная хроматография (ТСХ). Только для 5 объектов (ФС.2.5.0011.15 «Донника трава»; ФС.2.5.0081.18 «Лимонника китайского плоды»; ФС.2.5.0082.18 «Лимонника китайского семена»; ФС.2.5.0091.18 «Рапонтника сафроловидного корневища с корнями»; ФС.2.5.0036.15 «Родиолы розовой корневища и корни») предложены методики на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и для 2 объектов (ФС.2.5.0098.18 «Тмина обыкновенного плоды»; ФС.2.5.0102.18 «Фенхеля обыкновенного плоды») – газожидкостной хроматографии [1]. ТСХ является менее затратным и по временному, и по экономическому ресурсу для определения подлинности сырья. При этом контроль качества необходимо проводить по маркерному

или мажорному компоненту, наличие которого в сырье подтверждает его подлинность [2]. Представитель семейства вересковые – клюква болотная – интересна в качестве источника биологически активных веществ (БАВ) наряду с другими фармакопейными видами вересковых [3]. Ведущей группой БАВ в листьях клюквы болотной являются фенольные соединения: флавоноиды, производные кверцетина, лютеолина; гидроксикоричные кислоты, в том числе коричная, хлорогеновая, кофейная кислоты; кумарины: дигидрокумарин и умбеллиферон [4,5]. Плоды клюквы известны антиоксидантным [6], противомикробным [7], антипролиферативным [8], противовоспалительным [9], антиканцерогенным, кардиопротекторным [10] действием и могут заготавливаться наряду с листьями.

В соответствии с этим цель данной работы – разработка методики оценки подлинности клюквы болотной побегов методом тонкослойной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были образцы побегов клюквы болотной *Oxycoccus palustris Pers.*, собранные в нескольких регионах Российской Федерации в фазу плодоношения в местах естественного произрастания. Побеги сушили воздушно-теневым способом.

Пробоподготовку извлечения проводили согласно ранее разработанной методике для голубики болотной листьев [11].

Полученное извлечение в объеме 2,5; 5,0 и 7,5 мкл наносили с помощью микрошприца Hamilton Gastight Syringe объемом 10 мкл (Hamilton, США) на хроматографические пластинки марки Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Россия) и ПТСХ-АФ-А-УФ размером 100x100 мм (тип сорбента: силикагель СТХ-1ВЭ и силикагель СТХ-1А; зернение: 8–12 и 5–17 мкм; толщина слоя: 100 и 110 мкм, связующее: силиказоль;

тип подложки: ПЭТФ и алюминий). Растворители использовали марки х.ч. (ЗАО «Вектон», Россия). Зоны адсорбции просматривали в видимом и УФ-свете после обработки парами аммиака (как специфичного реактива на фенолокислоты) и алюминия хлорида спиртовым раствором 2% (для визуализации сопутствующих фенольных соединений – флавоноидов) [13,14]. Использовали стандартный образец (СО) хлорогеновой кислоты (Chlorogenic acid CRS, code: Y0000569, 97,1%, Ph.Eur. Reference Standard). Валидационная оценка разработанной методики проводилась

по показателям: специфичность, робастность (устойчивость), воспроизводимость [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нами подобраны оптимальные условия разделения хлорогеновой кислоты (ХК) как маркерного, хемотаксономического соединения для рода *Vaccinium* L. [11] от сопутствующих соединений при испытании 10 элюирующих систем (табл. 1), выбранных согласно литературным данным [1,12–14].

Таблица 1

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ХК В РАЗЛИЧНЫХ ЭЛЮИРУЮЩИХ СИСТЕМАХ

№ п/п	Элюент	$R_f \pm 0,02$, стандартный образец, хлорогеновая кислота	$R_f \pm 0,02$, исследуемое извлечение
1	Безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат (10:10:84)	0,63	0,62
2	Безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат (8:8:84)	0,84	0,83
3	Безводная муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота – вода – этилацетат (11:11:27:100)	0,91	0,92
4	Безводная муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота – вода – этилацетат (7,5:7,5:18:67)	0,46	0,47
5	Безводная муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота – вода – этилацетат (7:7:14:72)	0,90	0,91
6	Вода – метанол – этилацетат (8:15:77)	0,54	0,54
7	Безводная муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота вода – этилацетат (11:11:26:100)	0,85	0,87
8	Безводная муравьиная кислота – метанол – вода – этилацетат (2,5:4:4:50)	0,61	0,63
9	Вода – ацетонитрил – ледяная уксусная кислота (78:19:31)	Нет разделения	Нет разделения

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕКТИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В КЛЮКВЕ БОЛОТНОЙ ПОБЕГАХ МЕТОДОМ ТСХ

№	Детектирующий реактив	Окрашивание хроматографических зон хлорогеновой кислоты
1	Видимый свет	Серое окрашивание
2	УФ-свет (254 нм)	Светло-зеленое свечение
3	Пары аммиака водного раствора 25%	Серое окрашивание
4	Пары аммиака водного раствора 25% в УФ-свете (254 нм)	Желто-зеленое окрашивание
5	Алюминия хлорид спиртовой раствор 2%	Не проявляется
6	Алюминия хлорида спиртовой раствор 2% и УФ-свет (254 нм)	Голубое свечение

Зоны адсорбции проявляли различными проявителями, оценивая контрастность, специфичность и доступность детектирующего реактива (табл. 2).

По ТСХ-профилю зон адсорбции, полученному на хроматограммах, оптимальное разделение хлорогеновой кислоты в извлечении из клюквы болотной побегов наблюдали в системе «безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат» (10:10:84) и при последовательной обработке пластинки парами аммиака и алюминия хлорида спиртовым раствором 2% (рис. 1).

Кроме того, установлено, что при использовании в качестве сорбента силикагеля, нанесенного как на алюминиевую, так и на полимерную подложку, наблюдается эффективное разделение хлорогеновой кислоты и сопутствующих фенольных соединений с получением сходных ТСХ-профилей и значений фактора удерживания.

В результате анализа нами предложены следующие условия определения основной группы БАВ в клюкве болотной побегов: сорбент – силикагелевые пластинки марки Sorbfil размером 100x100 мм с полимерной ПТСХ-П-В-УФ или алюминиевой ПТСХ-АФ-А-УФ

подложками, элюент: безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат (10:10:84), проявители – пары аммиака и алюминия хлорида спиртовой раствор 2%, оптимальный объем пробы – 10 мкл спиртового раствора, оптимальный объем стандартного образца хлорогеновой кислоты – 7,5 мкл, время насыщения камеры парами элюента – 30 мин., время элюирования – 55–60 мин., время выдерживания пластинки в сушильном шкафу после обработки алюминия хлорида спиртовым раствором 2% – 3 мин. Для проявления хроматографических зон адсорбции хроматограмму просматривают в видимом и УФ-свете, далее обрабатывают парами аммиака и алюминия хлоридом спиртовым раствором 2%. После обработки каждым реактивом повторно просматривают в видимом и УФ-свете. Пары аммиака являются специфическим реактивом для детекции фенолокислот, применение алюминия хлорида позволяет визуализировать такие сопутствующие фенольные соединения, как флавоноиды.

После проведения хроматографирования на пластинке должна наблюдаться зона адсорбции с голубой флуоресценцией на уровне зоны адсорбции СО хлорогеновой кислоты. Могут наблюдаться зоны адсорбции с желтой

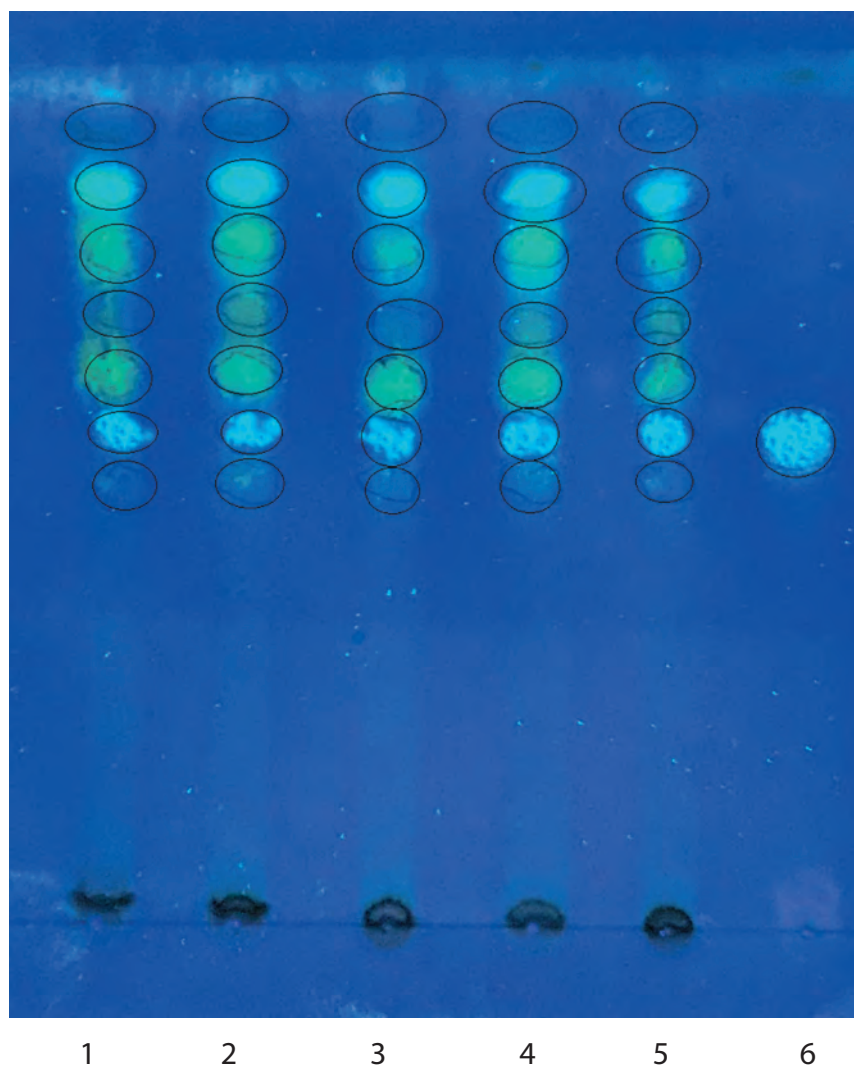


РИС. 1. Хроматограмма с извлечениями из клюквы болотной побегов, собранных в разных местах естественного произрастания: 1 – окрестности деревни Шамокша (Ленинградская область), 2 – Куйвозовское сельское поселение (Ленинградская область), 3 – поселок Визимьяры (Республика Марий Эл), 4 – Кличевский район Могилевской области (Республика Беларусь), 5 – Вилейский район Минской области (Республика Беларусь), 6 – стандартный образец хлорогеновой кислоты (Ph.Eur. Reference Standard)

Таблица 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРА «РОБАСТНОСТЬ» МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ БАВ В КЛЮКВЕ БОЛОТНОЙ ПОБЕГАХ

№ п/п	Время насыщения хроматографической камеры (мин.)	$R_f \pm 0,02$, стандартный образец – хлорогеновая кислота n=3	$R_f \pm 0,02$, исследуемое извлечение n=3
1	0	нет разделения	нет разделения
2	10	нет разделения	нет разделения
3	20	0,57	0,59
4	30	0,64	0,64
5	40	0,64	0,64
6	50	0,65	0,64
7	60	0,63	0,64

ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ БАВ В КЛЮКВЕ БОЛОТНОЙ ПОБЕГАХ

Аналитики	ПТСХ-П-В-УФ		ПТСХ-АФ-А-УФ	
	$R_f \pm 0,02$, стандартный образец – хлорогеновая кислота n=3	$R_f \pm 0,02$, исследуемое извлечение n=3	$R_f \pm 0,02$, стандартный образец – хлорогеновая кислота n=3	$R_f \pm 0,02$, исследуемое извлечение n=3
1	0,63	0,57	0,63	0,57
2	0,65	0,59	0,64	0,59
3	0,62	0,57	0,65	0,58

флуоресценцией выше зоны адсорбции хлорогеновой кислоты и светло-голубой флуоресценцией ниже зоны адсорбции хлорогеновой кислоты.

Валидационная оценка методик испытаний на подлинность, согласно ГФ РФ XIV, включает доказательство специфичности методики [1]. Предлагаемая методика позволяет обнаружить маркерный компонент, хлорогеновую кислоту, в присутствии комплекса других соединений; при этом на хроматограмме наблюдается соответствие зон адсорбции в извлечении из ЛРС и зоны адсорбции СО хлорогеновой кислоты по значению фактора удерживания и окрашиванию при использовании выбранного детектирующего агента.

При оценке устойчивости методики устанавливали влияние времени насыщения хроматографической камеры на воспроизводимость ТСХ-профиля разделения хлорогеновой кислоты от сопутствующих соединений.

Установлено, что оптимальное время насыщения хроматографической камеры – не менее 30 мин., в ненасыщенной камере не наблюдается разделение суммы БАВ.

Воспроизводимость методики оценивали по эффективности разделения хлорогеновой кислоты и сопутствующих фенольных соединений на двух типах хроматографических пластин: с полимерной и алюминиевой

подложкой. Анализ выполнялся в разные дни разными аналитиками.

Как следует из полученных результатов, методика отличается достаточной воспроизводимостью и позволяет добиться разделения на силикагелевых пластинах как с алюминиевой, так и полимерной подложкой.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработана методика определения подлинности клюквы болотной побегов с помощью ТСХ по маркерному компоненту – кислоте хлорогеновой. Методика отличается специфичностью, удовлетворительными воспроизводимостью и устойчивостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Том 1, 4. <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>, свободный. Дата обращения: 09.04.2022.
2. Куркин В.А., Рязанова Т.К., Серебрякова А.Д. Разработка подходов к стандартизации коры сирени обыкновенной // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 24(7): 37–44.

3. Фурса Н.С., Бузук Г.Н., Таланова А.А., Иванов А.П., Кузьмичева Н.А., Горькова А.С. Неофициальные виды семейства вересковых как перспективные акваретики и уроантисептики // Вестник фармации. 2016; 3: 59–66.
4. Neto C.C. Cranberry and its phytochemicals: A review of in vitro anticancer studies // J. Nutr. 2007; 137: 186–193.
5. Côté J., Caillet S., Doyon G., Sylvain J.-F., Lacroix M. Bioactive Compounds in Cranberries and their Biological Properties // Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2010; 50: 7, 666–679.
6. Xiangjiu H., Rui H.L. Cranberry Phytochemicals: Isolation, Structure Elucidation, and Their Antiproliferative and Antioxidant Activities // J. Agric. Food Chem., 2006; 54: 7069–7074.
7. Puurponen-Pimiä R., Nohynek L., Hartmann-Schmidlin S., Kähkönen M., Heinonen M., Määttä-Riihinen K., Oksman-Caldentey K.-M. Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens // J. Appl. Microbiol., 2005; 98: 991–1000.
8. Metodiewa D., Jaiswal A.K., Cenas N., Dickancité E., Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product // Free Radic. Biol. Med., 1999; 26: 107–16.
9. Zhu Y., Ling W., Guo H., Song F., Ye Q., Zou T., Li D., Zhang Y., Li G., Xiao Y, Liu F., Li Z., Yang Y. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2013; 23(9): 843–849.
10. Elberry A.A., Abdel-Naim A.B., Abdel-Sattar E.A., Nagy A.A., Mosli H.A., Mohamadin A.M., Ashour O.M. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats // Food and Chemical Toxicology, 2010; 48(5): 1178–1184.
11. Шамилов А.А., Бубенчикова В.Н., Гарсия Е.Р., Ибаева Х.А., Ларский М.В. Разработка и валидация методики количественного определения фенольных соединений и хлорогеновой кислоты в голубики болотной листьях // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022; 25(2): 14–23.
12. European Pharmacopoeia. – 8th ed. – Strasburg: Council of Europe, 2013. – Vol. 1–2. – 3655 p.
13. Тринеева О.В. Разработка теоретических подходов к определению основных групп биологически активных веществ лекарственного растительного сырья методом ТСХ // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021; 10(2): 69–79.
14. Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J., Kowalska T. Thin Layer Chromatography in Phytochemistry. – London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2008; – 874 p.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY OF CRANBERRY SHOOTS BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD

A.A. Shamilov¹, V.N. Bubenchikova², E.R. Garsiya¹, V.A. Musika¹, M.V. Larsky¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The development of new and improvement of existing methods for determining the authenticity and quality assessment of new and well-known medicinal plant raw materials include determination of

a major or marker compound. According to this compound end-to-end standardization of raw material and medicinal preparations is carried out. The aim of this work was development of the technique for identification of marsh cranberry shoots by thin-layer chromatography (TLC) using a marker compound, chlorogenic acid. The analysis by thin-layer chromatography was carried out with water – alcohol extraction from air-dry shoots of marsh cranberry. Optimal conditions for the separation of the marker component – chlorogenic acid – from related compounds were selected: a mixture of solvents, a detecting reagent, the volume of the sample, the type of chromatographic plate. Determination of the main group of biologically active substances by thin-layer chromatography in cranberries of marsh shoots can be carried out under the following conditions: sorbent – silica gel applied to an aluminum or polymer substrate, eluent – anhydrous formic acid – water – ethyl acetate (10:10:84), developers – ammonia and aluminum chloride alcohol solution 2%, optimal sample volume – 10 µl alcohol solution, optimal volume of a standard sample of chlorogenic acid 7.5 µl, saturation time eluent vapor chambers – 30 minutes, elution time – 55–60 minutes, the holding time of the plate in the drying cabinet after aluminum chloride treatment with an alcohol solution of 2% – 3 minutes. The TLC technique for quantitative determination of medicinal plant raw material, marsh cranberry shoots, has been developed. This method can be used as an express method for identification of chlorogenic acid as a marker component.

Keywords: marsh cranberry, shoots, identification, chlorogenic acid, thin-layer chromatography (TLC)

УДК 54.062/3.544.5.068

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.45.12.004>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ N-[2-[4-ОКСО-3(4H)-ХИНАЗОЛИНИЛ]ПРОПИОНИЛ]-ГУАНИДИНА И ЕГО РОДСТВЕННОЙ ПРИМЕСИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Д.Н. Луценко, техник по ТСО кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия), Lucenkodasha95@mail.ru

А.С. Чиряпкин, преподаватель кафедры фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия), alexeu.chiriapkin@yandex.ru

Е.В. Компанцева, профессор кафедры фармацевтической химии, доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», dskompanceva@mail.ru

Е.А. Масловская, доцент кафедры фармацевтической химии, кандидат фармацевтических наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Maslovskaya.Ek@yandex.ru

А.Ю. Айрапетова, доцент кафедры фармацевтической химии, кандидат фармацевтических наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», asyargfa@mail.ru

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проведен количественный анализ нового синтезированного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин и его технологической примеси – незамещенного хиназолин-4(3H)-она. Обоснован выбор оптимальных условий хроматографического исследования, подтверждена хроматографическая пригодность выбранных условий. Разработанные методики валидированы – доказано, что они не содержат систематической ошибки. Нормировано содержание примеси не более 0,1%.

Ключевые слова: N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин, родственная примесь, количественный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация

Академиком В.И. Петровым с соавторами в 2017 году синтезировано биологически активное соединение (БАС) N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин (VMA-13-15) [1]. Доклиническими исследованиями было доказано, что полученное БАС проявляет кардиопротекторную активность, по интенсивности не уступающую зарубежным аналогам [1,2].

Основным критерием качества лекарственных средств (требования ГФ РФ XIV) является критерий «Родственные примеси» [3].

В качестве технологической примеси в процессе предварительных исследований методом капиллярного электрофореза был обнаружен исходный продукт синтеза – незамещенный хиназолин-4(3H)-он (НХ-4(3H)-он) из-за возможной неполноты протекания реак-

ции. Это вещество относится к идентифицированным примесям, так как известно его химическое строение [3].

В связи с этим для определения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (VMA-13-15) и его родственной примеси (НХ-4(3H)-он) был использован метод капиллярного электрофореза [4,5]. Известно, что для контроля качества фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями ГФ в качестве основного метода используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [3].

Цель данного исследования – разработка и валидация методик количественного определения субстанции N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (лабораторный шифр VMA-13-15) и ее родственной примеси – НХ-4(3H)-она.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов были взяты три образца (серии 2017, 2019, 2021) N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (VMA-13-15) и исходный продукт синтеза VMA-13-15 (НХ-4(3H)-он). Условным стандартным образцом (УСО) являлся перекристаллизованный двукратно из метилового спирта полученный ранее образец VMA-13-15 (99,8%), высушенный до постоянной массы. Чистота УСО установлена методом капиллярного электрофореза и подтверждена методом ВЭЖХ. Методом кислотно-основного титрования в неводных средах определено содержание VMA-13-15 в УСО (99,85±0,20%) [6].

В качестве растворителей использовались метанол для ВЭЖХ, ацетонитрил для ВЭЖХ и вода для хроматографии.

Хроматограф «Стайер» (Аквилон, Россия) с УФ-детектором UVV-104M (Аквилон, Россия), колонка Nucleosil C18 размером 150 × 4,6 мм, заполненная октадецилсиликагелем.

Температура анализируемых образцов и колонки была 20°C, объем пробы 20 мкл, длина волны спектрофотометрического детектора 254 нм. Использовали обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ в изократическом режиме элюирования со скоростью 1,0 мл/мин. Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты (20:80).

Методика 1. *Определение VMA-13-15.* Точную навеску вещества (около 0,05 г) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл воды и доводят тем же растворителем до метки (раствор А). Переносят 2,5 мл раствора А в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят водой до метки. С помощью микропипетки отбирают 500 мкл полученного раствора, переносят в пробирку типа Эппендорф, прибавляют 500 мкл воды, перемешивают, центрифугируют 5 минут при скорости 12 000 об/мин⁻¹. Декантируют надосадочный раствор и проводят анализ. Аналогично готовят и проводят анализ раствора УСО. Расчет содержания VMA-13-15 (X%) рассчитывают по формуле:

$$X\% = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot (100 - W)}, \quad (1)$$

где S и S₀ – площадь пика испытуемого БАС и его УСО на хроматограммах испытуемого раствора и раствора УСО соответственно; a – навеска испытуемого БАС, г; W – потеря в массе при высушивании БАС, %; a₀ – навеска УСО БАС, г; P – содержание БАС в УСО, %.

Построение градуировочного графика: точную навеску УСО VMA-13-15 (около 0,0610 г) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл воды и доводят этим же растворителем до метки (раствор А). Переносят 2,5 мл раствора А в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят водой до метки. Отбирают полученный раствор микропипеткой от 300 мкл до 700 мкл (последовательно), переносят в пробирки типа Эппендорф, прибавляют того же растворителя до 1000 мкл,

перемешивают, центрифугируют 5 минут при 12 000 об/мин⁻¹. Декантируют полученные растворы с концентрацией 0,0183; 0,0244; 0,3100; 0,3306 и 0,0427 мг/мл соответственно и подвергают анализу.

Для определения примеси НХ-4(ЗН)-она готовят растворы:

Раствор сравнения: точную навеску 0,0200 г НХ-4(ЗН)-она помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, взбалтывают до полного растворения и доводят водой до метки, перемешивают (раствор Б). Помещают 1 мл раствора Б в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Модельный раствор: точную навеску УСО VMA-13-15 (0,2000 г) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, полностью растворяют, добавляют 1 мл раствора Б, доводят объем водой до метки, перемешивают. С полученными растворами проводят анализ, как описано в методике 1.

Содержание примеси (X%) по отношению к приготовленной модельной смеси рассчитывают по формуле:

$$X\% = \frac{S_x \cdot C_{np} \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{S_{np} \cdot a_x \cdot V_a \cdot 1000}, \quad (2)$$

где S_x – площадь пика примеси в испытуемом растворе; S_{np} – площадь пика раствора сравнения; C_{np} – концентрация раствора сравнения, мкг/мл; a_x – навеска испытуемого образца, г; W_1 – объем мерной колбы, мл; W_2 – объем раствора для хроматографирования, мкл; V_a – аликвота, мкл.

Построение градуировочного графика НХ-4(ЗН)-она: точные навески УСО VMA-13-15 (0,2000 г) помещают в пять мерных колб вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, в каждую колбу прибавляют соответственно по 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 и 2,5 мл раствора Б, доводят объем водой до метки и перемешивают. Далее поступают как описано в методике 1.

Методика 2. Определение НХ-4(ЗН)-она в субстанции: точную навеску (около 0,1 г) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл воды и доводят водой до метки (раствор А). Параллельно готовят раствор сравнения НХ-4(ЗН)-она (см. выше). С приготовленными растворами поступают как описано в методике 1. Площадь пика примеси (время выхода 4,28 мин.) не должна превышать площади пика раствора сравнения НХ-4(ЗН)-она.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что с помощью метода капиллярного электрофореза нами показана возможность присутствия в субстанции НХ-4(ЗН)-она [5], выбор условий ВЭЖХ исследования начинали с подбора состава подвижной фазы, оптимальной для обнаружения как исследуемой субстанции, так и возможных примесных соединений. Были использованы системы: (ацетонитрил: ацетатный буферный раствор / фосфатный буферный раствор; метанол: ацетатный буферный раствор / фосфатный буферный раствор; ацетонитрил / 0,5% муравьиная кислота). В результате было установлено, что оптимальной оказалась система – ацетонитрил / 0,5% муравьиная кислота. При изучении влияния различного соотношения ацетонитрила и муравьиной кислоты было установлено, что оптимальным оказалось соотношение 20:80, так как на хроматограммах полученные пики симметричны и четко отличается их время удерживания (рис. 1). Длина волны для детектирования была установлена при спектрофотометрическом анализе [7].

Таким образом, предварительными исследованиями показано, что изучаемое БАС и его возможная примесь четко разделяются между собой (рис. 1). Поэтому выбранные условия были использованы для разработки методик определения субстанции и НХ-4(ЗН)-она в субстанции VMA-13-15. Пригодность выбранных

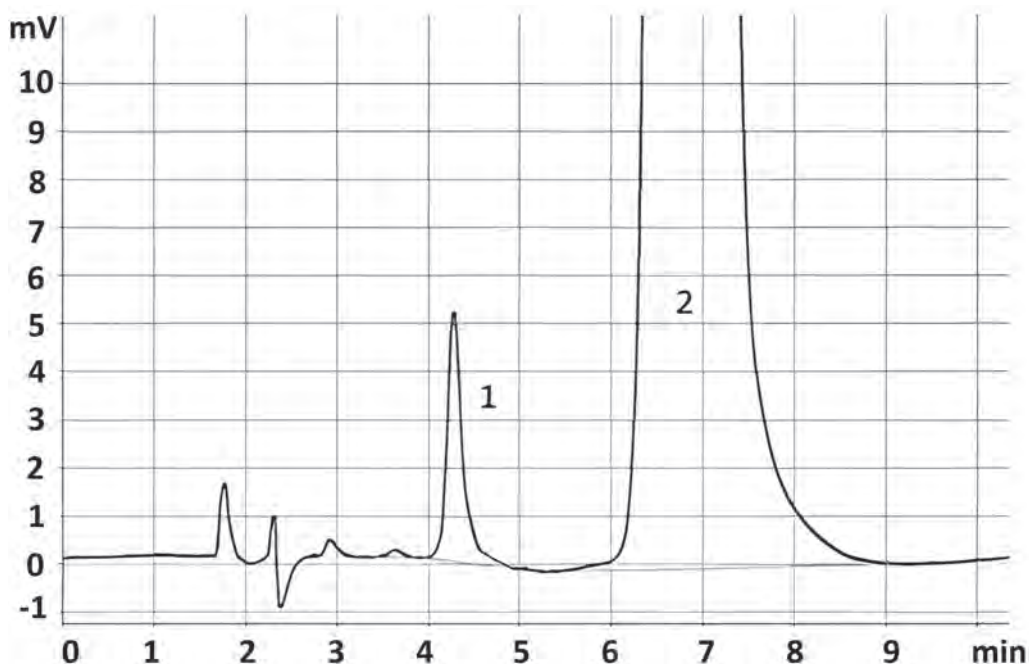


РИС. 1. Хроматограмма модельной смеси стандартного образца N-[2-[4оксо-3(4н)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (2) и незамещенного хиназолин-4(3Н)-она (1)

условий устанавливали с учетом требований ОФС.1.2.1.2.000.15 [3]. Сравнительная оценка характеристик стандартного и испытуемого образцов и примеси представлена в табл. 1

Данные табл. 1 показывают, что используемая хроматографическая система пригодна для анализа, так как разрешение (R_s) пика примеси НХ-4(3Н)-она и УСО субстанции составило 8,25 (рекомендуемое значение $R_s \geq 2$). Также укладывается в требуемый показатель (≥ 1500) число теоретических тарелок и коэффициент асимметрии (от 0,8 до 1,5) [3].

На основании полученных данных (табл. 1) пригодной хроматографической системой будет считаться, если выполняются требования, приведенные в табл. 2. Для этой цели должен подвергаться раствор, который готовится по следующей методике: в мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл раствора А (см. методика 1) и 0,5 мл раствора Б (см. приготовление раствора сравнения), доводят водой объем до метки и перемешивают. Анализ проводят, как описано в методике 1.

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Вещество	Время удерживания t_r , мин	Разрешение (R_s)	Фактор асимметрии (A_s)	Число теоретических тарелок (N)
Хиназолин-4(3Н)-он	4,277	8,25	1,60	3096
VMA-13-15 испытуемый образец	6,687		1,29	3332
VMA-13-15 стандартный образец (СО)	6,795		1,33	3295

ПРИГОДНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Показатель	Значение
Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику	Не менее 1500 теоретических тарелок
Относительное стандартное отклонение времени удерживания	Не превышает 5%
Относительное стандартное отклонение площади пика	Не превышает 5%

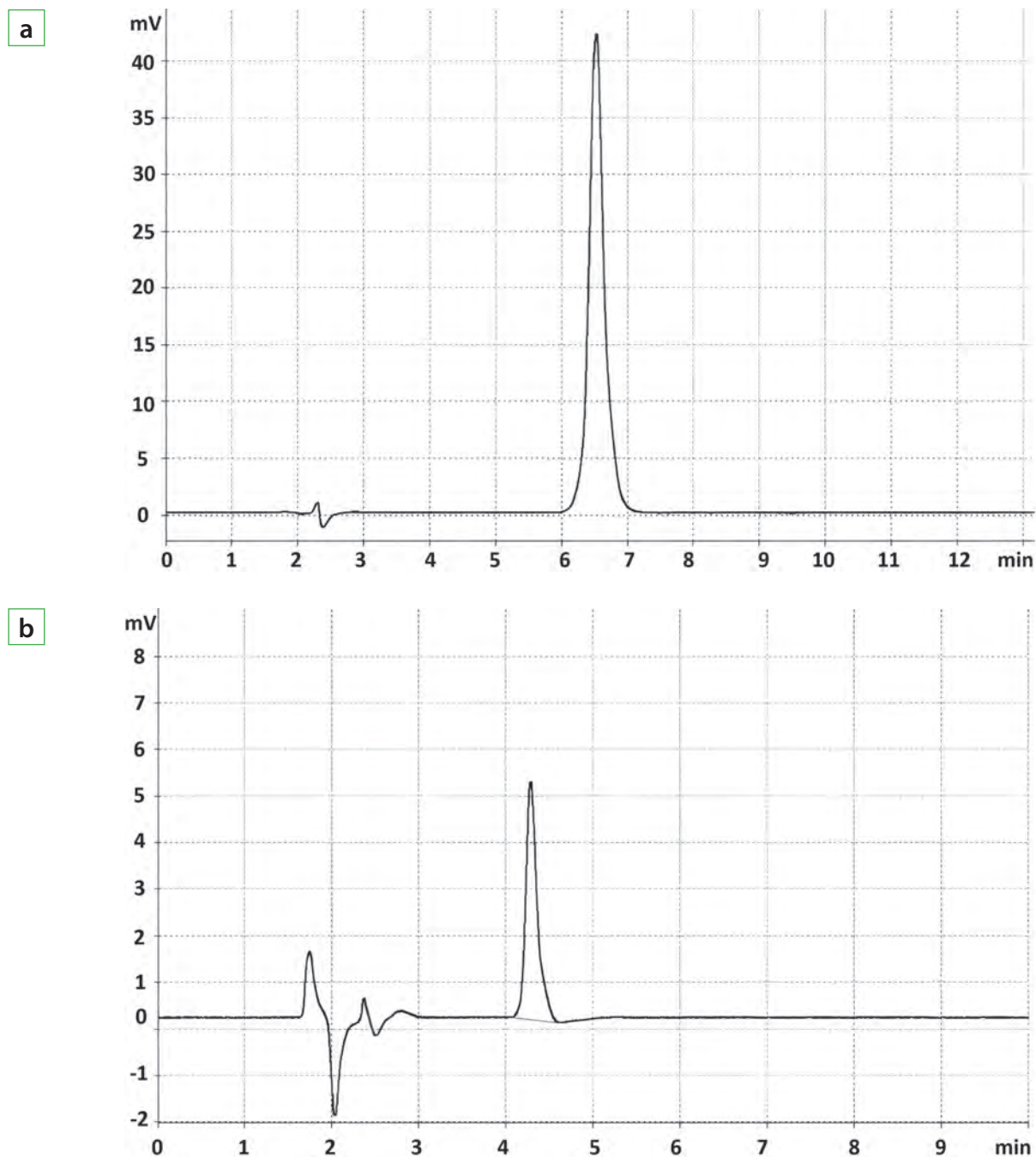


РИС. 2. Хроматограммы растворов стандартного образца N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (а) и примеси незамещенного хиназолин-4(3H)-она (b)

Валидационная оценка для разработанных ВЭЖХ методик определения БАС и примеси проведена по требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [3].

При определении специфичности раствора стандартного образца VMA-13-15 было установлено, что, помимо пика исследуемой субстанции, присутствие посторонних пиков не наблюдали, что свидетельствует о специфичности предлагаемой методики.

Специфичность методики подтверждается, так как время удерживания пиков в модельной смеси (рис. 1) полностью совпадает со временем удерживания при хроматографировании исследуемых веществ (рис. 2).

При определении линейности готовили 5 уровней концентраций УСО и незамещенного хиназолин-4(3H)-она в N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина. По результатам, полученным при анализе данных растворов, строили прямые зависимости площадей пика от концентрации УСО или примеси в растворе. Характеристики градуировочных графиков представлены в табл. 3.

Из анализа данных табл. 3 следует, что площади пиков растворов VMA-13-15 и НХ-4(3H)-она находятся в линейной зависимости от кон-

центрации взятой пробы. Коэффициенты корреляции (r) равны 0,9988 и 0,9965, т. е. по критерию линейность методики валидны [3].

На этапе разработки оригинальной методики достаточно определять повторяемость (сходимость) результатов, получаемых с ее использованием [3]. Для анализа использовали предлагаемые методики, испытуемый образец VMA-13-15 с потерей в массе при высушивании 0,5% и образец НХ-4(3H)-она (табл. 4).

Как следует из табл. 4, значение RSD составляет 1,20%, т. е. методика определения VMA-13-15 обладает достаточно высокой сходимостью результатов, методика определения примеси также валидна по данному показателю, так как при анализе субстанций с содержанием примесей 0,1% величина RSD не должна превышать 5% [8].

Для определения критерия «правильность» использовали значение свободного члена (a) из уравнения регрессии. Результаты методики не имеют систематической ошибки, если свободный член уравнения статистически достоверно не отличается от нуля. Полученные результаты линейной зависимости анализируемых соединений (табл. 3) показывают, что свободные члены (a) значимо

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ГРАФИКА ЛИНЕЙНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Исследуемое соединение			Родственная примесь		
Концентрация, мг/мл	Площадь пика, mAU·с	Параметры линейной зависимости $Y=bx+a$	Концентрация, мг/мл	Площадь пика, mAU·с	Параметры линейной зависимости $Y=bx+a$
0,0183	507,15	$b=28366,63$	0,0005	26,88	$b=49704$
0,0244	659,71	$S_b=561,90$	0,0010	55,02	$S_b=1699,54$
0,0306	836,12	$\Delta b=1788,24$	0,0015	77,56	$\Delta b=5408,70$
0,0367	1025,73	$a=22,423$	0,0020	98,98	$a=2,964$
0,0427	1190,76	$S_a=17,834$	0,0025	129,16	$S_a=2,81$
		$\Delta a=56,75$			$\Delta a=8,96$
		$r=0,9988$			$r=0,9965$

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ
И ПРИМЕСИ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ПОВТОРЯЕМОСТЬ» («СХОДИМОСТЬ»)**

Субстанция ($a_0 = 0,0500$; $S_0 = 699,43$)			Примесь ($C_{np} = 0,001$ мг/мл; $S_{np} = 55,02$)		
Навеска, г	S, mAU·с	Найдено, %	Навеска, г	S, mAU·с	Найдено, %
0,0504	702,64	101,27	0,2005	59,54	0,1082
0,0499	699,17	100,46	0,1998	57,27	0,1040
0,0498	692,90	99,56	0,2003	54,61	0,0992
0,0496	681,45	97,91	0,1999	53,98	0,0981
0,0503	697,10	100,47	0,2007	55,75	0,1013
0,0498	689,36	99,05	0,1996	55,03	0,1001
Метрологические характеристики					
$\bar{X} = 99,78$ SD = 1,20 RSD = 1,20% $S_{\bar{x}} = 0,49$ $\epsilon = 1,26\%$			$\bar{X} = 0,1018$ SD = 0,0037 RSD = 3,63% $S_{\bar{x}} = 0,0015$ $\epsilon = 3,83\%$		

не отличаются от нуля, так как их доверительные интервалы (56,75 и 8,96 соответственно) превышают значения коэффициентов 22,42 и 2,964. Таким образом, разработанные методики не имеют значительной систематической погрешности [3].

Разработанные методики были апробированы на 3 лабораторных образцах субстанции N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, в результате чего получены следующие данные: серия 2017 – $100,08 \pm 0,33\%$; серия 2019 – $100,08 \pm 0,415\%$, серия 2021 – $100,01 \pm 0,27\%$. Примесь НХ-4(3H)-она была обнаружена только в серии 2017, содержание которой не превышало 0,1% (рис. 1).

ВЫВОДЫ

Обоснован выбор оптимальных условий хроматографического исследования с помощью метода ВЭЖХ для определения и исследуемой субстанции, и технологической

примеси. Подтверждена хроматографическая пригодность выбранных условий. Разработанные методики количественного определения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина и предполагаемой примеси незамещенного хиназолин-4(3H)-она в субстанции VMA-13-15 валидны. Нормировано содержание примеси не более 0,1%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пат. 2622638 РФ. Производные хиназолин-4(3H)-она, обладающие нейро- и кардиопротекторной активностью / В.И. Петров, И.Н. Тюренков, А.А. Озеров, М.С. Новиков и др. – 2016129010, заявл. 14.07.2016; опубл. 19.06.17. Бюлл. №17.
2. Глухова Е.Г. Синтез и фармакологические свойства новых карбонильных производных хиназолин-4(3H)-она: дисс. ... канд. фарм. наук. – Волгоград: ВолгГМУ, 2016. – 120.

3. Государственная фармакопея РФ: научное издание. 14-е изд. М., 2018. Т. 1. С. 276–288. [Электронный ресурс] http://resource.ruscml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html (дата обращения: 20.03.2021)
4. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Гарсия Е.Р. Определение биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом капиллярного электрофореза // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, №10. – С. 40–45.
5. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Гарсия Е.Р., Озеров А.А., Дементьева Т.М. Разработка методики определения родственной примеси в новом биологически активном соединении кардиопротекторного действия методом капиллярного электрофореза // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, №2. – С. 73–79. DOI: 10.21626/vestnik/2023-2/09. EDN: МАКQOQ
6. Луценко Д.Н., Компанцева Е.В., Чиряпкин А.С., Ушакова Л.С. Разработка и валидация методики количественного определения нового биологически активного соединения n-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом титрования в неводной среде // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, №9. – С. 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-09--00>
7. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Глушко А.А. Разработка и валидация методики количественного определения биологически активного соединения n-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – №5–6. – С. 122–127.
8. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля [и др.]. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 48 с.

DETERMINATION OF N-[2-[4-OXO-3(4H)-QUINAZOLINYL]PROPIONYL]-GUANIDINE AND ITS RELATED IMPURITIES BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

D.N. Lutsenko, E.V. Kompantseva, A.S. Chiryapkin, E.A. Maslovskaya, A.Yu. Ayrapetova

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

High-performance liquid chromatography is used to quantify the new biologically active compound N-[2-[4-oxo-3(4H)-quinazolinyll]propionyl]-guanidine and its technological impurity – unsubstituted quinazolin-4(3H)-one. The choice of optimal conditions for chromatographic research is justified, and the chromatographic suitability of the selected conditions is confirmed. The developed methods are validated – it is proven that they do not contain systematic errors. The impurity content is standardized not to exceed 0.1%.

Keywords: N-[2-[4-oxo-3(4H)-quinazolinyll]propionyl]-guanidine, related impurity, quantitative analysis, high performance liquid chromatography, validation

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.93.70.005>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОДЛИННОСТИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ТРАВЫ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ

К.А. Пупыкина, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, pyrykina@gmail.com

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, проректор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Е.Ф. Королева, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, koroleva.ekaterina.2015@mail.ru

В статье приведены результаты исследования травы ярутки полевой. Методами макроскопического и микроскопического анализа травы установлены диагностически значимые признаки сырья, необходимые для стандартизации. Изучены числовые показатели качества сырья (влажность, зола общая и зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной) и определено содержание некоторых групп биологически активных веществ: аскорбиновой кислоты ($0,57 \pm 0,03\%$), свободных органических кислот ($2,25 \pm 0,18\%$), дубильных веществ ($4,07 \pm 0,16\%$), суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид ($1,44 \pm 0,05\%$), гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту ($4,12 \pm 0,18\%$). Недостаточные сведения о химическом составе травы ярутки полевой подтверждают целесообразность ее дальнейшего исследования как перспективного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: ярутка полевая, трава, биологически активные вещества, макроскопический и микроскопический анализ, числовые показатели

Наиболее эффективным и продуктивным способом расширения номенклатуры лекарственного растительного сырья является исследование малоизученных видов растений с обоснованием возможности их использования в медицинской практике. К числу перспективных видов относится ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.), семейство *Brassicaceae*, которая является сорно-полевым растением и имеет достаточную сырьевую базу. Однако химический состав и биологическая активность данного растения изучены недостаточно. Ярутка представляет собой невысокое (10–50 см) однолетнее травянистое растение с прямостоячими разветвленными стеблями. Листья простые, нижние черешковые, продолговато-овальные, стеблевые сидячие, стреловидные, край листовой пластинки цельный или редкозубчатый. Цветки состоят из 4 чашелистиков и 4 лепестков, белые, мелкие, шесть тычинок, один пестик, собраны в кисть. Плоды – стручочки округлой формы, приплюснутые, диаметром около 15 мм, семена мелкие, бороздчатые. Цветет с мая по август [2,4].

Ярутка полевая рекомендуется к применению в народной медицине как антибактериальное, гемостатическое, вяжущее, мочегонное, противовоспалительное, усиливающее потенцию средство за счет содержания в ней сапонинов, флавоноидов, синигрина, витаминов, высших жирных кислот (линоленовой, линолевой, стеариновой) и других групп биологически активных веществ [1,4,5]. Для обоснования возможности применения травы ярутки полевой в научной медицине необходимо проведение комплексных исследований по изучению химического состава, показателей подлинности и доброкачественности сырья и разработки нормативной документации на лекарственное растительное сырье, поэтому актуальным является более подробное изучение травы ярутки полевой.

Цель исследования – макроскопический и микроскопический анализ травы ярутки полевой, определение некоторых групп биологически активных веществ и числовых показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали траву ярутки полевой (*Thlaspi arvense* L), семейства *Brassicaceae*, для анализа были использованы 43 образца сырья, заготовленные в Уфимском районе Республики Башкортостан в 2022–2023 годах. Исследование морфологических особенностей проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания, ОФС.1.5.1.0002 «Травы. Herbae». Микродиагностические признаки сырья изучали, руководствуясь методиками приготовления и исследования микропрепаратов, приведенными в ГФ РФ XV издания, ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» [3]. Определение количественного содержания аскорбиновой кислоты,

свободных органических кислот и дубильных веществ проводили титриметрическими методами, количественное определение флавоноидов – методом дифференциальной спектрофотометрии, гидроксикоричных кислот – методом прямой спектрофотометрии [3,6,7]. Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания, ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка внешних признаков травы ярутки полевой проводилась при исследовании составных частей данной морфологической группы с помощью макроскопического анализа. При этом были выявлены характерные признаки сырья, необходимые для определения подлинности: сырье представляло собой смесь листьев, соцветий, кусочков ребристых, полых стеблей зеленого цвета. Листья простые, с редкими зубчиками или цельнокрайние; стеблевые листья сидячие, стеблеобъемлющие, со стреловидным основанием, с оттянутыми вниз ушками; нижние – удлинненно-овальные или обратнойцевидные, крупнозубчатые, сужены у основания в черешок. Цветки мелкие, белые, состоят из 4 чашелистиков и 4 лепестков, тычинок 6, собраны в кисть. Плоды – стручки округлой или округло-овальной формы, приплюснутые, вскрываются 2 створками, с остающейся перегородкой, диаметром 12–18 мм. Семена мелкие, бороздчатые, маслянистые, коричневые.

При поэтапном рассмотрении отдельных составных частей морфологической группы – трава были идентифицированы характерные микроскопические признаки.

Анатомо-диагностические признаки стебля: клетки эпидермиса вытянутые по длине

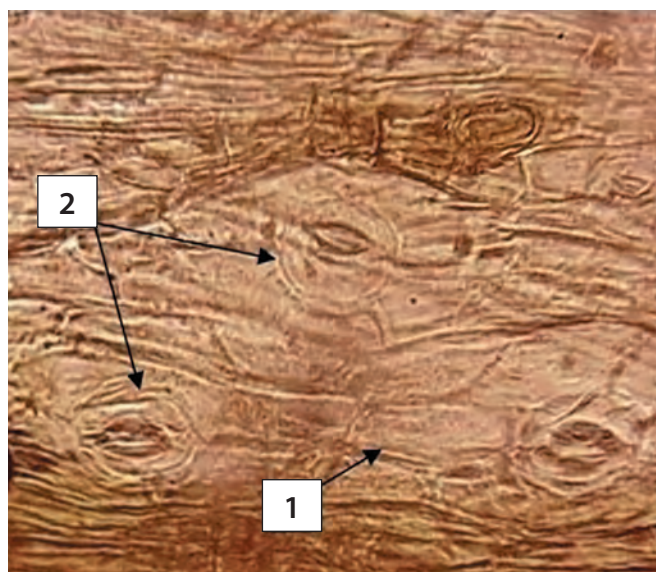


РИС. 1. Стебель (×400).
Обозначения: 1 – вытянутые клетки эпидермиса; 2 – устьица

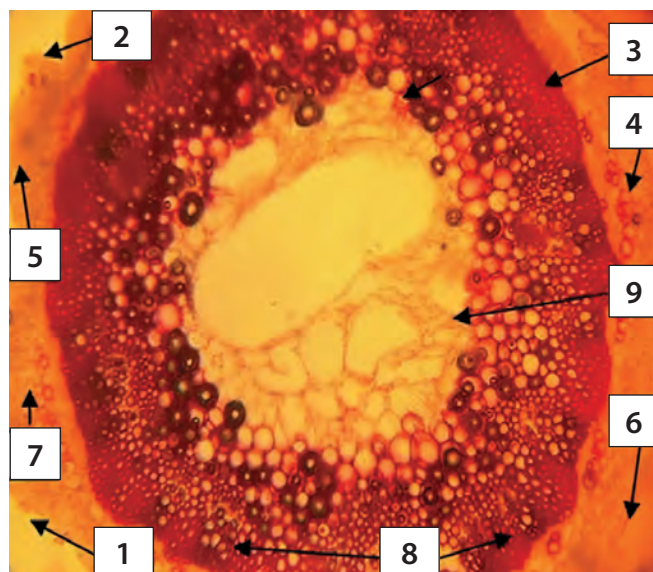


РИС. 2. Стебель (×100).
Обозначения: 1 – эпидерма с кутикулой; 2 – ребро стебля; 3 – склеренхима стебля; 4 – лубяные волокна; 5 – хлоренхима; 6 – угловая колленхима; 7 – клетки эндодермы; 8 – открытые коллатеральные пучки; 9 – паренхима сердцевины

стебля, на поверхности встречаются устьица (рис. 1). На поперечном срезе стебля видны кора и центральный цилиндр. Кора состоит из угловой колленхимы, хлоренхимы и эндодермы. Колленхима располагается под эпи-

дермой, хлоренхима образует 3–4 ряда клеток, эндодерма четко выражена. Перикцикл представлен склеренхимой, расположенной между и над проводящими пучками. Проводящая система пучкового типа, открытые

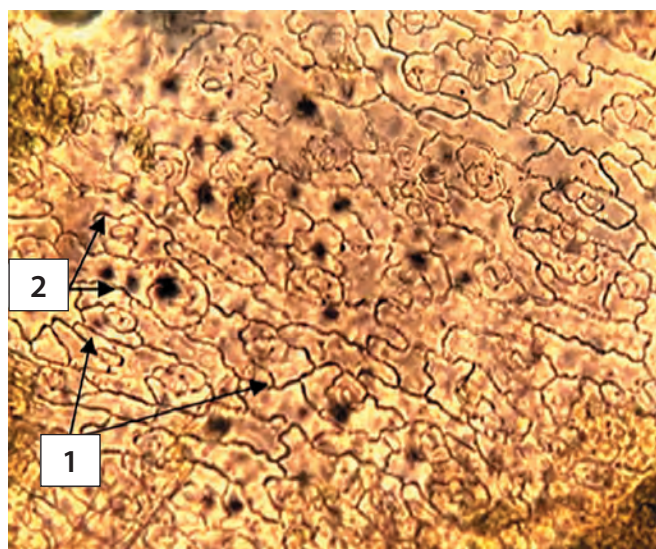


РИС. 3. Верхняя сторона листа (×100).
Обозначения: 1 – изодиаметричные клетки с извилистыми, антиклинальными стенками; 2 – устьица анизоцитного типа

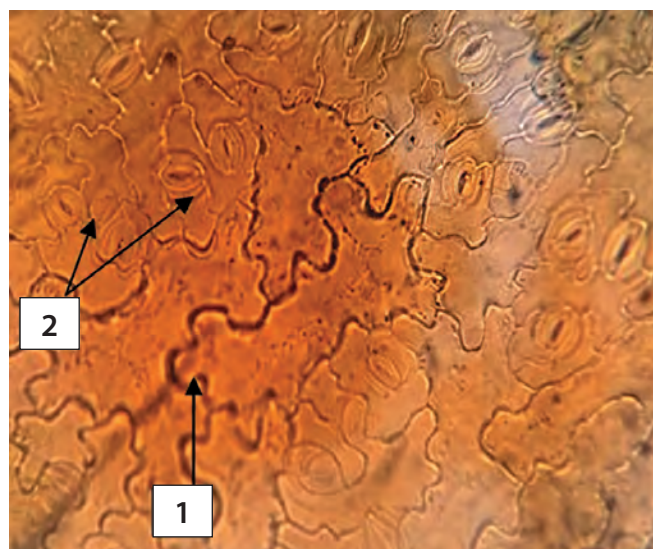


РИС. 4. Верхняя сторона листа (×200).
Обозначения: 1 – извилистостенные клетки эпидермиса; 2 – устьица аномоцитного типа

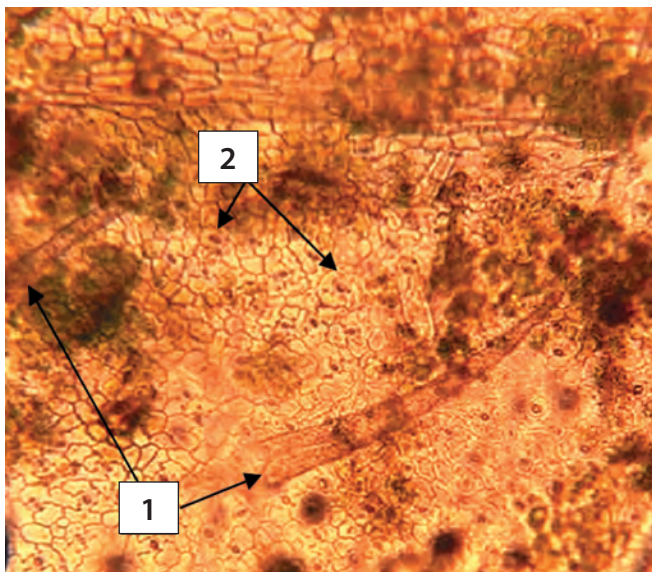


РИС. 5. Верхняя сторона листа (×100).

Обозначения: 1 – простые волоски с бородавчатой поверхностью; 2 – устьица

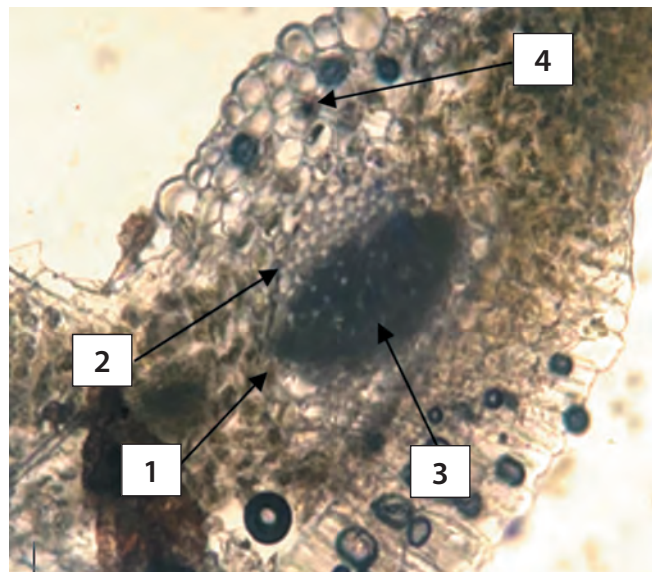


РИС. 6. Жилка листа (×100).

Обозначения: 1 – коллатеральный пучок; 2 – флоэма; 3 – ксилема; 4 – друзы оксалата кальция

коллатеральные пучки располагаются в 1 ряд. Сердцевина образована крупными клетками паренхимы (рис. 2).

Анатомо-диагностические признаки листьев: листовая пластинка дорзовентрального, амфистоматического типа. Верхняя сторона листа представлена изодиаметричными

клетками эпидермиса с извилистыми, антиклинальными стенками, устьицами анизоцитного и аномоцитного типа, встречаются простые многоклеточные волоски с бородавчатой поверхностью, на поперечном срезе жилки видны мелкие коллатеральные пучки, друзы оксалата кальция (рис. 3–6).

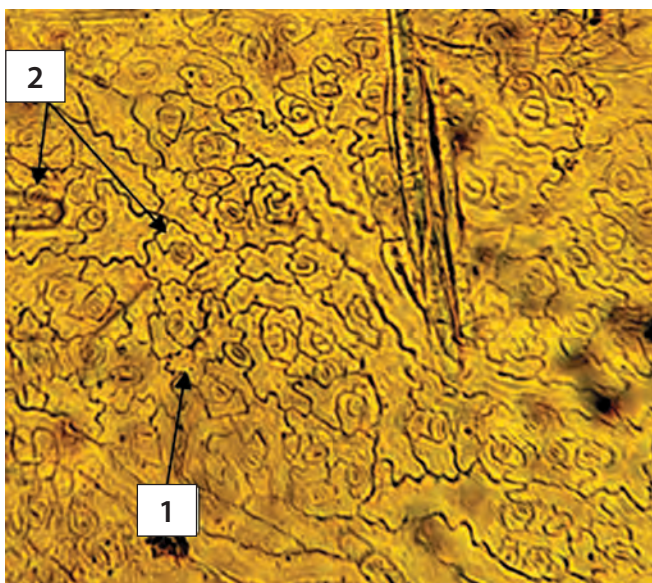


РИС. 7. Нижняя сторона листа (×100).

Обозначения: 1 – извилистостенные клетки эпидермиса; 2 – устьица анизоцитного типа

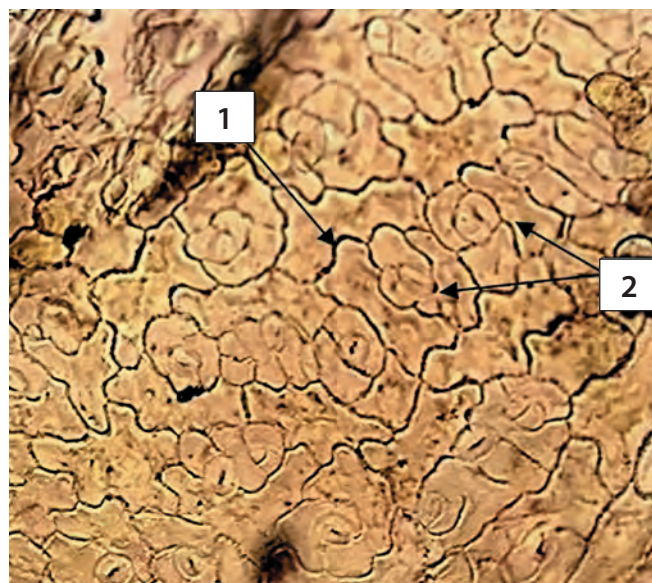


РИС. 8. Нижняя сторона листа (×100).

Обозначения: 1 – извилистостенные клетки эпидермиса; 2 – устьица анизоцитного типа

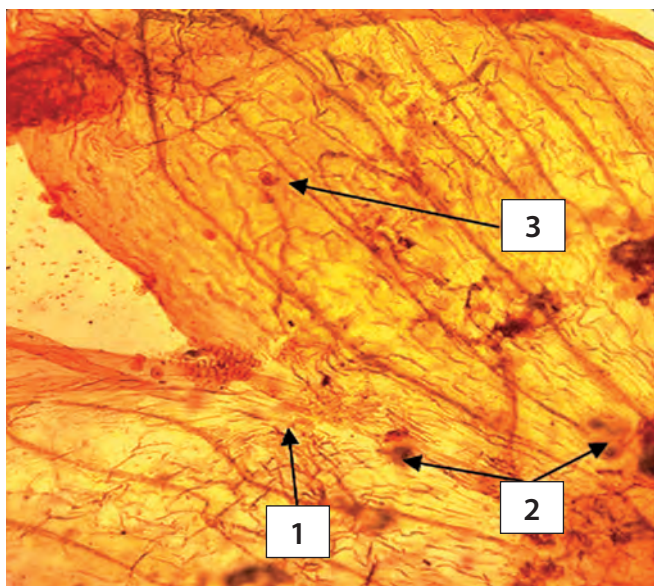


РИС. 9. Эпидермис лепестка (×100).
Обозначения: 1 – клетки эпидермиса;
2 – друзы; 3 – пыльцевые зерна

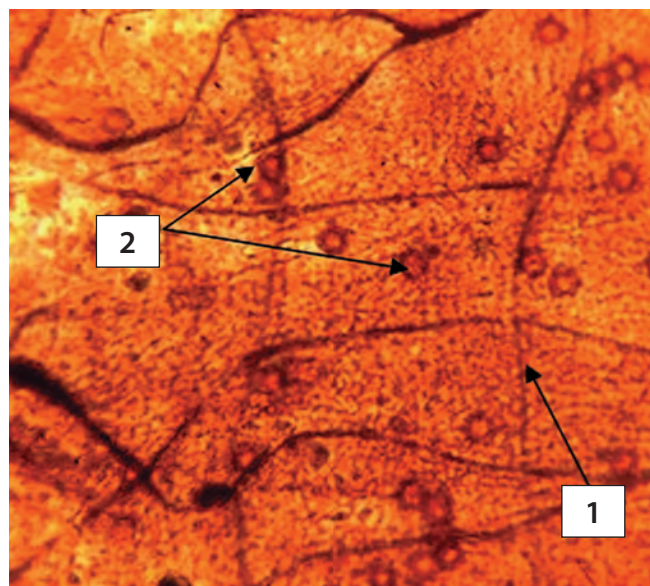


РИС. 10. Эпидермис лепестка (×100).
Обозначения: 1 – многоугольные клетки
эпидермиса; 2 – пыльцевые зерна

Нижняя сторона листа представлена вытянутыми клетками эпидермиса с извилистыми стенками, многочисленными устьицами анизоцитного типа, меньшего размера, чем на верхней стороне листа (рис. 7–8).

Анатомо-диагностические признаки цветков: эпидермис лепестка представлен многоугольными клетками, имеются капли жирного

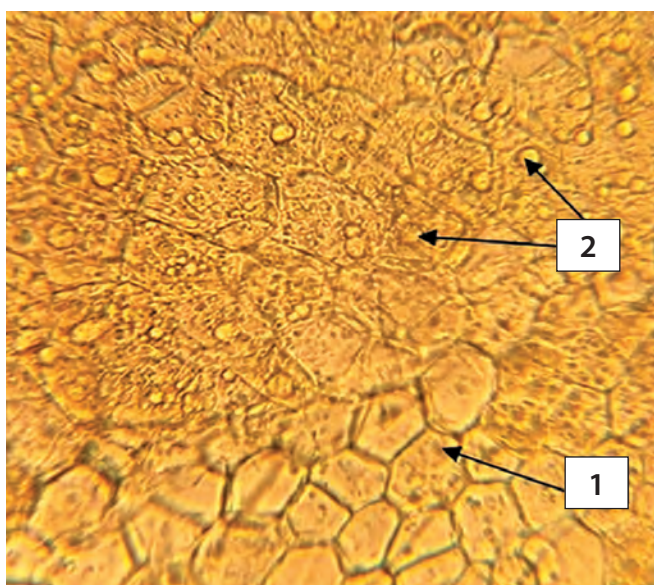


РИС. 11. Эпидермис лепестка (×100).
Обозначения: 1 – многоугольные клетки
эпидермиса; 2 – капли жирного масла

масла, друзы оксалата кальция, пыльцевые зерна (рис. 9–11).

Анатомо-диагностические признаки плода и семян: эпидермис створок плодов представлен многоугольными крупными клетками, имеются спиральные сосуды, друзы оксалата кальция (рис. 12). Эпидермис семян состоит из многоугольных клеток с утолщенными стенками, внутри клеток маслянистое содержимое и капли жирного масла (рис. 13).

На следующем этапе исследования были определены числовые показатели качества лекарственного растительного сырья: влажность сырья, которая использовалась при расчете количественного содержания биологически активных веществ, составила $5,53 \pm 0,25\%$, зола общая – $6,17 \pm 0,31\%$, зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, – $2,25 \pm 0,12\%$.

Качественный состав некоторых групп биологически активных веществ изучали с помощью общепринятых в фитохимическом анализе качественных реакций методами хроматографического и спектрального анализа. При этом было установлено присутствие аскорбиновой кислоты, а также щавелевой,

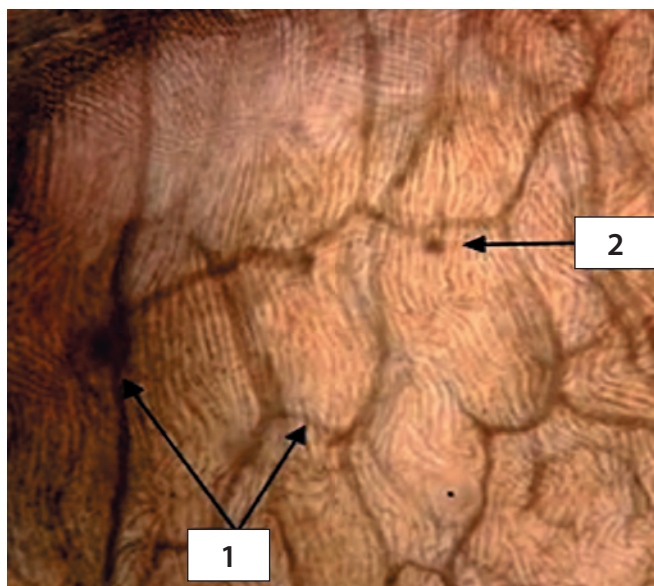


РИС. 12. Эпидермис створок плода (×100).
Обозначения: 1 – клетки эпидермиса;
2 – друзы

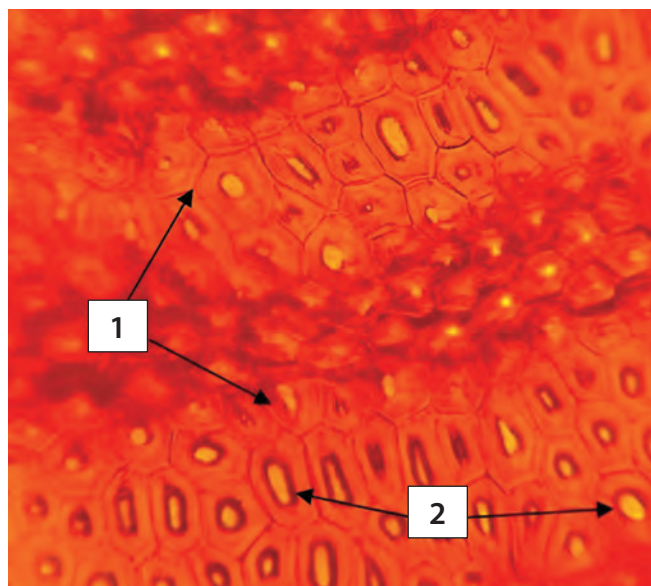


РИС. 13. Эпидермис семени (×100).
Обозначения: 1 – многоугольные клетки эпидермиса с утолщенными стенками;
2 – клетки с жирным маслом

винной, яблочной и лимонной кислот, дубильных веществ конденсированной группы, флавоноидов группы флавона, флавонола (апигенин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид, рутин), гидроксикоричных кислот (хлорогеновая, кофейная, феруловая).

Спектральные характеристики спиртовых извлечений образцов травы ярутки полевой в сравнении с веществами-свидетелями флавоноидов изучали до и после добавления комплексообразующей добавки – раствора алюминия хлорида (III), с которым флавоноиды

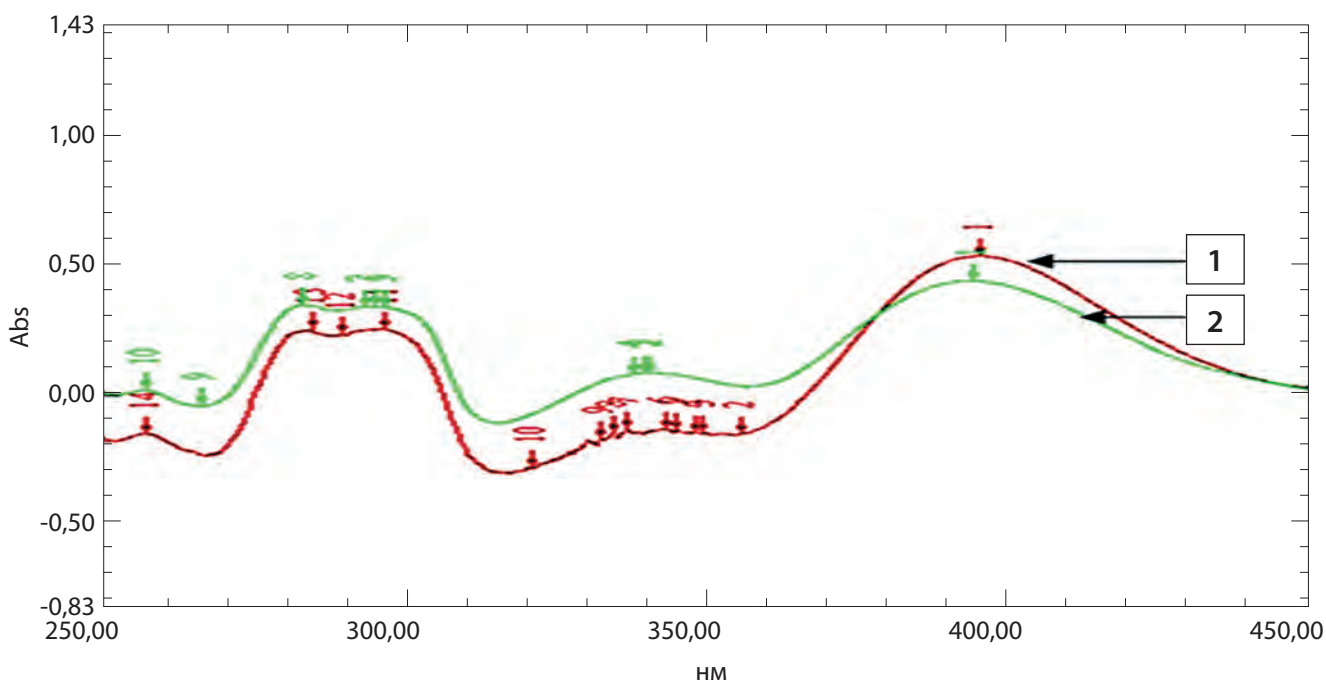


РИС. 14. Спектры поглощения стандартного образца флавоноида – лютеолин-7-глюкозида (1) и спиртового раствора из травы ярутки полевой (2) с алюминия хлоридом

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ БАВ В ТРАВЕ ЯРУТКИ ПОЛЕВОЙ

№ п/п	Наименование группы БАВ	Содержание, %
1.	Свободные органические кислоты	2,25 ± 0,18
2.	Аскорбиновая кислота	0,57 ± 0,03
3.	Дубильные вещества	4,07 ± 0,16
4.	Флавоноиды в пересчете на лютеолин-7-глюкозид	1,44 ± 0,05
5.	Гидроксикоричные кислоты в пересчете на хлорогеновую кислоту	4,12 ± 0,18

образуют комплекс и наблюдается батохромный сдвиг. При этом наблюдали максимум поглощения в области 395±2 нм, который совпадал с максимумом поглощения раствора лютеолин-7-глюкозида с алюминия хлоридом (рис. 14), поэтому данная длина волны была выбрана в качестве аналитической для проведения методики количественного определения при экспериментально подобранных условиях: экстрагент – 70% спирт этиловый, степень измельченности сырья – 2 мм, соотношение сырья и экстрагента – 1:100, время экстракции – 60 минут при однократной экстракции, количество и концентрация комплексообразователя – 2 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида, время реакции комплексообразования – 45 минут.

Спектральные исследования на содержание гидроксикоричных кислот подтвердили результаты хроматографического анализа: было установлено, что в спиртовом извлечении из травы ярутки полевой наблюдался максимум поглощения, имеющий более близкое значение со стандартным образцом кислоты хлорогеновой (330±2 нм), на которую вели пересчет.

Результаты количественного определения отдельных групп биологически активных веществ (БАВ) представлены в табл. 1.

Таким образом, ярутка полевая обладает разнообразным химическим составом, что по-

зволяет рассмотреть вопрос о перспективности ее дальнейшего изучения с целью создания новых лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Проведен макро- и микроскопический анализ травы ярутки полевой и установлены диагностически значимые признаки для идентификации данного сырья.

2. Определены числовые показатели качества сырья ярутки полевой: влажность, зола общая и зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, и количественное содержание некоторых групп биологически активных веществ: аскорбиновой кислоты (0,57 ± 0,03%), свободных органических кислот (2,25 ± 0,18%), дубильных веществ (4,07 ± 0,16%), суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид (1,44 ± 0,05%), гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту (4,12 ± 0,18%).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андрияненокв А.В. Изучение фармакологической эффективности густых экстрактов ярутки полевой и эспарцета песчаного на модели доброкачественной

- гиперплазии предстательной железы у крыс // *ScienceRise*. – 2015. – Т. 10. – №4(15). – С. 46–51.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е., Абышева Л.Н. и др. Дикорастущие полезные растения России. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
 3. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – Режим доступа: Издания Государственной фармакопеи Российской Федерации (regmed.ru).
 4. Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомирова В.М. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) // М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. исслед. – С. 328.
 5. Полухина Т.С., Шатрова М.С., Бешенцева А.В. Ярутка полевая (*Thlaspi arvense* L.) – перспективный источник биологически активных веществ // *Инновационное развитие современной науки: проблемы, закономерности, перспективы: сборник статей III Международной научно-практической конференции*. – Пенза: «Наука и просвещение», 2017. – С. 270–272.
 6. Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Мещерякова С.А. Фитохимический анализ: учебное пособие. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. – 193 с.
 7. Pupykina K., Koroleva E., Farkhutdinov R. et al. The study of the quantitative content of flavonoids and biological activity of the herba *Thlaspi arvense* L. // *Lecture Notes in Networks and Systems*. 2022. V. 408. LNNS. P. 176–183.

THE DETERMINATION OF INDICATORS OF AUTHENTICITY AND GOODNESS OF GRASS *THLASPI ARVENSE* L.

K.A. Pupykina¹, T.D. Dargayeva², A.A. Markaryan³, E.F. Koroleva¹

¹ *Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

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

³ *Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia*

*The article presents the results of a study of the grass *Thlaspi arvense* L. Methods of macroscopic and microscopic analysis of grass have established diagnostically significant signs of raw materials necessary for standardization. Numerical indicators of the quality of raw materials (humidity, total ash and insoluble in 10% hydrochloric acid solution) were studied and the quantitative content of some groups of biologically active substances: ascorbic acid ($0.57 \pm 0.03\%$), free organic acids ($2.25 \pm 0.18\%$), tannins ($4.07 \pm 0.16\%$), the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-glucoside ($1.44 \pm 0.05\%$), hydroxycoric acids in terms of chlorogenic acid ($4.12 \pm 0.18\%$) was determined. Insufficient information about the chemical composition of the grass *Thlaspi arvense* L. confirms the expediency of its further research as a promising medicinal plant raw material.*

Keywords: *Thlaspi arvense* L., herba, biologically active substances, macroscopic, microscopic analysis, numerical values

УДК 543.61:581.135.51:665.52:582

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.31.66.006>

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СОСТАВА ШАМПУНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО С ЭКСТРАКТАМИ *GINKGO BILOBA L.* И *ROSA ODORATA (ANDREWS) SWEET* НА ОСНОВЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО РАСЧЕТА И ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУСТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Е.В. Ковтун, канд. фарм. наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» г. Пятигорск, elena.f.73@mail.ru

Л.В. Погребняк, канд. фарм. наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» г. Пятигорск, lyurpins@yandex.ru

А.В. Погребняк, канд. фарм. наук, доктор хим. наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» г. Пятигорск, psra2010@yandex.ru

А.А. Прокопов, доктор хим. наук, зав. кафедрой общей и биорганической химии ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, pral@mail.ru

А.П. Плетень, доктор биол. наук, профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, pleatol@mail.ru

Т.Ю. Татаренко-Козмина, доктор биол. наук, профессор, зав. медицинской биологии с основами клеточной и молекулярной биотехнологии НОИ «Клиническая медицина им. Н.А. Семашко» ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, kosmtina025@gmail.com

В.И. Зверева, канд. фарм. наук, зав. лабораторией НИЛ «Разработки и внедрения инновационных лекарственных средств» Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, valentinca1988@mail.ru

В начале осени 2023 года произошло значительное событие в области обеспечения качества и стандартизации лекарственных средств: с 01.09.2023 в Государственную фармакопею Российской Федерации XV издания приказом Минздрава России от 20.07.2023 №377 введена статья ОФС.1.4.1.0041 «Шампунь лекарственные», согласно которой «шампунь лекарственные должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» [1]. Таким образом, в обширной группе жидких лекарственных форм (ЖЛФ) появился

новый полноправный участник. Изменение регламента качества шампуней лекарственных позволяет предположить, что инновационные методы разработки, применявшиеся ранее для получения других ЖЛФ, могут с успехом применяться и в случае дизайна состава шампуней лекарственных. Соответственно, ситуация с разработкой состава шампуней должна перейти на новый научно-методический уровень.

Цель данной работы – описание контроля качества сухих экстрактов и разработка

простого алгоритма подбора компонентов шампуня лекарственного на основе действующих веществ *Ginkgo biloba L.* и *Rosa odorata (Andrews) Sweet*. Исследование экстрактов проведено согласно требованиям ГФ XIV, подбор компонентов осуществлялся по результатам квантово-химических расчетов и методов компьютерного прогнозирования. Определен оптимальный состав шампуня лекарственного, включающего сухие экстракты *Ginkgo biloba L.* и *Rosa odorata (Andrews) Sweet*.

Ключевые слова: шампуни лекарственные, *Ginkgo biloba L.* экстракт сухой и *Rosa odorata (Andrews) Sweet* шрота экстракт сухой, подбор вспомогательных веществ, полуэмпирический квантово-химический метод РМ7.

Современный рынок косметической продукции в основном представлен препаратами на основе синтетических компонентов, что в сочетании с вышеизложенными проблемами приводит к появлению аллергий, дерматитов, различных воспалительных процессов кожи лица и головы. Использование народной медицины в косметологии позволяет сократить перечень компонентов, получаемых синтетическим путем, и, следовательно, сделать косметические продукты более «дружелюбными» по отношению к человеку. Особенно это касается вводимых в состав препаратов вспомогательных веществ, задачами которых является улучшение потребительских свойств товаров и увеличение терапевтического действия активных компонентов.

Одни из самых востребованных товаров косметической продукции в аптеках – средства для ухода за кожей головы и волосами. Согласно исследованиям, проблемы кожи головы или волос имеются у 80% населения страны, среди которых наиболее часто встречаются: дерматит, алопеция, повреждение волосяных луковиц или структуры волос [2].

Данные нарушения могут являться причиной местных или системных нарушений в организме. Полифункциональные шампуни с биологически активными компонентами стали наиболее актуальными способами решения местных проблем волос и кожи головы.

Тенденция к разработке лекарственных средств, в состав которых входит лекарственное растительное сырье (ЛРС) или его производные, обусловлена преимуществами биологически активных компонентов ЛРС перед субстанциями химического происхождения – по меньшему количеству побочных эффектов и большей широте фармакотерапевтического действия за счет комплекса биологически активных веществ (БАВ) в составе ЛРС.

Экстракты из ЛРС нашли широкое применение в качестве БАВ в средствах для ухода за кожей головы и волосами. Одними из фармакологически активных компонентов лекарственных шампуней являются флавоноиды (антоцианы, фенольные кислоты, такие как хлорогеновая кислота, катехины и флавонолы), которые обладают противовоспалительными, антиоксидантными, антимикробными, регенерирующими, ранозаживляющими, подсушивающими, увлажняющими и успокаивающими свойствами [3–5].

Одним из наиболее интересных лекарственных растений, сырье которого может быть использовано для разработки шампуней лекарственных, является *Ginkgo biloba L.* Исследования *in vitro* показали, что экстракт листьев гинкго билоба обеспечивает улучшение микроциркуляции на уровне волосяного фолликула, замедляет процессы старения на клеточном уровне и восстанавливает углеводный обмен на уровне волосяного фолликула [6–8]. По результатам доклинических исследований доказаны антиоксидантные, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства наружных лекарственных форм, содержащих гинкго билоба листьев экстракт и их производные [9–11].

Перспективным компонентом шампуня лекарственного является ЛРС растений рода Шиповник (*Rosa*), а также их производные. Широко известно применение эфирных масел данного рода, которое обладает антисептическим, противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным и вяжущим свойствами [12]; лепестки цветов растений рода Шиповник обладают противомикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действиями [13].

Роза чайная используется в народной медицине несколько веков, причем именно в косметологии применение цветов розы наиболее обширно. Поэтому использование суммы веществ сухого экстракта розы чайной в качестве вспомогательного вещества, усиливающего терапевтический эффект гинкго билоба (сухой экстракт), представляется актуальным.

Целью работы является компьютерное моделирование с элементами искусственного интеллекта состава комбинированных шампуней лекарственных с сухими экстрактами гинкго билоба и шрота розы чайной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись сухой экстракт *Ginkgo biloba* L. и шрот сухого экстракта *Rosa odorata* (Andrews) Sweet.

Оценку качества сухих экстрактов проводили согласно требованиям ГФ XIV по следующим показателям: описание, потеря в массе при высушивании, насыпной объем, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ (сумма флавоноидов в пересчете на рутин).

В качестве вспомогательных веществ использовали: магний сернокислый 7-водный (ХЧ) (АО «Химический завод им Л.Я. Карпова», Россия); натрия лаурилсульфат (ГОСТ 12.1.007, ООО ГК «РусХим», Россия), поливиниловый спирт (ТУ 6-09-4004-67, ООО ГК

«РусХим», Россия), масло репейное (АО «Комбинат «Крымская роза», г. Симферополь), эфирное масло розы (АО «Комбинат «Крымская роза», г. Симферополь), олеиновая кислота (ТУ 9145-172-473129794, ЗАО «СП Химпром», Россия).

Для оценки взаимодействия активных и вспомогательных веществ проведен квантово-химический расчет и дано описание молекул компонентов с использованием полуэмпирического метода молекулярных орбиталей PM7 [14], входящего в состав свободно распространяемого для академических целей пакета программ MOPAC V.22.0.4 [15]. Исходная геометрия генерировалась с использованием программы молекулярного моделирования HyperChem 8 [16]. Задания для расчета вводились в формате ZMT.

Далее был сформирован базовый перечень веществ, входящих в состав шампуня лекарственного [17], из которого составлялось задание для расчета физико-химических дескрипторов.

В случае лекарственной формы «Шампуни лекарственные», в которой все компоненты находятся в жидкой дисперсионной среде, наиболее важными являются дескрипторы, оценивающие гидрофильность и реакционную способность, как факторы, обеспечивающие агрегативную устойчивость и стабильность шампуня при длительном хранении [18]. Чем ближе вспомогательные вещества по перечисленным свойствам друг к другу и действующим веществам, тем более стабильной и устойчивой будет лекарственная форма. Поскольку основными компонентами ЛФ являются полимерные структуры различной степени сложности, в схему отбора вспомогательных веществ был введен дескриптор – удельная теплота гидратации $\Delta H_{\text{hydr}}/\text{Å}^2$, рассчитываемая как отношение теплоты гидратации к площади ван-дер-ваальсовой модели молекулы. Оценка взаимной реакционной способности компонентов проводилась путем расчета

глобальной электрофильности ω_g ($\omega_g = \mu^2/2\eta$). Это аналог индекса электрофильности функциональных групп, но применимый к любой молекуле «целиком» [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку качества сухих экстрактов проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи ОФС ОФС.1.4.1.0021 «Экстракты» [20]. Сухие экстракты по показателям, регламентируемым ОФС, отвечают требованиям (табл. 1, 2).

Результатом квантово-химического расчета явилось полное описание геометрического

и электронного строения молекул действующего и вспомогательных веществ в двух приближениях: с учетом гидратации (задана диэлектрическая проницаемость среды $\epsilon_{PS}=78,4$, расчет гидратации с использованием математической модели COSMO) [21] и без учета гидратации (в модельном вакууме).

Квантово-химический расчет электронного сродства мажорных компонентов сухого экстракта гинкго и розы проводился по флавоноидам: рутин, кверцетин и дитерпеноида гинкголида «В» в условиях модельного вакуума и модельной гидратации. На рис. 1 приведены трехмерные модели гинкголида «В» (без атомов водорода), рутина и кверцетина.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА ГИНКГО БИЛОБА ЛИСТЬЕВ

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Показатели качества полученного экстракта
Описание	Визуально	–	Коричневый порошок со специфическим запахом и горьковатым вкусом
Потеря в массе при высушивании, %	ГФХV, ОФС.1.2.1.0010	Не более 5,00%	4,25
Фракционный состав, %	Диаметр отверстий сита (d), мм		Содержание частиц данной фракции, %
	$d \geq 2$		0,00
	$1 \leq d \leq 2$		3,17
	$0,25 \leq d \leq 1$		75,87
	$d \leq 0,25$		20,96
Сыпучесть, г/с	ГФ XV, ОФС.1.4.2.0016	–	Не менее 1
Насыпной объем, г/см ³	ГФ XV, ОФС.1.4.2.0024	–	Не более 0,75
Тяжелые металлы, %	ГФ XV, ОФС.1.2.2.2.0012	Не более 0,01%	Соответствуют

Окончание таблицы 1

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Показатели качества полученного экстракта
Подлинность	Качественные реакции (цианидная проба) ТСХ ГФ XV, ОФС.1.2.1.2.0003 Спектрофотометрия	Розовое окрашивание На хроматограмме в ультрафиолетовом свете обнаруживается пятно с желто-оранжевой флуоресценцией, а также зоной адсорбции, соответствующей рутину Дифференциальный спектр поглощения раствора сухого экстракта имеет максимум поглощения при длине волны 410±2 нм	Соответствуют
Количественное определение флавоноидов, в пересчете на рутин, мг	Спектрофотометрия		Не менее 20
Микробиологическая чистота	ГФ XV, ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 2	Соответствует
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C		Соответствует

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА ШРОТА ЧАЙНОЙ РОЗЫ

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Показатели качества полученного экстракта
Описание	Визуально	–	Светло коричневый порошок со слабым запахом розового масла и слабо горьким вкусом
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XV, ОФС.1.2.1.0010	Не более 5,00%	3,15

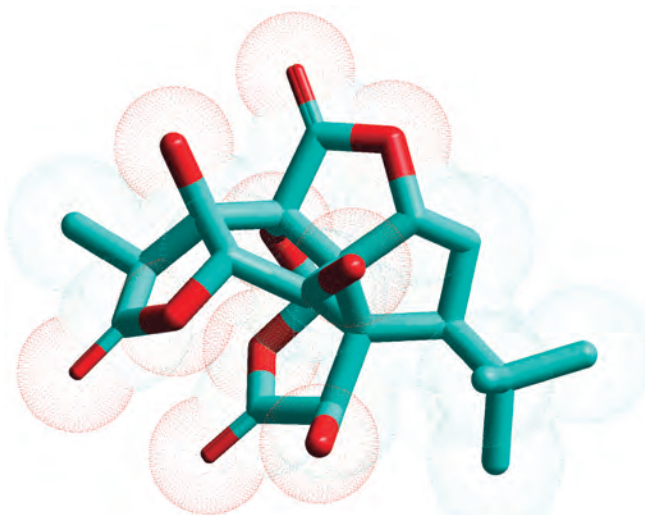
Наименование показателя	Метод оопределения	Норма	Показатели качества полученного экстракта
Фракционный состав, %	Диаметр отверстий сита (d), мм		Содержание частиц данной фракции, %
	$d \geq 2$		0,00
	$1 \leq d \leq 2$		2,15
	$0,25 \leq d \leq 1$		78,86
	$d \leq 0,25$		20,06
Сыпучесть, г/с	ГФ XV, ОФС.1.4.2.0016	–	не менее 1
Насыпной объем, г/см ³	ГФ XV, ОФС.1.4.2.0024	–	не более 0,70
Тяжелые металлы, %	ГФ XV, ОФС.1.2.2.2.0012	Не более 0,01	Соответствуют
Подлинность	Качественные реакции (цианидная проба)	Розовое окрашивание	Соответствуют
	ТСХ ГФ XV, ОФС.1.2.1.2.0003	На хроматограмме в ультрафиолетовом свете обнаруживается пятно с желто-оранжевой флюоресценцией, а также зоной адсорбции, соответствующей рутину	
	Спектрофотометрия	Дифференциальный спектр поглощения раствора сухого экстракта имеет максимум поглощения при длине волны 410 ± 2 нм	
Количественное определение флавоноидов, в пересчете на рутин, мг	Спектрофотометрия		Не менее 20%
Микробиологическая чистота	ГФ XV, ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 2	Соответствует
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25°C		Соответствует

Оценка дескрипторов, описывающих гидрофильность и реакционную способность молекул, является ключевой для описания их поведения в сложных гетерогенных средах, в том числе на границе раздела «воздух – эпидермис – дерма». Следует отметить, что классические методы сыграли большую роль при разработке автоматизированных систем оценки лиофильности как источник параметризации схем теоретического расчета, с другой стороны, точная оценка гидрофильности большинства веществ полимерной природы этим способом невозможна.

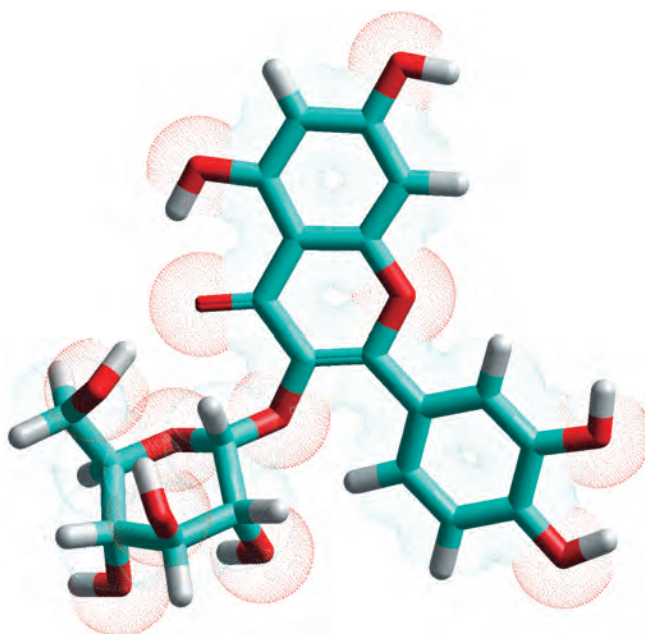
Вместе с тем разрабатываемая лекарственная форма в основном содержит в своем составе полимерные структуры различной степени сложности. Для отбора вспомогательных веществ введен дескриптор – удельная теплота гидратации $\Delta H_{\text{hydr}}/\text{Å}^2$. Оценка взаимной реакционной способности компонентов проводится путем расчета глобальной электрофильности ω_g ($\omega_g = \mu/2\eta$). Этот дескриптор также инвариантен по отношению к размеру молекул, поэтому вещества полимерной природы могут описываться им после расчета относительно коротких сегментов, состоящих из 6–8 мономеров. Пример результатов расчета дескрипторов вспомогательных и действующих веществ представлен в табл. 3 и 4.

Проведенная методом k-средних [22] группировка по каждому из дескрипторов позволила отобрать вспомогательные вещества, дескрипторы которых оказались включенными в один кластер с дескрипторами действующих веществ сухих экстрактов *Ginkgo biloba* L. и *Rosa odorata* (Andrews) Sweet (выделены жирным шрифтом). В результате компьютерного моделирования предложены составы шампуней, представленные в табл. 5.

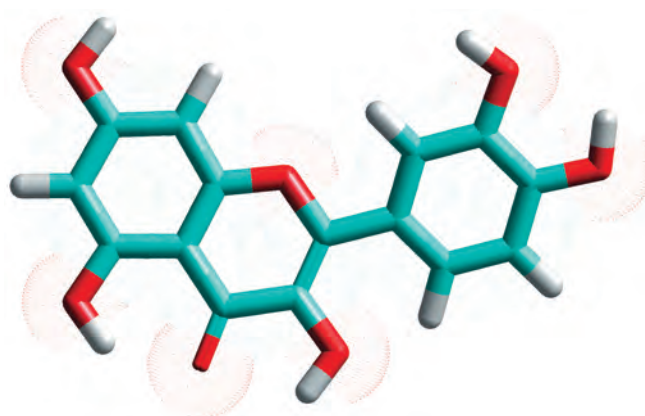
Теоретические расчеты дескрипторов, обеспечивающих показатели качества шампуней лекарственных, позволили разработать оптимальный состав лекарственной формы и продемонстрировали возможность



Трехмерная модель гинкголида В



Трехмерная модель рутина



Трехмерная модель кверцетина

РИС. 1. Модель молекул гинкголида «В», рутина и кверцетина

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ШАМПУНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

Название соединения	$\Delta H_{\text{hydr}}/\text{Å}^2$	ω_{gr} эВ
Олеиновая кислота	-0,028	1,304
Олеиновый спирт	-0,019	1,687
Пальмитиновая кислота	-0,028	1,447
Пирролидон	-0,033	1,318
Поливиниловый спирт	-0,022	1,647
Поливинилпирролидон	-0,063	1,291
Полиизобутилен	-0,012	1,731
Поликарбонат	-0,031	1,122
Полиметилакрилат	-0,059	1,451
Полиметилметакрилат	-0,052	1,434
Полисилоксан	-0,010	1,305
Полиэтиленгликоль	-0,042	1,484
Полиэтиленоксид	-0,044	1,406
Пропиленгликоль	-0,076	1,659
Силиконовое масло	-0,026	1,301

Таблица 3

использования метода компьютерного моделирования при создании лекарственных препаратов с жидкой дисперсионной средой.

ВЫВОДЫ

На основании изучения влияния БАВ гинкго и розы и вспомогательных веществ методом квантово-химического анализа с использованием таких дескрипторов, как гидрофильность и реакционная способность, удельная теплота гидратации и глобальная электрофильность, установлена экономическая целесообразность данного метода разработки жидких лекарственных форм. Совершенствование алгоритма анализа, определение надежных и однозначных дескрипторов, создание компьютерных программ и приложений, удобных для пользователя, открывает возможности для внедрения этого метода в производство.

Надежная оценка взаимного влияния компонентов лекарственной формы с использованием результатов квантово-химического расчета позволяет реализовать эффективный выбор основных и вспомогательных веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея XV издания. ОФС.1.4.1.0041. Шампунь лекарственные – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://pharmascopeia.regmed.ru/pharmascopeia/izdanie-15/>. (Дата обращения 15.01.2024).
2. Евсеева С.Б. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы / С.Б. Евсеева, Т.А. Олейникова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2 – 2. – С. 469.
3. Хасанов А.Р. Перспективы использования экстрактов из растительного сырья

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА МОЛЕКУЛ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Название соединения	$\Delta H_{\text{hydr}}/\text{Å}^2$	ω_{gr} эВ
Гинголид В	-0,065	1,512
Кверцетин	-0,061	0,546
Рутин	-0,069	0,549

Таблица 5

СОСТАВЫ ОБРАЗЦОВ ШАМПУНЯ С ГИНКГО БИЛОБА ЭКСТРАКТА СУХОГО И РОЗЫ ЧАЙНОЙ ШРОТА ЭКСТРАКТА СУХОГО

Состав образцов шампуня, г	Наименование состава		
	1	2	3
Гинкго билоба экстракт сухой, патент №2021102431/04 (005079)	2,0	2,0	2,0
Розы чайной экстракта сухого шрот, г АО «Комбинат «Крымская роза», г. Симферополь	2,0	2,0	2,0
Магний серноокислый 7-водный (ХЧ), АО «Химический завод им. Л.Я. Карпова», Россия	5,0	5,0	5,0
Натрия лаурилсульфат, ГОСТ 12.1.007, ООО ГК «РусХим», Россия	2,0	2,0	–
Поливиниловый спирт, ТУ 6-09-4004-67, ООО ГК «РусХим», Россия	1,0	–	1,0
Масло репейное, (АО «Комбинат «Крымская роза», г. Симферополь	2,0	2,0	2,0
Олеиновая кислота ТУ 9145-172-473129794, ЗАО «СП Химпром» Россия	–	1,0	2,0
Эфирное масло розы, (АО «Комбинат «Крымская роза», г. Симферополь	1,0	1,0	1,0
Вес образца, г	15,0	15,0	15,0

- с повышенным содержанием флавоноидов в полифункциональных шампунях / А.Р. Хасанов // Сырье и упаковка: для парфюмерии, косметики и бытовой химии. – 2016 г. [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://cosmetic-industry.com/perspektivy-ispolzovaniya-ekstraktov-iz-rastitelnogo-syrya-s-povyshennym-soderzhaniem-flavonoidov-v-polifunktionalnykh-shampunyah.html>. (Дата обращения 15.01.2024).
- Алешникова К.Ю. Патентные исследования лекарственных средств ранозаживляющего, антимикробного и регенерирующего действия / К.Ю. Алешникова, М.А. Джавахян, Е.И. Грибкова // Фармация. – 2019. – Т. 68, №6. – С. 11–15.
 - Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком и сухом экстрактах растительной композиции / М.А. Джавахян, М.Г. Токарева, Н.Б. Фадеев [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – № 2(32). – С. 12–22.
 - Васильев-Ступальский Е.А. Комплексная коррекция андрогенетической алопеции / Е.А. Васильев-Ступальский // Фарматека. – 2017. – №4. – С. 36–43.
 - Снарская Е.С. Комплексный подход к коррекции нерубцовой алопеции различного генеза / Е.С. Снарская // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №40. – С. 12–18.
 - Болотная Л.А. Лечение андрогенетической алопеции с позиций доказательной медицины / Л.А. Болотная // Дерматология та венерология. – 2012. – №4(58). – С. 9–16.
 - Ажикова А.К., Цибизова А.А. Изучение регенерирующего действия наружного средства на основе экстракта листьев Гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) в условиях термической травмы кожи // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1. – №2. – С. 20–26.

10. Онбыш Т.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Механизмы реализации фармакологической активности экстракта гинкго билоба // *Современные наукоемкие технологии*. – 2005. – №5. – С. 22–25.
11. Цибизова А.А. и др. Разработка состава средства для наружного применения на основе фитопелоидной композиции // *Астраханский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 13. – №1. – С. 58–65.
12. Пономарева Е.И., Молохова Е.И., Хохлов А.К. Применение эфирных масел в фармацевции // *Современные проблемы в науке и образовании*. – 2015. – №4. – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156>. (Дата обращения: 15.01.2024).
13. Продукты растительного происхождения, используемые в косметических средствах (критический обзор) / С.А. Гвинджилия, Т.Г. Цинцадзе, М.А. Габеляя, П.А. Явич // *Современные научные исследования и инновации*. – 2019. – №5(97). – С. 65.
14. Stewart J.J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters / J.J. P. Stewart // *Journal of molecular modeling*. – 2013. – V. 19. – P. 1–32.
15. Open-source LGPL lic. – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <http://opentorac.net/>. (Дата обращения 15.01.2024).
16. HyperCube (C), академ. лиценз. №НС80SA-4-1BBF6.
17. Государственная фармакопея XV издания. ОФС.1.1.0041. Вспомогательные вещества – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/vspomogatelnye-veshchestva>. (Дата обращения 15.01.2024).
18. Государственная фармакопея XV издания. ОФС.1.1.0009. Стабильность и сроки годности лекарственных средств – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv>. (Дата обращения 15.01.2024).
19. Parr R.G., Szentpály L., Liu S. Electrophilicity index // *Journal of the American Chemical Society*. – 1999. – V. 121. – №9. – P. 1922–1924.
20. Государственная фармакопея XV издания. ОФС.1.4.1.0021 «Экстракты» – [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/ekstrakty/>. (Дата обращения 15.01.2024).
21. Klamt A., Eckert F., Hornig M. COSMO-RS: A novel view to physiological solvation and partition questions // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 2001. – V. 15. – P. 355–365.
22. Прудковский Н.С. Кластеризация данных методом к-средних / Н.С. Прудковский // *Безопасные информационные технологии: Сборник трудов Восьмой всероссийской научно-технической конференции, Москва, 6–7 декабря 2017 года / НУК «Информатика и системы управления»*. Под. ред. М.А. Басараба. – Москва: Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет), 2017. – С. 347–350.

COMPUTER FORECASTING AND QUALITY CONTROL OF THE COMPOSITION OF MEDICINAL SHAMPOO WITH *GINKGO BILOBA* L. AND *ROSA ODORATA* (ANDREWS) SWEET EXTRACTS BASED ON QUANTUM CHEMICAL CALCULATION AND ELEMENTS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

E.V. Kovtun¹, L.V. Pogrebnyak¹, A.V. Pogrebnyak¹, A.A. Prokopov², A.P. Pleten², T.Yu. Tatarenko-Kozmina², V.I. Zvereva²

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

At the beginning of autumn 2023, a significant event took place in the field of quality assurance and standardization of medicines: from 09/01/2023, the XV edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation was introduced by Order of the Ministry of Health of Russia dated 07/20/2023 №377, article GPM.1.4.1.0041 "Medical shampoos" was introduced, according to which "Medicinal shampoos must comply with the general requirements of the General Pharmacopoeia Monograph "Dosage Forms". Thus, a new full-fledged participant has appeared in the extensive group of liquid dosage forms (LDF). Changes in the quality regulations for medicinal shampoos suggest that innovative development methods previously used to obtain other liquid substances can be successfully applied in the case of designing the composition of medicinal shampoos. Accordingly, the situation with the development of shampoo composition should move to a new scientific and methodological level.

Keywords: medicinal shampoos, Ginkgo biloba L. dry extract and Rosa odorata (Andrews) Sweet meal dry extract, selection of excipients, semi-empirical quantum chemical method PM7

УДК [615.322:612.262:612.273.2: 612.017.2]:[599.32:612.08]

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.78.53.007>

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА (*ASTRAGALUS MEMBRANACEUS*, *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS*, *SCUTELLARIA BAICALENSIS*) НА ТЕЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

А.А. Торопова, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, anyuta-tor@mail.ru

Я.Г. Разуваева, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, tatur75@mail.ru

К.В. Маркова, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, kristen_kartland@mail.ru

И.Г. Николаева, доктор фарм. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория безопасности биологически активных веществ, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, i-nik@mail.ru

Целью работы явилась оценка влияния экстракта комплексного растительного средства (*Astragalus membranaceus*, *Phlojodicarpus sibiricus*, *Scutellaria baicalensis*) на антиоксидантный статус и энергетический метаболизм головного мозга белых крыс при острой гипобарической гипоксии. Исследования выполнены на половозрелых крысах-самцах Wistar. Экстракт комплексного средства вводили *per os* животным в дозе 100 мг/кг в течение 7 дней до моделирования кислородной недостаточности. Состояние антиоксидантной системы и энергетического обмена определяли в гомогенате головного мозга белых крыс после 3 ч реоксигенации. Установлено, что фитосредство снижает содержание малонового диальдегида (МДА) в 1,2 раза, повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР),

а также содержание восстановленного глутатиона – в 1,2–1,5 раза по сравнению с аналогичными данными контрольной группы. Снижается содержание лактата в 1,6 раза и соотношение лактат/пируват в 2,6 раза в гомогенате мозга. Экстракт комплексного растительного средства увеличивает активность комплексов I и II электрон-транспортной цепи митохондрий мозга в 2,4 и 1,4 раза соответственно, а также способствует интенсивности процесса фосфорилирования в 1,9 раза по сравнению с аналогичными данными в контроле. Таким образом, исследуемый экстракт оказывает эффективное воздействие на энергетический метаболизм и антиоксидантную систему головного мозга при острой гипобарической гипоксии.

Ключевые слова: экстракт комплексного средства (*Astragalus membranaceus*, *Phlojodicarpus sibiricus*, *Scutellaria baicalensis*),

гипобарическая гипоксия, головной мозг, окислительный стресс, энергетический метаболизм, антиоксиданты

Снижение концентрации кислорода является триггером необратимых изменений метаболизма нервных клеток с последующим развитием патологических состояний головного мозга, в том числе ишемии и нейродегенеративных заболеваний. Нейронная сеть коры головного мозга отвечает за обработку, передачу и хранение поступающей информации, поэтому нарушения в ее функционировании приводят к развитию неврологического дефицита и тяжелой инвалидизации организма [1–3]. В связи с этим актуальным является поиск веществ, способных предотвратить гибель нейронов и поддерживать функциональную активность структур головного мозга в условиях окислительного стресса [3]. Перспективными представляются растительные лекарственные средства, характеризующиеся разнонаправленным спектром биологической активности, невысокой токсичностью при длительном применении и возможностью применения в терапии различных патологических состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработано и получено комплексное растительное средство. Для получения экстракта сухого измельченную растительную композицию состава *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge (*Fabaceae*) (корни), *Phlojodicarpus sibiricus* (Fisch. Ex Spreng) Koso-Pol. (*Apiaceae*) (корневища, корни), *Scutellaria baicalensis* Georgi L. (*Lamiaceae*) (корни) 40:35:25 экстрагировали 60% спиртом этиловым при 60°C и постоянном перемешивании в соотношении 1:12. Экстракцию

выполняли трижды в течение 60 мин. каждая, подавая в экстрактор 60% спирт в количестве, равном объему слитого. Водно-спиртовые извлечения после трех контактов фаз последовательно порциями упаривали примерно до 1/8 первоначального объема, высушивали в вакуум-сушильном шкафу до значений влажности не более 5% и измельчали. Выход сухого экстракта составил примерно 28% от массы исходного сырья. Стандартизацию экстракта проводили по содержанию суммы флавоноидов и суммы свободных аминокислот, которых должно быть не менее 24% и не менее 7,5% соответственно.

Исследования выполнены на 32 белых половозрелых крысах-самцах Wistar с исходной массой 220–240 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и постановлению правительства РФ №855 от 13.06.2020 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986). Исследование одобрено этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 8 от 20.09.2022).

Животных формировали в 4 группы по 8 особей в каждой: 1 – интактная; 2 – контрольная; 3 – опытная № 1; 4 – опытная № 2. Животные 3-й и 4-й групп получали соответственно комплексное фитосредство и препарат сравнения «Танакан» (IPSEN, Франция) в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней; животные 1-й и 2-й групп получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной

схеме. Животных 2-й, 3-й и 4-й групп по истечении 7 дней подвергали острой гипобарической гипоксии.

Острую гипобарическую гипоксию моделировали путем подъема лабораторных животных в барокамерной установке на «высоту» 9000 м со средней скоростью 50 м/с и нахождения их в этих условиях в течение 30 мин. [4]. Спустя 3 ч после восстановления исходного режима кислородного обеспечения крыс декапитировали под эфирным наркозом, выделяли головной мозг для получения гомогената и дальнейшего проведения энзиматических реакций. Животных брали в эксперимент после ночного голодания.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по скорости образования малонового диальдегида (МДА) [5], состояние эндогенной антиоксидантной системы – по уровню активности каталазы [6], супероксиддисмутазы (СОД) [7], глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) [8], а также по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) [9] в гомогенате головного мозга белых крыс. Оценку интенсивности энергетического обмена

проводили, определяя содержание лактата, пирувата [10] и их соотношение; оценивая активность НАДН-дегидрогеназного (комплекс I) [11] и сукцинатдегидрогеназного (комплекс II) [12] комплексов электрон-транспортной цепи митохондрий, а также содержание аденозинтрифосфата (АТФ) [13]. Количественное содержание белка определяли методом Брэдфорда.

Обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Biostat-2006 с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты всех измерений представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что острая гипобарическая гипоксия сопровождается активацией процессов ПОЛ и угнетением активности компонентов антиоксидантной системы в головном мозге белых крыс (табл. 1). Так, в контрольной

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, $M \pm m$

Показатель, ед. измерения	Группа животных			
	Интакт (n=8)	Контроль (n=8)	Опыт № 1 (n=8)	Опыт № 2 (n=8)
МДА, мкмоль/г ткани	15,6±1,08	24,8±0,48	20,4±0,83*	18,8±0,88*
СОД, мкмоль/мин/мг белка	25,0±0,45	13,7±0,66	20,8±0,82*	20,6±0,74*
Каталаза, ммоль /мин/мг белка	8,3±0,33	5,8±0,42	7,3±0,22*	7,0±0,26*
ГПО, мкмоль/мин/мг белка	116,6±9,10	63,4±4,94	75,7±7,19*	82,1±7,11*
ГР, мкмоль/мин/мг белка	117,8±4,55	74,4±3,36	113,0±5,15*	95,7±3,52*
ВГ, мкмоль/мин/мг белка	31,2±2,16	16,1±1,17	24,1±1,00*	23,8±1,83*

Примечание: здесь и далее * – различия статистически значимы между контрольной и опытными группами при $p < 0,05$; n – число животных в группе

группе животных повышается содержание МДА в 1,6 раза, снижается активность СОД и каталазы в 1,8 и 1,4 раза соответственно по сравнению с данными интактной группы животных. Отмечается ингибирование активности глутатионового звена: активности ГПО и ГР уменьшаются в среднем в 1,7 раза, содержание ВГ – в 1,9 раза по сравнению с интактом.

Острая гипобарическая гипоксия ингибирует интенсивность энергетического обмена в головном мозге белых крыс (табл. 2). Содержание молочной кислоты возрастает в 3,0 раза, при этом соотношение лактат/пируват составляет 21/1 против 8/1 в интактной группе животных. Накопление молочной кислоты приводит к развитию лактат-ацидоза, вызывающего отек и набухание нейронов, что в дальнейшем провоцирует нарушения энергетического обмена. Показано, что активность НАДН-дегидрогеназного комплекса в митохондриях головного мозга при гипоксии снижается в 3,9 раза, сукцинатдегидрогеназного комплекса – в 1,5 раза; содержание АТФ в ткани головного мозга уменьшается в 2,7 раза по сравнению с аналогичными данными в интакте.

Предварительное введение исследуемого комплексного средства оказывает протектив-

ное действие, снижая выраженность окислительного стресса, повышая уровень эндогенной антиоксидантной системы головного мозга белых крыс при острой гипобарической гипоксии. Так, в первой опытной группе животных отмечается снижение содержания МДА в 1,2 раза, повышение активности СОД и каталазы в 1,5 и 1,2 раза соответственно. Исследуемый экстракт корректирует состояние глутатионовой антипероксидазной системы: скорость катализируемых ГПО и ГР ферментатических реакций возрастает в 1,2 и 1,5 раза, а содержание трипептида ВГ увеличивается в 1,2 раза по сравнению с аналогичными данными контрольной группы (табл. 1). Эффективность комплексного фитосредства сопоставима, а по некоторым показателям (активность каталазы, ГПО, ГР) превосходит эффективность препарата сравнения «Танакан».

В эксперименте показано, что комплексное растительное средство корректирует состояние энергетического обмена в головном мозге белых крыс при моделируемом воздействии. Содержание лактата уменьшается в 1,6 раза, соотношение лактат/пируват в опытной группе животных, получавших исследуемый комплексный экстракт, составило 13/1 против 21/1 в контроле. Активность

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, М±М

Показатель, ед. измерения	Группа животных			
	Интакт (n=8)	Контроль (n=8)	Опыт № 1 (n=8)	Опыт № 2 (n=8)
Лактат, мкмоль/г ткани	4,6±0,31	13,7±1,07	8,5±0,69*	8,3±0,46*
Пируват, мкмоль/г ткани	0,58±0,029	0,65±0,031	0,64±0,021*	0,59±0,034*
Лактат/пируват	8,1±0,57	20,8±1,24	13,3±0,89*	14,1±0,88*
Комплекс I, мкмоль/мин/мг белка	19,4±1,18	5,0±0,23	12,0±0,76*	10,6±0,72*
Комплекс II, мкмоль/мин/мг белка	108,6±7,86	70,9±3,92	97,6±6,87*	84,8±7,66*
АТФ, мкмоль/г ткани	9,2±0,50	3,4±0,32	6,6±0,69*	6,1±0,63*

комплексов I и II электрон-транспортной цепи повысилась в 2,4 и 1,4 раза соответственно, содержание АТФ возросло в 1,9 раза по сравнению с аналогичными данными в контроле (табл. 2). Комплексное фитосредство оказывает более эффективное воздействие на энергетический метаболизм головного мозга при острой гипобарической гипоксии, чем препарат сравнения «Танакан». Так, у животных опытной группы № 2 возросла активность ферментативных комплексов I и II в 2,1 и 1,2 раза соответственно, а содержание АТФ – в 1,8 раза по сравнению с контролем.

Действие исследуемого фитосредства регулирует состояние про- и антиоксидантной систем, а также энергетический метаболизм, что обусловлено влиянием метаболитов, входящих в состав его компонентов. Так, экстракт *A. membranaceus*, характеризуется содержанием флавоноидов, тритерпеновых сапонинов, полисахаридов и проявляет противовоспалительную, антиоксидантную, иммуномодулирующую и антиканцерогенную активность [14,15]. В работах показано, что *A. membranaceus* оказывает адаптогенное действие, предупреждает и снижает метаболические нарушения головного мозга, сердца, почек и печени при окислительном стрессе [16,17], проявляет выраженное мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие [18,19]. Экстракт сухой *P. sibiricus* характеризуется высоким содержанием фенольных соединений (фенилпропаноиды, флавоноиды), кумаринов [20] и проявляет высокую антирадикальную и антиоксидантную активность [21]. В экстракте сухом *S. baicalensis* присутствуют и обладают выраженной фармакологической активностью такие соединения, как вогонин, вогонозид, байкалин, байкалеин. *S. baicalensis* обладает выраженной противовоспалительной, нейротропной и антирадикальной активностью, регулирует процессы перекисного окисления липидов [22–26].

Таким образом, превентивное введение комплексного фитосредства в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг при острой гипобарической гипоксии способствует снижению выраженности метаболических нарушений в головном мозге: уменьшает интенсивность процессов ПОЛ, повышает уровень эндогенной антиоксидантной системы и корректирует энергетический обмен в клетках головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой комплексного фитосредства в дозе 100 мг/кг при острой гипобарической гипоксии уменьшает выраженность окислительного стресса и повышает функциональную активность эндогенной антиоксидантной системы.

2. Исследуемый растительный экстракт снижает выраженность лактат-ацидоза, повышая функциональную активность митохондриальных комплексов, тем самым стимулирует метаболические процессы в головном мозге на фоне гипоксического состояния.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России, номер проекта 121030100227-7 (FWSM-2021-0005).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Padula P., Costa L.E., Karadayian A., Lores-Arnaiz S., Czerniczyniec A. Differences in mitochondrial function between brain and heart of senile rats exposed to acute hypobaric hypoxia. Role of nitric oxide // *Experimental Gerontology*. – 2023. – Vol. 173. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112100
2. Rani V., Deep G., Singh R.K., Palle K., Yadav U.C. S. Oxidative stress and metabolic

- disorders: pathogenesis and therapeutic strategies // *Life Sciences*. – 2016. – Vol. 148. – P. 183–193. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002
3. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы // *Terra Medica*. – 2012. – №4. – С. 49–57.
 4. Березовский В.А., Бойко О.А., Курбаков Л.А., Тридина Т.А. К вопросу о механизме формирования различий в естественной резистентности крыс к острой гипобарической гипоксии // *Физиологический журнал*. – 1985. – Т. 31, №3. – С. 257–262.
 5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 890 с.
 6. Гурин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // *Лабораторная диагностика*. – 1999. – №4. – С. 45–46.
 7. Boriskin P., Gulenko O., Deviatkin A., Pavlova O., Toropovskiy A. Correlation of superoxide dismutase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2019. – P. 403. DOI: 10.1088/1755-1315/403/1/012112
 8. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates // *Biochemical Journal*. – 1969. – Vol. 112, №1. – P. 109–115.
 9. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 385, №1. – P. 105–113.
 10. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохорова. – Л., 1982. – 271 с.
 11. Pollard A.K., Craig E.L., Chacrabarti L. Mitochondrial Complex I activity measured by spectrophotometry is reduced across all brain regions in ageing and more specifically in neurodegeneration // *PLOS One*. – 2016. – Vol. 11, №6. – P. 1–13. DOI:10.1371/journal.pone.0157405
 12. Spinazzi M., Casarin A., Pertegato V., Salviati L., Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells // *Nature Protocols*. – 2012. – Vol. 7, №6. – P. 1235–1246. DOI:10.1038/nprot.2012.058
 13. Методы биохимических исследований // Ред. Прохорова М.И. – Л., 1982. – 271 с.
 14. Dong M., Li J., Yang D., Li M., Wei J. Biosynthesis and pharmacological activities of flavonoids, triterpene saponins and polysaccharides derived from *Astragalus membranaceus* // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, №13. – P. 5018. DOI: 10.3390/molecules28135018
 15. Park H.M., Lee J.Y., Kim M.Y., Kang C.-H., Hwang H.S. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of *Astragalus membranaceus* fermented by *Lactiplantibacillus plantarum* on LPS-Induced RAW 264.7 cells // *Fermentation*. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 252. DOI: 10.3390/fermentation7040252
 16. Батоцыренова Э.Т., Шантанова Л.Н., Цыренжапова О.-Д.Д. Антигипоксические свойства сухого экстракта астрагала перепончатого // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – Т. 86, №4, Ч. 1. – С. 178–180.
 17. Shahzad M., Shabbir A., Wojcikowski K., Wohlmuth H., Gobe G. The antioxidant effects of radix *Astragali* (*Astragalus membranaceus* and Related Species) in protecting tissues from injury and disease // *Current Drug Targets*. – 2016. – Vol. 17, №12. – P. 1331–1340. DOI: 10.2174/1389450116666150907104742
 18. Торопова А.А., Батоцыренова Э.Т., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Шантанова Л.Н., Николаев С.М. Антиоксидантная активность сухого экстракта подземных органов *Astragalus membranaceus* и его фракций // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2012. – №7. – С. 107–109.

19. Samuel A. O., Huang B-T., Chen Y., Guo F-X., Yang D-D., Jin J-Q. Antioxidant and antibacterial insights into the leaves, leaf tea and medicinal roots from *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge // *Scientific Reports*. – 2021. – №11. – P. 19625. DOI: 10.1038/s41598-021-97109-6
20. Olennikov D.N., Fedorov I.A., Kashchenko N.I., Chirikova N.K., Vennos C. Khellactone derivatives and other phenolics of *Phlojodicarpus sibiricus* (Apiaceae): HPLC-DAD-ESI-QQQ-MS/MS and HPLC-UV profile, and antiobesity potential of dihydrosamidin // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, №12. – P. 2286. DOI: 10.3390/molecules24122286
21. Воронов И.В., Филиппова Г.В., Дарханова В.Г., Строева Н.С., Федоров И.А., Прокопьев И.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность экстрактов трех видов лекарственных растений и ряски малой // *Природные ресурсы Арктики и Субарктики*. – 2019. – Т. 24, №4. – С. 127–135. DOI: 10.31242/2618-9712-2019-24-4-11
22. Gao Z.H., Huang K.X., Yang X.L., Xu H. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi // *BBA-Gen Subjects*. – 1999. – Vol. 1472, №3. – P. 643–650. DOI: 10.1016/s0304-4165(99)00152-x
23. Olennikov D. N., Kashchenko N. I., Chirikova N.K. A Novel HPLC-assisted method for investigation of the Fe²⁺-chelating activity of flavonoids and plant extracts // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19, №11. – P. 18296–18316. DOI: 10.3390/molecules191118296
24. Liao P.R., Wu M.S., Lee C.K. Inhibitory effects of *Scutellaria baicalensis* root extract on linoleic acid hydroperoxide-induced lung mitochondrial lipid peroxidation and antioxidant activities // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, №11. – P. 2143. DOI: 10.3390/molecules24112143
25. Song J.W., Long J.Y., Xie L., Zhang L.L., Xie Q.X., Chen H.J., Deng M., Li X.F. Applications, phytochemistry, pharmacological effects, pharmacokinetics, toxicity of *Scutellaria baicalensis* Georgi. and its probably potential therapeutic effects on COVID-19: a review // *Chinese Medicine*. – 2020. – Vol. 15. DOI: 10.1186/s13020-020-00384-0
26. Seo H.W., Ha T.Y., Ko G., Jang A., Choi J.W., Lee D.H., Chang K.A. *Scutellaria baicalensis* attenuated neurological impairment by regulating programmed cell death pathway in ischemic stroke mice // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, №17. – P. 2133. DOI: 10.3390/cells12172133

INFLUENCE OF THE PLANT REMEDY (*ASTRAGALUS MEMBRANACEUS*, *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS*, *SCUTELLARIA BAICALENSIS*) ON OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN OF WHITE RATS BY ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA

A.A. Toropova, Ya.G. Razuvaeva, K.V. Markova, I.G. Nikolaeva

Institute of General and Experimental Biology, Ulan-Ude, Russia

The purpose of the work was to evaluate the effect of a complex herbal remedy (*Astragalus membranaceus*, *Phlojodicarpus sibiricus*, *Scutellaria baicalensis*) on the antioxidant status and energy metabolism of the brain of white rats during acute hypobaric hypoxia. The studies were performed on sexually mature male Wistar rats. The extract of the complex herbal remedy was administered per os to animals at a dose of 100 mg/kg for 7 days before modeling oxygen deficiency. The state of the antioxidant system and energy metabolism was assessed after 3 hours of reoxygenation. It has been established that the herbal remedy

reduces the malondialdehyde (MDA) content by 1.2 times; increases the activity of enzymes of the endogenous antioxidant system – the activity of superoxide dismutases (SOD) and catalase increases by 1.5 and 1.2 times, respectively. The activity of glutathione peroxidase (GPO) and glutathione reductase (GR) increased by 1.2 and 1.5 times, the content of glutathione reduced increases by 1.2 times compared to similar data in the control group. The lactate content and the lactate/pyruvate ratio decrease by 1.6 times. The extract of a complex herbal remedy increased the activity of complexes I and II of the electron transport chain by 2.4 and 1.4 times, respectively, as well as the ATP content by 1.9 times compared to similar data in the control. The findings testify the corrective influence of the plant remedy on the metabolism, antioxidant and energy state of the white rats brain. The biological effect of the tested remedies is due to their capability to inhibit oxidation of biomacromolecules in the conditions of hypobaric hypoxia thus promoting the preservation of their enzyme activity and sustaining the functional activity of the brain.

Keywords: complex herbal extract (*Astragalus membranaceus*, *Phlojodicarpus sibiricus*, *Scutellaria baicalensis*), hypobaric hypoxia, brain, oxidative stress, energy metabolism, antioxidants

УДК 615; 57.084.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.22.90.008>

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ КСИЛА И ЗОЛЕТИЛ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ РАЗНОЙ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МОРСКИХ СВИНОК

Д.Ю. Акимов, главный ветеринарный врач, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, akimov.du@doclinika.ru

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, makarova.mn@doclinika.ru

М.А. Акимова, главный зоотехник, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, akimova.ma@doclinika.ru

Т.Г. Бармина, зоотехник, АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, barmina.tg@doclinika.ru

П.Д. Шабанов, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; г. Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru

В результате данной работы был осуществлен подбор доз для проведения легкой, умеренной и глубокой степени анестезии самцов и самок морских свинок. Для достижения легкой степени анестезии была установлена наиболее оптимальная доза Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; для умеренной степени – Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг; для глубокой степени – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг.

Было изучено влияние выбранных концентраций препаратов на физиологические параметры морских свинок, включая насыщение кислородом крови, частоту дыхательных движений и сердечных сокращений, а также параметры ЭКГ. Дополнительно определялось влияние тестируемого объекта в разных дозах на общий клинический анализ крови животных, их биохимический профиль и гемостаз.

Ключевые слова: ксила, золетил, анестезия, морские свинки

Важный этап в обеспечении качества лекарственных средств – проведение доклинических исследований на животных. Морская свинка является классической тест-системой для изучения аллергии, туберкулеза и ряда иных исследований. Согласно Директиве 2010/63/EU, процедуры в исследовании в зависимости от страданий животного подразделяются на: а) без выхода из наркоза; б) легкие; в) умеренные; г) тяжелые. Важной задачей ученых является минимизировать боль и страдания лабораторных животных, что зачастую приводит к необходимости использования наркотизации [1]. В зависимости от потенциального уровня боли и стресса, которые могут получить животные, должен быть подобран протокол анестезиологического обеспечения. Наиболее доступными препаратами, не требующими особого учета для анестезии, являются ксилазин и тилетамин, золазепам.

Первичные изыскания об использовании ксилазина на морских свинках говорят

о его низкой эффективности при дозах до 40 мг/кг [2]. Однако позднее, используя его в сочетании с другими препаратами, в том числе с тилетаминном, золазепамом, удалось добиться устойчивой анестезии [3].

Имеются данные о значимом влиянии ксилазина в комбинации с кетаминном и изофлураном на гематологический и биохимический профиль крови [4]. Сообщается о влиянии препарата на электрофизиологическую активность сердца, вплоть до удлинения интервала RR в сочетании с кетаминном и изофлураном [5]. При проведении доклинических исследований важно дифференцировать токсичность, вызванную тестируемым объектом, от действия наркоза. Отсутствуют данные о влиянии комбинации ксилазина и тилетамина, золазепамом на сердечно-сосудистую, дыхательную систему и картину крови. Нет рекомендаций по применению препаратов и их доз в зависимости от уровня потенциальной боли для морских свинок.

В связи с этим **целью** нашего исследования стало установление влияния комбинации ксилазина и тилетамина с золазепамом на основные параметры, оцениваемые в ходе доклинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальной комиссией по биоэтике. Тест-система – морские свинки, полученные в АО «НПО «Дом фармации». Диапазон массы тела на момент введения ($M \pm SD$): самки 535 ± 46 г, самцы 675 ± 47 г., отклонения массы между группами не более 20%. Для проведения 1-го этапа исследования было сформировано 10 групп по 3 самца и 3 самки (табл. 1) с использованием 10 вариантов доз в комбинации, для 2-го этапа эксперимента – 3 группы животных по 10 голов (5 самцов, 5 самок) в каждой группе. Первый этап был проведен с целью подобрать наименьшую дозу комбинации

препарата для того, чтобы получить легкую, умеренную и глубокую степень анестезии. Вторым этапом эксперимента был выполнен для того, чтобы установить влияние анестезии в выбранных дозах на организм животных. Всего было использовано 30 самцов и 30 самок для пилотного исследования и 15 самцов и 15 самок – для основного. Животные на протяжении всего эксперимента содержались в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU.

Исследуемые объекты и дозы. Ксила® (действующее вещество: ксилазина гидрохлорид; Эстония), и Золетил® (действующие вещества: тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид; Франция). Для 1-го этапа исследования дозы исследуемых веществ выбирались на основании литературных данных [6–12]. Дозы препаратов, продемонстрировавшие свою эффективность для достижения нужной степени анестезии на 1-м этапе, были использованы на 2-м этапе эксперимента: а) легкая степень – Ксила® 2 мг/кг + Золетил® 8 мг/кг; б) умеренная степень – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 10 мг/кг; в) глубокая степень – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Ксила® во всех случаях вводился внутримышечно (в/м), а Золетил® – внутривенно (в/в).

На 1-м и 2-м этапах исследования определение степени анестезии проводили с помощью оценки пальпебрального, педаляного и роговичного рефлексов, реакции зрачка на свет, спонтанных движений, затрудняющих проведение измерений и ригидность нижнечелюстных мышц. На 2-м этапе исследования при достижении нужной степени анестезии дополнительно регистрировали физиологические параметры, а именно уровень насыщения кислородом крови (SpO_2); измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД); проводили ЭКГ в II отведении и измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью электрокардиографа «Поли-спектр-8/Е».

Через 4 часа после введения тестируемых объектов осуществляли взятие крови

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Номер группы	Ксила® (мг/кг)	Золетил® (мг/кг)	Уровень анестезии, примечание
1	1	5	Легкая, частые спонтанные движения
2	2	8	Легкая, редкие спонтанные движения
3	3	10	Умеренная, отсутствие всех рефлексов, кроме реакции на свет
4	3	20	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, кроме реакции на свет
5	3	30	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, слабая реакция на свет
6	3	40	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, апноэ у 1 самца и у 1 самки
7	5	10	Умеренная, выраженная миорелаксация
8	10	20	Глубокая, отсутствие всех рефлексов
9	25	25	Глубокая, отсутствие всех рефлексов
10	50	50	Глубокая, отсутствие всех рефлексов, гибель 1 самца и 1 самки, эксперимент остановлен

Примечание: жирным шрифтом выделены дозы, которые в дальнейшем были выбраны для 2-го этапа исследования

из бедренной вены для определения влияния тестируемого объекта в разных дозах на общий клинический анализ крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по величине, тромбоциты, средний размер тромбоцитов, тромбокрит, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему), биохимический профиль (общий белок, альбумины, глобулины, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, триглицериды, общий билирубин) и гемостаз (протромбиновое время (ПВ)) и активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ)).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Данные были оценены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро – Уилка) и условиям однородности групповых дисперсий (тест Брауна – Форсайта). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки влияния степени анестезии на физиологические показатели использовали однофакторный дисперсионный анализ с указанием критерия Фишера и соответствующего уровня значимости p . При необходимости использовали статистику Брауна – Форсайта при отсутствии однородности дисперсий. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюкки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в рамках 1-го этапа эксперимента был осуществлен подбор доз для проведения анестезии легкой, умеренной и глубокой степени самцов n=3, самок n=3 в каждой группе.

На 1-м этапе было установлено, что наименьшей дозой для достижения: а) легкой степени анестезии являются дозы Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; б) для умеренной степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг, в) для глубокой степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Животные 1-й группы были недостаточно анестезированы, и не была достигнута миорелаксация. Группы 5 и 7–10 были исключены ввиду нецелесообразности использования более высоких доз тестируемого объекта при достижении эффекта при меньших дозах. Представленные в табл. 1 дозы, за исключением групп 6 и 10, могут быть использованы без ограничения, в группе 10 наблюдалась гибель животных, а в группе 6 – апноэ; использование этих доз для анестезии морских свинок нецелесообразно.

На 2-м этапе работы мы провели исследование тестируемых доз комбинации Ксила® и Золетил® на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, обобщенные данные представлены в табл. 2.

Морская свинка достаточно часто используется в доклинических исследованиях, в частности, для оценки аритмогенного потенциала исследуемого вещества. Главное преимущество этого вида заключается в том, что данные, полученные на этих животных, можно легко экстраполировать на человека [13]. Это связано с тем, что отмечается сходство кардиомиоцитов морской свинки с таковыми у человека. Ионные каналы и токи сердечных клеток морской свинки очень похожи на те, которые экспрессируются и регистрируются в кардиомиоцитах человека [14].

Однако, как и в любой другой модели, здесь необходимо выявлять ограничения и риски, которые нужно учитывать при планировании эксперимента на данной биомодели. Основным потенциальным недостатком оценки влияния на сердечно-сосудистую систему на любом виде животных является влияние

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ И ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМЫ

Доза, мг/кг	Показатели ЭКГ, ед. измерения					ЧСС/мин	SpO ₂	ЧДД, вдохов/мин
	RR, мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	ST, мсек			
Самцы, n=5								
2,0 + 8,0	271±22	29±2	68±7	34±3	84±7	233±14	97±1	101±8
3,0 + 10,0	302±25	37±3	68±5	37±3	103±10	202±9	97±1	91±14
3,0 + 20,0	320±21	47±1	76±3	36±1	180±11	180±5	97±2	72±14
Самки, n=5								
2,0 + 8,0	278±50	27±2	57±4	33±2	82±11	238±14	97±1	106±12
3,0 + 10,0	309±55	32±2	64±5	37±2	97±10	207±16	98±1	77±13
3,0 + 20,0	333±14	43±3	74±7	36±3	180±6	179±7	97±1	57±11

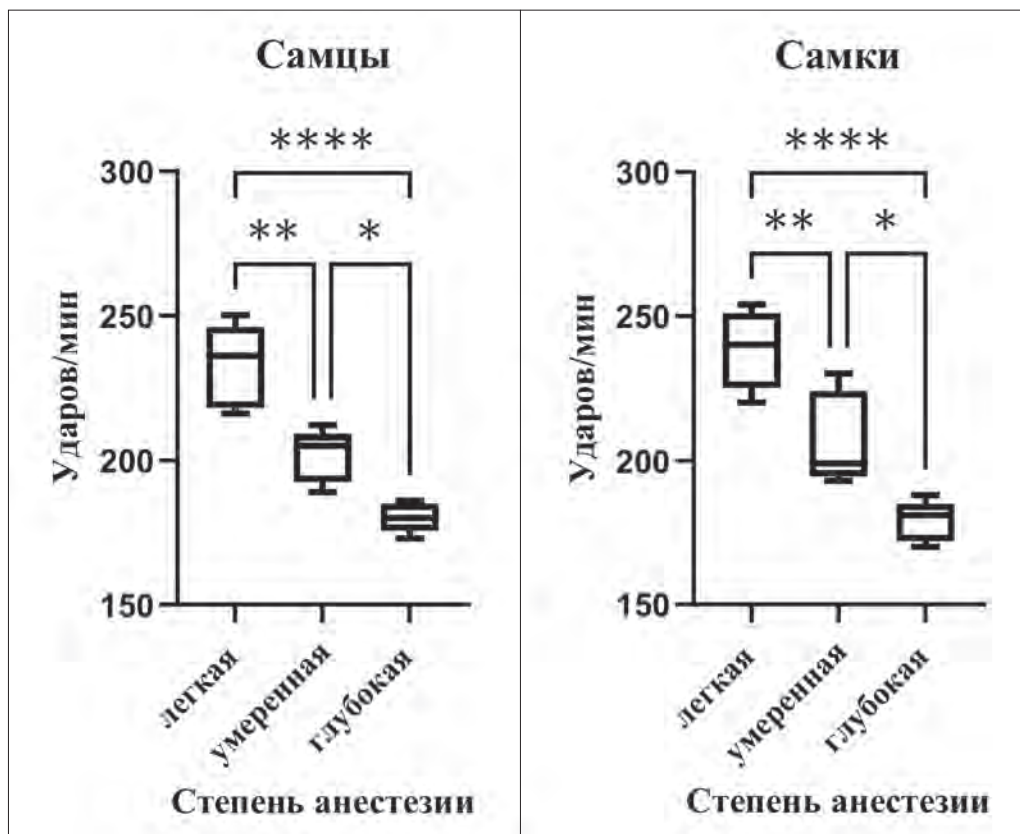
анестезии на электрофизиологические параметры сердца.

Частота сердечных сокращений обеспечивает постоянную подачу кислорода к жизненно важным органам, а также может использоваться для оценки глубины анестезии и анальгезии. В ходе данного исследования установлено выраженное дозозависимое, статистически значимое влияние исследуемой комбинации на частоту сердечных сокращений как у самцов, так и у самок морских свинок, рис. 1.

Диапазон длительности зубца Р (деполяризация предсердий) в II отведении составлял от 29 ± 2 до 47 ± 1 мс у самцов и от 27 ± 2 до 43 ± 3 мс у самок в зависимости от степени анестезии. С увеличением дозы тестируемой комбинации наблюдалось удлинение зубца Р. Этот параметр достоверно отличался между группами при $p < 0,01$ и $p < 0,0001$ у животных обоих полов. Зубец Р всегда был положительным в II отведении (рис. 2).

Удлинение интервала QT и/или «пируэтная тахикардия» (TdP) – опасная для жизни форма желудочковой тахикардии (ЖТ), является наиболее распространенной причиной снятия препарата – кандидата в лекарственные средства с разработки [15]. Фармацевтические препараты способны удлинять интервал QT посредством множества механизмов, но агенты, вызывающие TdP, обычно блокируют калиевый канал, связанный с геном (hERG), отвечающий за текущий IKr. Поэтому важно дифференцировать действие тестируемых в доклинических исследованиях препаратов от действия анестетика. Нами выявлено дозозависимое, статистически значимое удлинение интервала QT под влиянием исследуемой комбинации для анестезии, рис. 3.

В совокупности данные табл. 2 и рис. 1–3 говорят о том, что у морских свинок наблюдается выраженное дозозависимое кардиодепрессивное действие комбинации Ксила®



Примечание:
 * – $p < 0,05$;
 ** – $p < 0,01$;
 **** – $p < 0,0001$

РИС. 1. Влияние на частоту сердечных сокращений

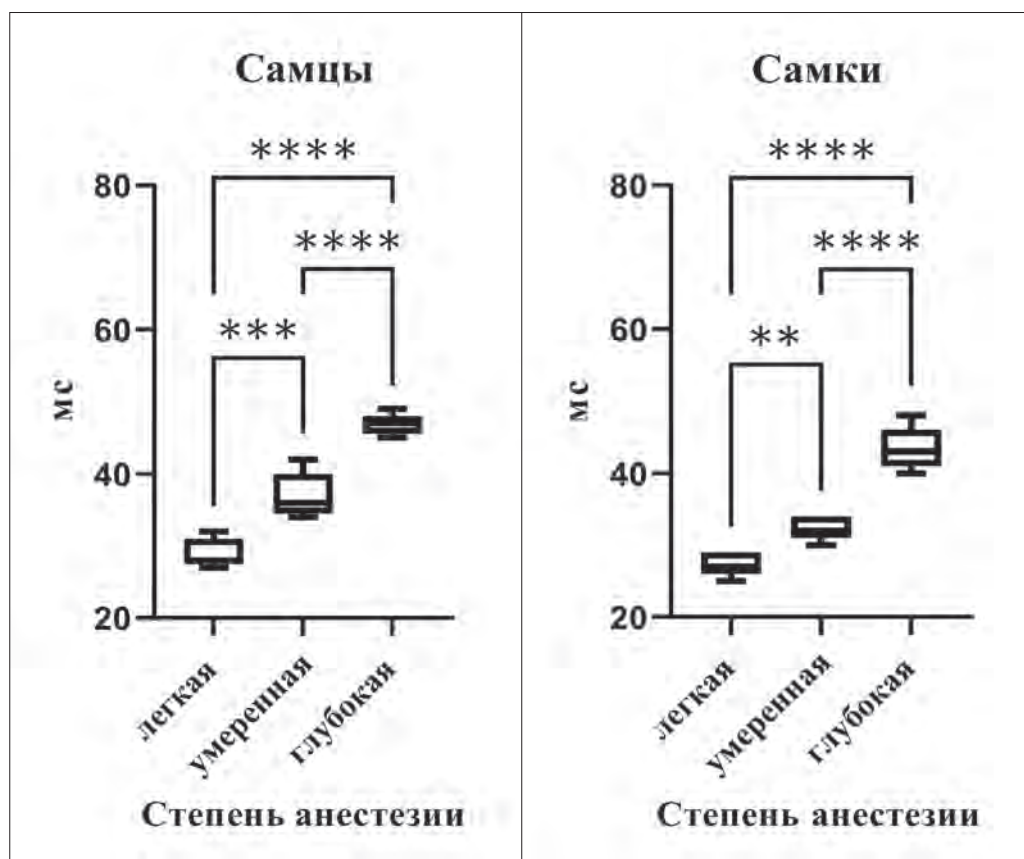


РИС. 2. Изменение зубца P при различных режимах дозирования

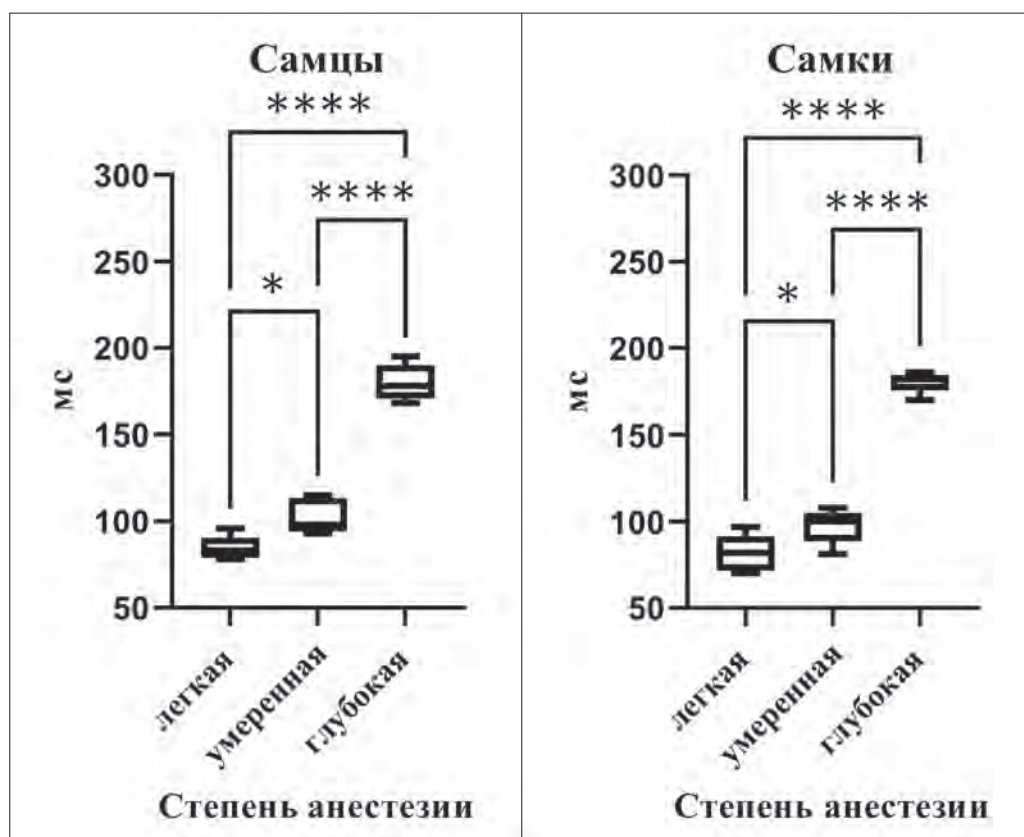


РИС. 3. Изменение зубца QT при различных режимах дозирования

и Золетил®. Данное действие может быть вызвано сочетанным влиянием Ксила® (препарат вызывает брадикардию и частичную атрио-вентрикулярную блокаду) и Золетил® (вызывает депрессию миокарда), как было ранее показано в работе Lefkov S.H. и Müssig D. [16]. Эти обстоятельства необходимо учитывать при изучении влияния кардиотропного действия исследуемых препаратов на морских свинках. Выявленные изменения в деятельности сердечной мышцы не отменяют возможности изучения кардиотропного действия лекарственных препаратов с использованием морских свинок, но позволяют учесть их и «вычитать» при оценке, например, аритмогенного эффекта.

Респираторно-депрессивные состояния – еще один фактор, требующий контроля со стороны фармакологической безопасности. Поэтому важно уметь дифференцировать влияние анестезии от действия препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

Изменения ЧДД у морских свинок при использовании различных доз Ксила® и Золетил® отражены на рис. 4.

У самок морских свинок на фоне нормальной сатурации (табл. 2) наблюдается явное дозозависимое, статистически выраженное снижение ЧДД, а у самцов – только тенденция к снижению от уровня к уровню, но между легкой и глубокой степенью анестезии отмечается статистически значимое уменьшение количества вдохов. На фоне SpO_2 , находящегося в пределах нормы, можно характеризовать данное влияние как слабое, клинически незначимое угнетение дыхания.

Полученные нами данные согласуются и укладываются в данные, полученные другими исследователями [17].

Было изучено влияние различных доз Ксила® и Золетил® на гематологические, биохимические показатели крови и систему гемостаза. Все показатели находились в пределах референсных интервалов [18], и статистически

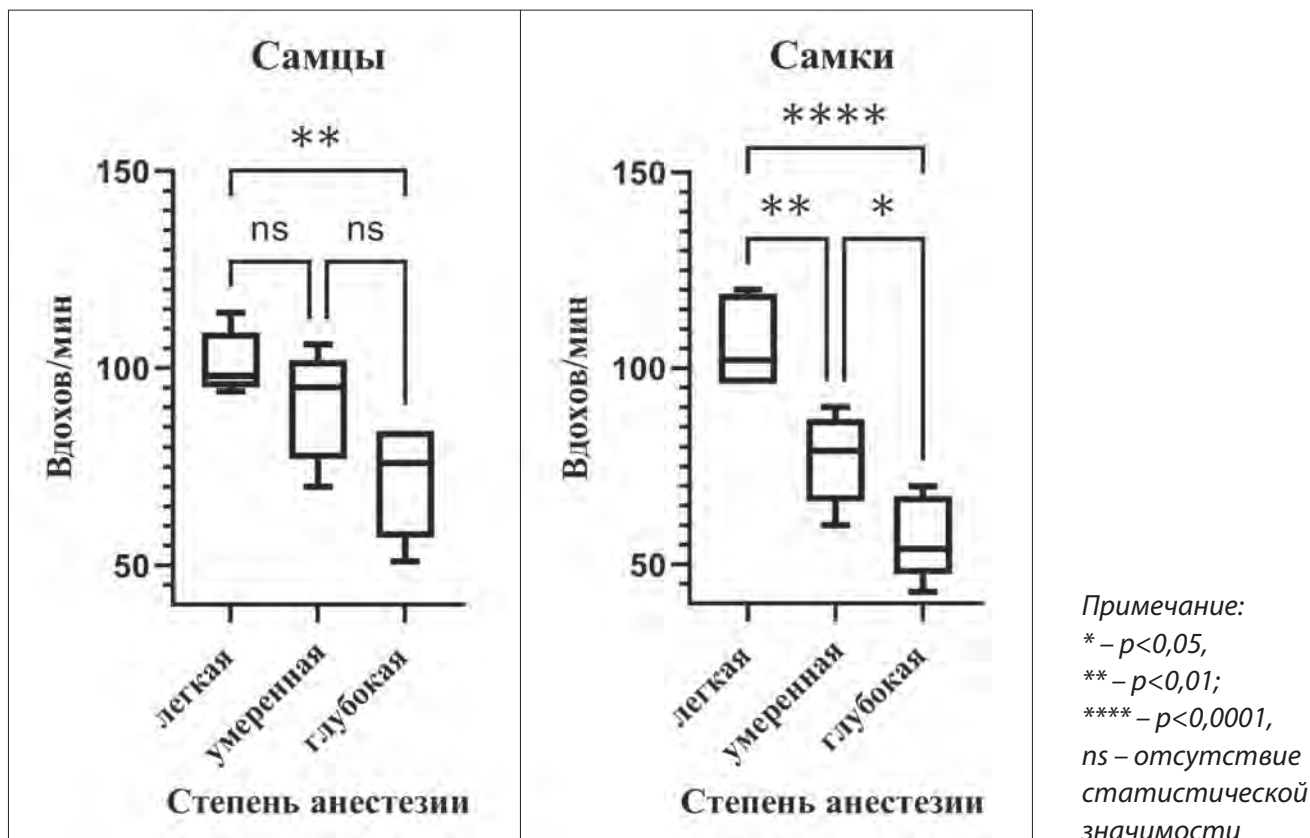


РИС. 4. Изменение ЧДД при различных режимах дозирования

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМОЙ КОМБИНАЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

Дозы, мг/кг	ALT, ед/л	AST, ед/л
Самцы, n=5		
2,0 + 8,0	51±13	77±15
3,0 + 10,0	64±16	75±8
3,0 + 20,0	235±51	157±30
Самки, n=5		
2,0 + 8,0	53±9	66±22
3,0 + 10,0	52±16	85±14
3,0 + 20,0	134±48	149±27

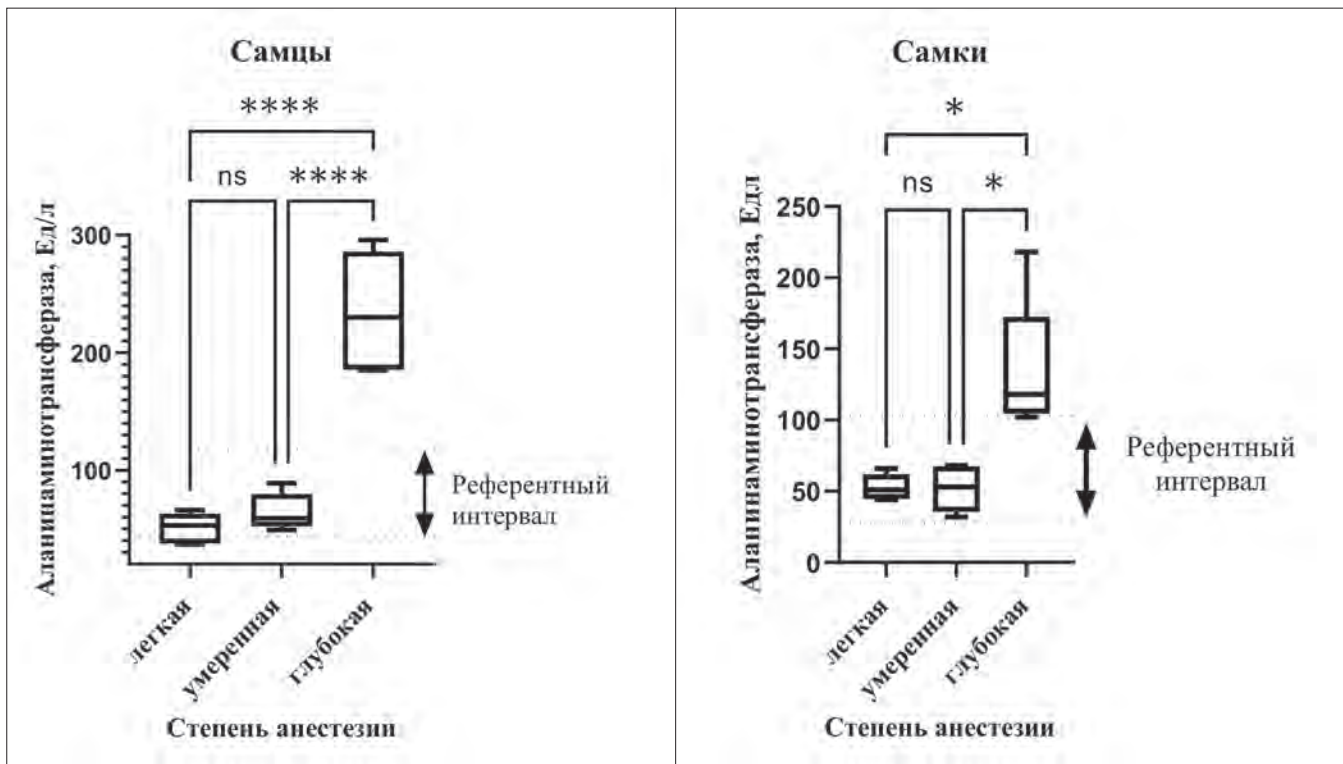
значимых изменений между группами не наблюдалось, за исключением показателей, представленных в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно увеличение активности ALT у самцов в группе с использованием

глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной в 4–5 раз. Схожая картина наблюдается и у самок: увеличение ALT в группе с использованием глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной в 2,5 раза. Наблюдается увеличение активности AST у самцов и у самок в группах с использованием глубокого уровня анестезии по отношению к легкой и умеренной более чем в 2 раза.

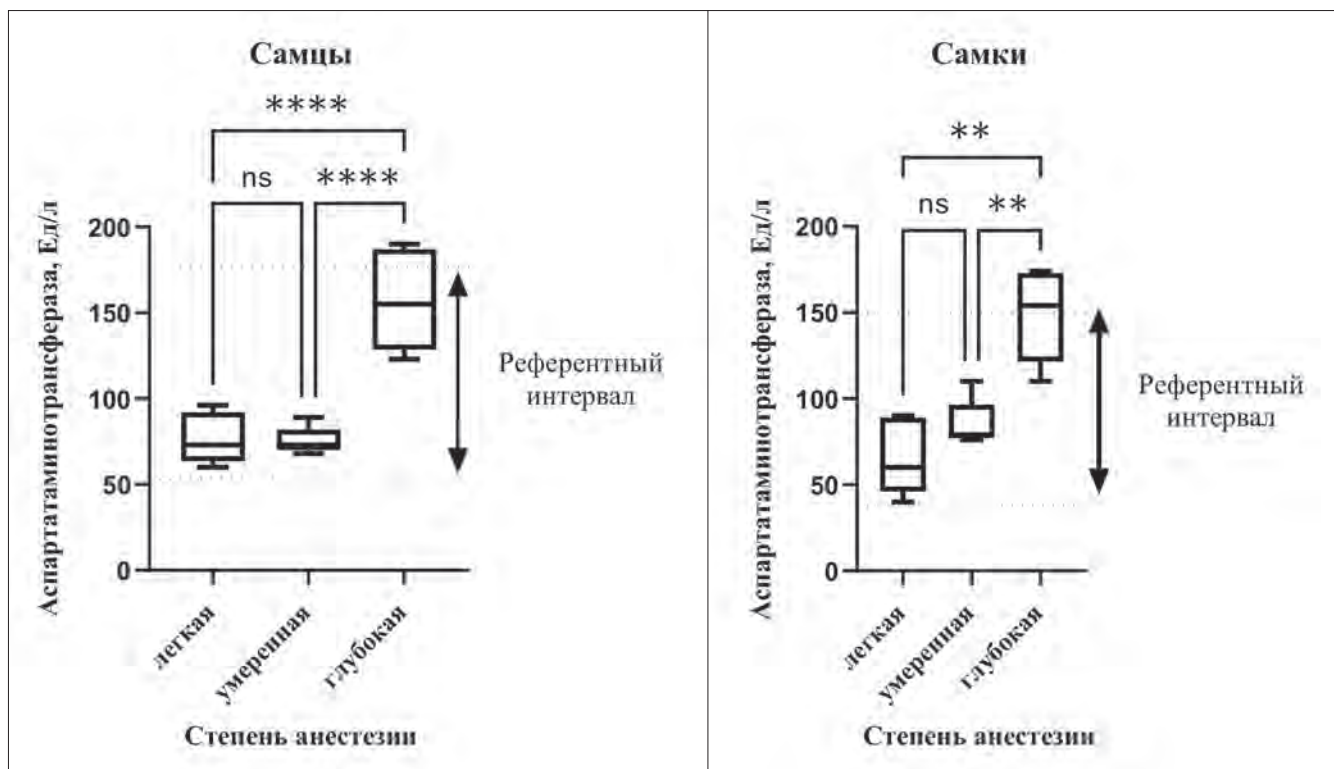
Изменения уровня ALT у морских свинок при использовании различных доз Ксила® и Золетил® представлены на рис. 5.

Как мы видим из рис. 5, в активности ALT нет статистически значимых различий между легкой и умеренной степенью анестезии как у самцов, так и самок. У животных обоих полов наблюдается статистически значимое увеличение активности ALT в группе с глубокой степенью анестезии по сравнению с группами легкой и умеренной, для самцов при $p < 0,0001$, для самок при $p < 0,05$. При использовании



Примечание: * – $p < 0,05$, **** – $p < 0,0001$, ns – отсутствие статистической значимости

РИС. 5. Изменение ALT при различных режимах дозирования



Примечание: ** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,0001$, ns – отсутствие статистической значимости

РИС. 6. Изменение AST при различных режимах дозирования

анестезии в дозах Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг (глубокая степень анестезии) отмечается превышение референтного интервала.

В активности AST наблюдается схожая с ALT картина (рис. 6).

Как мы видим из рис. 6, в активности AST нет статистически значимых различий между легкой и умеренной степенью анестезии как у самцов, так и самок. У животных обоих полов наблюдается статистически значимое увеличение уровня AST в группе глубокой степени анестезии по сравнению с группами легкой и умеренной, для самцов при $p < 0,0001$, для самок при $p < 0,01$. При использовании анестезии в дозах Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг (глубокая степень анестезии) отмечается превышение референтного интервала.

В настоящее время в литературе не описаны случаи гепатотоксического действия препаратов Ксила® и Золетил® или их комбинации у морских свинок. Предполагаем,

что увеличение активности AST и ALT, наблюдаемое через 4 часа после введения анестезии (Ксила® и Золетил®), схоже с действием кетамина и ксилазина, которые проводились на мышах ICR [19]. По мнению авторов, эти изменения могут быть обусловлены усилением перекисного окисления липидов. Кроме того, существуют данные, что использование кетамина и ксилазина может приводить к синусоидальному застою у самок мышей C57BL/6J, а также у самцов мышей BALB/c и C3H. Основным механизмом, приводящим к этим изменениям, может быть постепенное исчезновение клаудина-1 (одной из молекул адгезии), образующего плотные соединения в течение периода от 3 до 16 часов после введения препаратов; через 24 часа после анестезии клаудин-1 быстро восстанавливался. Прерывание F-актина и полимеризации цитоскелета микротрубочек являются дополнительными механизмами, возможно, опосредующими эффекты кетамина и ксилазина [20,21].

ВЫВОДЫ

Представленные данные помогут специалистам в области доклинических и биомедицинских исследований дифференцировать фоновое влияние анестезии ксилазином, тилетамин и золазепамом на организм морских свинок от действий препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

Ксилазин, тилетамин и золазепам представляют собой комбинацию сильнодействующих сердечно-сосудистых депрессантов, при использовании которых наблюдается незначительное угнетение дыхательной функции.

Не наблюдается клинически и статистически значимого влияния различных доз ксилазина и тилетамина, золазепам на гематологические и большинство биохимических показателей крови, а также систему гемостаза. Наблюдается статистически значимое влияние тилетамина и золазепам в дозе 20 мг/кг на уровень ALT и AST, что может свидетельствовать о гепатотоксичности препарата в данной дозе.

Было установлено, что для достижения легкой степени анестезии возможно использовать дозы Ксила® 2 мг/кг и Золетил® 8 мг/кг; для умеренной степени анестезии – дозы Ксила® 3 мг/кг и Золетил® 10 мг/кг; для глубокой степени анестезии – Ксила® 3 мг/кг + Золетил® 20 мг/кг. Данные дозы могут быть рекомендованы без ограничений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макарова М.Н. Определение степени тяжести процедур / М.Н. Макарова, М.А. Ковалева // *Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», 2022. – С. 174–240. DOI 10.57034/978-5-6048955-0-4-s8. – EDN UJVEMJ.*
2. Green C.J. Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals // *Laboratory Animals*. 1975. Vol. 9. № 3. P. 161–178.
3. Ueno Y., Higashiyama M., Haque T. et al. Motor representation of rhythmic jaw movements in the amygdala of guinea pigs // *Archives of Oral Biology*. 2022. Vol. 135. P. 105362. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105362.
4. Williams W.R., Johnston M.S., Higgins S. et al. Blood profiles in unanesthetized and anesthetized guinea pigs (*Cavia porcellus*) // *Lab. animal*. 2016. Vol. 45. № 1. P. 35–41. DOI: 10.1038/labana.911.
5. Kuo W.C., Ko J., Collins, B. R. et al. Evaluation of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine-butorphanol and medetomidine-butorphanol-ketamine in guinea pigs // *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2001. Vol. 28. № 2. P. 107–108. DOI: 10.1046/j.1467-2987.2001.temp.doc.x-i18.
6. Morgan D.R., Scobie S., Arthur D.G. Evaluation of Zoletil and other injectable anaesthetics for field sedation of brushtail possums (*Trichosurus vulpecula*) // *Animal Welfare*. 2012. Vol. 21. № 4. P. 457–462.
7. Karasu A., Altug N., Aslan L. et al. Evaluation of the anesthetic effects of xylazine-ketamine, xylazine-tiletamine-zolazepam and tiletamine-zolazepam using clinical and laboratory parameters in rabbits // *Medycyna Weterynaryjna*. 2018. Vol. 74. №10. P. 646–652. DOI: 10.21521/mw.6119.
8. Gaertner D.J., Hallman T.M., Hankenson F.C. et al. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents // *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2008. P. 239–297. DOI: 10.1016/B978-012373898-1.50014-0.
9. Klaebel J.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Efficacy of fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease in guinea pigs // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022. Vol. 130. № 3. P. 385–393.
10. Svorc P., Bacova I., Svorc Jr.P. et al. Zoletil anaesthesia in chronobiological studies // *Biological*

- Rhythm Research. 2016. Vol. 47. № 1. P. 103–110. DOI: 10.1080/09291016.2015.1084157.
11. Astashov M.E., Serov D.A., Tankanag A.V. Anesthesia effects on the low frequency blood flow oscillations in mouse skin // *Skin Research and Technology*. 2019. Vol. 25. № 1. P. 40–46.
 12. Amelchenko E.M., Bezriadnov D.V., Chekhov O.A. et al. Cognitive flexibility is selectively impaired by radiation and is associated with differential recruitment of adult-born neurons // *Journal of Neuroscience*. 2023. Vol. 43. №34. P. 6061–6083. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0161-22.2023.
 13. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: Доклинические исследования. – Справочник / Т.В. Абрашова, Я.А. Гуцин, М.А. Ковалева [и др.]. – Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2013. – 116 с. – ISBN 978-5-98709-619-2. – EDN PTSRUO.
 14. Isobe T., Honda M., Komatsu R. et al. Conduction and contraction properties of human iPS cell-derived cardiomyocytes: analysis by motion field imaging compared with the guinea-pig isolated heart model // *The Journal of toxicological sciences*. 2018. Vol. 43. № 8. P. 493–506. DOI: 10.2131/jts.43.493.
 15. Spevak C., Hamsher C., Brown C.Q. et al. The Clinical Significance of QT Interval Prolongation in Anesthesia and Pain Management: What You Should and Should Not Worry About // *Pain Medicine*. 2012. Vol. 13. № 8. P. 1072–1080. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01406.x.
 16. Lefkov S.H., Müssig D. Tiletamine-zolazepam and xylazine is a potent cardiodepressive combination: A case report // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*. 2007. Vol. 46. № 6. P. 63–64.
 17. Макарова М.Н., Шубин Д.В., Макаров В.Г. Частота дыхательных движений в доклинических исследованиях // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 3. С. 3.
 18. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 7: морские свинки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022; 3. DOI: 10.57034/2618723x-2022-03-01.
 19. Thompson J.S., Brown S.A., Khurdayan V. et al. Early effects of tribromoethanol, ketamine/xylazine, pentobarbital, and isoflurane anesthesia on hepatic and lymphoid tissue in ICR mice // *Comparative medicine*. 2002. Vol. 52. №1. P. 63–67.
 20. Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Nitric oxide induced by ketamine/xylazine anesthesia maintains hepatic blood flow during hypothermia // *Nitric Oxide*. 2006. Vol. 15. №1. P. 64–69. DOI: 10.1016/j.niox.2005.11.002.
 21. Chen F.H., Yu C.F., Yang C.L. et al. Multimodal imaging reveals transient liver metabolic disturbance and sinusoidal circulation obstruction after a single administration of ketamine/xylazine mixture // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. №1. P. 3657. DOI: 10.1038/s41598-020-60347-1.

THE EFFECT OF THE COMBINATION OF XYLA AND ZOLETIL UPON REACHING DIFFERENT DEPTHS OF ANESTHESIA ON SOME INDICATORS IN GUINEA PIGS

D.Yu. Akimov^{1,2}, M.N. Makarova¹, M.A. Akimova¹, T.G. Barmina¹, P.D. Shabanov²

¹ RMC "HOME OF PHARMACY" JSC, the Leningrad Region, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", Saint-Petersburg, Russia

As a result of this work, the selection of doses for mild, moderate and deep anesthesia of male and female guinea pigs was carried out. To achieve a mild degree of anesthesia, the most optimal dose of Xyla® 2 mg/kg and Zoletil® 8 mg/kg was established; for a moderate degree – Xyla® 3 mg/kg and Zoletil® 10 mg/kg; for a deep degree – Xyla® 3 mg/kg + Zoletil® 20 mg/kg.

The effect of the selected drug concentrations on the physiological parameters of guinea pigs, including blood oxygen saturation, respiratory rate and heart rate, as well as ECG parameters, was studied. Additionally, the effect of the tested object in different doses on the general clinical analysis of animal blood, their biochemical profile and hemostasis was determined.

Keywords: xyla, zoletil, anesthesia, guinea pigs

УДК 615.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.38.56.009>

ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО

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

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

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения володушки золотистой травы экстракта сухого. Проведено изучение влияния этого экстракта на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием индометациновой модели, а также в условиях модели субхронической бутадионовой язвы желудка у крыс. Установлено гастропротективное действие экстракта володушки в условиях индометациновой и бутадионовой язвы. Володушки золотистой травы экстракт сухой является перспективным объектом для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, лекарственные препараты растительного происхождения, володушки золотистой травы экстракт сухой, острая экспериментальная язва желудка у крыс, субхроническая язва желудка у крыс

Язвенная болезнь по распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности

занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта [1–6]. Основной причиной данного заболевания сегодня признается нарушение баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и агрессивными факторами желудочного сока [3,8–10]. К защитным факторам оболочки желудка относят слизисто-бикарбонатный барьер, дуоденальный тормозной механизм, регионарный кровоток, восстановительную активность поверхностного эпителия [7–11].

Из факторов агрессии ведущее место отводится ацидопептическому фактору [5,8]. Важным фактором агрессии является активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул. Поэтому существует необходимость включения в комплексную терапию язвенной болезни антиоксидантов. Из этой группы наибольшее внимание привлекают препараты растительного происхождения, содержащие естественные антиоксиданты [12]. Лекарственные растительные средства имеют широкий спектр профилактического и лечеб-

ного действия, отличаются низкой токсичностью, физиологичностью действия, способностью быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы и способствовать восстановлению функций желудочно-кишечного тракта. Несмотря на увеличивающийся сектор рынка растительных средств, номенклатура лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения таких сложных патологий, как язвенная болезнь, ограничена [13].

Анализ литературных данных дает возможность рассматривать род *Vupleurum* как ценное сырье для разработки препаратов при заболеваниях органов пищеварения. Проведенный сравнительный анализ растений рода Володушка (*Vupleurum*), произрастающих на территории России, с целью поиска наиболее перспективного вида для разработки фитопрепарата при заболеваниях органов пищеварения показал, что целесообразно рассмотреть володушку золотистую (длиннолистную) – *Vupleurum aureum* (Fisch.) *seu longifolium* L.

Володушка золотистая (длиннолистная) – *Vupleurum aureum* (Fisch.) *seu longifolium* L., сем. *Ariaceae* – Сельдерейные – многолетнее травянистое растение [14]. На сегодняшний день имеются достаточные запасы сырья в дикой природе. Заготовка не является трудоемкой и дорогостоящей, т. к. растение произрастает преимущественно в равнинных регионах. Проводились работы по разработке методов культивирования володушки золотистой на территории Республики Башкортостан, которые показали, что володушка золотистая технологично вводится в культуру [15]. Также имеются работы по изучению химического состава и фармакологической активности этого растения [16].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан способ получения володушки золотистой травы экстракта сухого. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные

вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин не менее 7%. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную противоязвенную активность полученного экстракта.

Цель исследования – изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях экспериментальных язв для разработки на его основе лекарственного препарата растительного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармакологические исследования выполняли согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) и в соответствии с федеральными законами от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Данное исследование проведено согласно плану научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2022-0010).

Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Мышей и крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе, животные перед экспериментальными исследованиями находились на карантине 14 дней. Конкретные процедуры с использованием

животных были утверждены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Проведено изучение влияния володушки золотистой травы экстракта сухого на состояние слизистой оболочки желудка у крыс в условиях острых экспериментальных язв с использованием индометациновой модели [17]. Исследование было выполнено на 40 нелинейных белых крысах-самцах массой тела 180–200 г, которые были разделены на четыре группы по 10 особей. Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении крысам. Экстракт растворяли в воде очищенной и вводили его в течение трех дней в дозах 10 мг/кг (1-я опытная группа) и 100 мг/кг (2-я опытная группа). В качестве препарата сравнения крысам вводили плантаглюцид в дозе 250 мг/кг (3-я опытная группа). Плантаглюцид растворяли в воде очищенной и вводили также в течение трех дней. Контрольные животные получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Объекты исследования вводили крысам при помощи зонда в утренние часы, за 1 час до кормления.

Для воспроизведения патологического состояния слизистой оболочки желудка использовали однократное введение крысам индометацина в дозе 30 мг/кг, суспендированного в 1% крахмальном геле, с последующим выводом крыс из эксперимента с помощью эвтаназии в CO₂-камере через 24 часа после введения данного ульцерогена. После эвтаназии крыс в CO₂-камере желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали, разрезали и промывали в физиологическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение ×8, с миллиметровой шкалой) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса (ИП):

$$\text{ИП} = A \times B / 100,$$

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

Затем вычисляли терапевтический эффект (ТЭ) по формуле:

$$\text{ТЭ} = \text{ИП контроль} / \text{ИП опыт},$$

где ИП контроль – индекс Паулса в контрольной группе животных, а ИП опыт – индекс Паулса в опытной группе животных.

При ТЭ = 2 и более считается, что исследуемые вещества оказывают гастропротективное действие [17].

Противоязвенную активность володушки золотистой травы экстракта сухого изучали также в условиях модели субхронической бутадионовой язвы желудка у крыс [1,17]. Исследование было выполнено на 96 нелинейных белых крысах-самцах массой 180–200 г, которые были разделены на четыре группы по 24 особи. Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении крысам. Исследуемый экстракт растворяли в воде очищенной и вводили его в течение трех дней в дозах 10 мг/кг (1-я группа) и 100 мг/кг (2-я группа). В качестве препарата сравнения использовали плантаглюцид в изоэффективной дозе 250 мг/кг. Его растворяли в воде очищенной и вводили в течение 3 дней животным (3-я опытная группа). Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. С четвертого дня опытным крысам вводили в желудок экстракт и плантаглюцид в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквивалентное количество воды очищенной в аналогичном режиме.

Эвтаназию животных опытных и контрольных групп проводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки с начала опытов в CO₂-камере. После эвтаназии крыс желудок и двенадцатиперстную кишку извлекали, разрезали и промывали в физио-

логическом растворе. Затем при помощи микроскопа бинокулярного стереоскопического МБС-10 (увеличение $\times 8$, с миллиметровой шкалой) производили подсчет количества и площади язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вычисляли индекс Паулса и терапевтический эффект.

Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (TIBCO Software Inc, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения гастропротективной активности экстракта володушки на индометациновой модели поражения слизистой желудка приведены в табл. 1.

Изучение гастропротективной активности экстракта володушки на индометациновой модели поражения слизистой желудка показало, что экстракт защищает слизистую желудка от поражающего фактора индометацина. При введении экстракта володушки золотистой в дозе 10 мг/кг проявляется гастропротективный эффект: уменьшение площади язвенной поверхности на 89%, ТЭ = 9,1. На фоне введения экстракта в дозе 100 мг/кг язвы обнаруживали лишь у 67% животных, установлено уменьшение площади язвенной поверхности желудка крыс на 96%, ТЭ = 24,5. При введении препарата сравнения плантаглюцида в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращается на 49%.

Проведено изучение влияния экстракта на течение бутадионовой язвы желудка у крыс. Как видно из данных табл. 2, введение экстракта уменьшает площадь язвенных дефектов, установленный эффект наиболее выражен на 14-е и 21-е сутки наблюдений. Референтный препарат также уменьшает площадь язвенных дефектов слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту.

Выраженное противоязвенное действие экстракта на поздних сроках течения патоло-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА ($M \pm M$)

Группа животных, n=10	Крысы с язвами, %	Средняя площадь язвенной поверхности	ИП, отклонение %	ТЭ
Контрольная	100	12,26 \pm 2,57	12,3	–
1-я опытная, экстракт володушки 10 мг/кг	100	1,35 \pm 0,27*	1,4 89%	9,1
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	67	0,76 \pm 0,30*	0,5 96%	24,5
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	100	6,11 \pm 0,13*	6,1 49%	2,0

Примечание: здесь и далее * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ БУТАДИОНОВЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА У КРЫС, М±М

Группа животных n=24	Площадь язвенных дефектов (мм ²), 7-е сутки	Площадь язвенных дефектов (мм ²), 14-е сутки	Площадь язвенных дефектов (мм ²), 21-е сутки
Контрольная	83,9±1,10	69,5±2,20	51,8±1,55
1-я опытная экстракт володушки 10 мг/кг	72,4±1,14*	47,9±1,21*	20,7±0,30*
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	65,9±0,42*	46,6±1,10*	14,1±0,22*
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	70,4±1,51*	51,0±0,17*	25,4±0,46*

гического процесса, очевидно, обусловлено ускоренной регенерацией клеток эпителия слизистой.

На 21-е сутки введения экстракта володушки золотистой в дозе 10 мг/кг проявляется выраженный гастропротективный эффект: уменьшение площади язвенной поверхности на 60%, ТЭ = 3,1 по сравнению с контролем.

При введении экстракта в дозе 100 мг/кг происходит уменьшение площади язвенной поверхности на 70%, ТЭ = 7,4. При введении препарата сравнения плантаглюцида в дозе 250 мг/кг площадь язвенных дефектов сокращается на 51%, ТЭ = 2,0 (по сравнению с контролем). Володушки золотистой травы экстракт сухой оказывает достоверно выраженное

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ НА ТЕЧЕНИЕ БУТАДИОНОВОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У БЕЛЫХ КРЫС НА 21-Е СУТКИ ОПЫТА, М±М

Группа животных, n=24	Кол-во крыс с язвами, %	Площадь язвенных дефектов (мм ²), 21-е сутки	Индекс Паулса, отклонение в %	ТЭ
Контрольная	100	51,8±1,55	51,8 -	-
1-я опытная, экстракт володушки 10 мг/кг	80	20,7±0,30*	16,56 60%	3,1
2-я опытная, экстракт володушки 100 мг/кг	50	14,1±0,22*	7 70%	7,4
3-я опытная, плантаглюцид 250 мг/кг	78	25,4±0,46*	20 51%	2,0

гастропротективное действие в условиях экспериментальной бутадионовой язвы.

Введение животным экстракта володушки препарата характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением ТЭ, основных критериев оценки противоязвенной активности лекарственных препаратов. Сумма биологически активных веществ, находящихся в экстракте, способствует ускорению заживления язвенных дефектов, благодаря его влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии [12].

Таким образом, володушки золотистой травы экстракт сухой проявляет достоверно выраженную противоязвенную активность в условиях экспериментальных язв слизистой желудка у крыс.

Выявленное гастропротективное действие володушки золотистой травы экстракта сухого обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности кумаринов, флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, обладающих антиоксидантной, противовоспалительной активностью [19].

Известно, что фенольные соединения улучшают микроциркуляцию тканей, тем самым повышают метаболическую активность клеток покровно-эпителиального пласта, их способность противостоять различным факторам ulcerogenesis, ограничивать развитие воспалительной реакции и ускорять заживление эрозивно-язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка [19].

ВЫВОДЫ

Володушки золотистой травы экстракт сухой оказывает гастропротективное влияние при экспериментальных повреждениях желудка. Гастропротективное действие экстракта установлено в условиях экспериментальной острой индометациновой и экспериментальной субхронической бутадионовой язвы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багинская А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. – М.: Русский врач, 2017. – 96 с.
2. Калюжная О.А. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с язвенной болезнью желудка / О.А. Калюжная, Р.Р. Тухватшин // Инновационная наука. – 2016. – №7–8. – С. 118–120.
3. Яковенко Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии / Э.П. Яковенко // Лекции для практикующих врачей. – М.: Русский врач, 2012. – С. 253–264.
4. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики – [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2023.
5. Маев И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 967 с.
6. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
7. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26(6). – С. 40–54.
8. Akanksha P. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer / P. Akanksha, S. Nikita, W. Pranay, et al. // Research journal of pharmacology and pharmacodynamics. – 2019. – Vol. 11, №4. – P. 165–170.
9. Yandrapu H. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an Overview / H. Yandrapu,

- J. Sarosiek // Current Gastroenterology Reports. – 2015. – Vol. 17, №24. – P. 23–34.*
10. Скворцов В.В. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.В. Скворцов, О.В. Фатеева, Е.М. Скворцова // Медицинский совет. – 2019. – №3. – С. 125–129.
 11. Новиков В.Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика / В.Е. Новиков, О.Н. Крюкова, А.В. Крюкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, №5. – С. 69–72.
 12. Шахмарданова С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №3. – С. 4–15.
 13. Джавахян М.А. От лекарственного растения к препарату (володушка золотистая – *Bupleurum Aurei Fisch.*) / Джавахян М.А., Семкина О.А., Даргаева Т.Д., Дул В.Н., Бортникова В.В., Лупанова И.А., Стрелкова Л.Б., Канунникова Ю.С., Сидельников Н.И. – Москва, 2018. – 186 с.
 14. Абрамчук А.В. Лекарственные растения Урала / А.В. Абрамчук, Г.Г. Карташева. – Екатеринбург, 2010. – 510 с.
 15. Мингажаева А.М. Растения рода *Bupleurum*: рекомендации по введению в культуру / А.М. Мингажаева, Р.М. Баширова, Ю.И. Усманов // Издание Башк. ун-та. – 2002. – 28 с.
 16. Джавахян М.А. Изучение аминокислотного состава травы володушки золотистой (*Herba Bupleuri Aurei*) и сухого экстракта / Джавахян М.А., Канунникова Ю.С., Родичева Е.В., Малышева Н.А., Крутов П.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №9. – С. 30–34.
 17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 18. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
 19. Hussain M.I. Natural product coumarins: biological and pharmacological perspectives / I.M. Hussain, Q.A. Syed, M.N. K. Khattak, et al. // *Biologia*. – 2019. – Vol. 74. – P. 863–888.

GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF BUPLEURUM AUREUM GRASS DRY EXTRACT

E.N. Kurmanova, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva, A.A. Markaryan

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

The VILAR State Medical University has developed a method for obtaining Bupleurum Aureum grass dry extract. The effect of this extract on the condition of the gastric mucosa in rats was studied under conditions of acute experimental ulcers using an indomethacin model, as well as under conditions of a model of subchronic butadione gastric ulcer in rats. The gastroprotective effect of volodushka extract in the conditions of indomethacin and butadione ulcers has been established. Bupleurum Aureum grass extract dry is a promising object for further in-depth pharmacological study.

Keywords: gastric ulcer, herbal medicines, Bupleurum Aureum grass dry extract, acute experimental gastric ulcer in rats, subchronic gastric ulcer in rats

УДК 615.038

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.72.72.010>

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ И АПРОБАЦИИ МЕТОДИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗАНЯТИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ БИЛИНГВАЛЬНЫХ СТУДЕНТОВ

Е.Н. Зайцева, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, ORSID ID 0000-0001-5689-2077, e.n.zaitceva@samsmu.ru

Т.Ю. Савирова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, ORSID ID 0009-0006-8823-7214

И.И. Мунина, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, ORSID ID 0000-0002-9766-5054

О.В. Шарова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, ORSID ID 0000-0002-5346-1842

В настоящем исследовании проанализированы особенности обучения англоязычных студентов дисциплине фармакологии на кафедре фармакологии имени А.А. Лебедева СамГМУ. Подробно описаны различные методики и техники обучения предмету фармакологии с учетом языковых барьеров, с использованием существующих билингвальных программ, видоизмененных и адаптированных для эффективного обучения предмету на кафедре. Навыки выписывания рецептов удалось сформировать у большинства обучающихся, регулярно посещавших занятия и выполнявших внеаудиторную самостоятельную работу. В процессе обучения билингвальных студентов возникали сложности с уровнем владения ими английским языком. Поэтому преподаватели активно использовали один из приемов скаффолдинга: процессуальное совершенствование – активация имеющихся знаний, персонализация знаний, при этом применялись и рутинные задания для стимуляции процесса обучения. Промежуточная

аттестация показала высокую эффективность используемых методик, применяемых для получения знаний и навыков по фармакологии иностранными студентами. Дана оценка эффективности использования применяемых в процессе обучения образовательных технологий для разработки мероприятий по улучшению качества образования. Билингвальное обучение, как показывают результаты анализа промежуточной аттестации иностранных студентов на кафедре фармакологии имени А.А. Лебедева, способствует развитию навыков и умений качественного изучения дисциплины для получения квалификационных азов в приобретении медицинского образования, формирует и развивает коммуникативную компетентность учащихся, межкультурную компетентность и культуру межкультурного общения.

Ключевые слова: английский язык, билингвизм, программы для билингвального обучения, типология билингвального образования

В условиях интенсивного развития современных медицинских технологий, внедрения новых методик создания лекарственных препаратов, совершенствования стандартов оказания медицинской помощи населению изменяются требования к подготовке студентов медицинских вузов. Кафедра фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, являясь одной из старейших кафедр СамГМУ, осуществляет подготовку студентов шести основных специальностей с учетом профиля их будущей профессиональной деятельности: Института клинической медицины (31.05.01 – лечебное дело), Института профилактической медицины (32.05.01 – медико-профилактическое дело), Института педиатрии (31.05.02 – педиатрия), Института стоматологии (31.05.03 – стоматология), Института фармации (33.05.01 – фармация), Института социально-гуманитарного и цифрового развития медицины (30.05.03 – медицинская кибернетика). В процессе освоения дисциплины студенты клинических специальностей знакомятся с методическими разработками, в которых рассматриваются основы рациональной фармакотерапии и особенности применения лекарственных препаратов различных групп в педиатрии, стоматологии.

Студенты специальности «фармация» осваивают компетенции, необходимые для успешной сдачи не только курсового экзамена, но и прохождения итоговой государственной аттестации. С 2016 года кафедра фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева успешно осуществляет подготовку выпускников-провизоров для прохождения первичной аккредитации по станции «фармацевтическое консультирование потребителей».

На протяжении длительного времени на кафедре обучаются иностранные студенты отдела международного сотрудничества и образования Управления международных отношений СамГМУ, осваивающие фармакологию на русском языке. В 2021–2022 учебном

году на кафедре начало формироваться новое направление методической работы по подготовке образовательного процесса для студентов-билингвов. В 2022–2023 учебном году сотрудники кафедры приступили к обучению студентов по билингвальным программам. Особенностью билингвальных программ является владение иностранным языком (английским), так как подобные программы используют его как средство обучения. Это означает, что глубокое освоение дисциплины происходит на дополнительном языке, отличном от родного как для студентов, так и для преподавателей.

Реализуя билингвальные образовательные программы, кафедра фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева встраивается в систему интернационализации медицинского образования, осуществляемую СамГМУ. К основным принципам интернационализации образования относятся: работа с международными экспертами, развитие международных компетенций, формирование институционального партнерства, включение в международную сетевую форму образования, участие в международных рейтингах, развитие международных образовательных проектов и исследовательских программ, проведение международной аккредитации, сертификация качества образования на основе мировых стандартов, а также разработка инновационных форм и методов обучения [1]. В связи с этим методические разработки по дисциплинам должны быть информативными и обеспечивать эффективное освоение компетенций по изучаемому предмету.

Цель исследования: проанализировать особенности организации обучения иностранных студентов-билингвов на кафедре фармакологии, оценить эффективность использования применяемых в процессе обучения образовательных технологий для разработки мероприятий по улучшению качества образования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках подготовки общеобразовательной программы были разработаны и утверждены рабочая программа дисциплины «фармакология», учебно-методический комплекс и фонд оценочных средств для студентов, обучающихся по билингвальной программе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе изучения фармакологии студенты осваивают практические навыки по выписыванию рецептов, используя справочную литературу по различным группам препаратов под контролем преподавателя, при этом активно применяется техника скаффолдинга (scaffolding в переводе с англ. означает «строительные леса») [12]. При формировании рецептурных заданий для студентов билингвальной программы у преподавателей кафедры не было уверенности в умении студентов работать со справочной литературой, поэтому была актуальна техника вербального совершенствования. В связи с этим структура рецептурных заданий была изменена. При изучении вопросов частной фармакологии студентам была предоставлена информация о лекарственных препаратах, формах выпуска, путях

введения, режиме дозирования. Используя данную информацию, студент после проведения определенных расчетов должен был выписать рецепт (рис. 1).

Навыки выписывания рецептов студентами удалось сформировать к концу учебного года у большинства обучающихся, регулярно посещавших занятия и выполнявших внеаудиторные задания по самостоятельной работе. В то же время студенты, переведенные в течение учебного года из других вузов, испытывали сложности с формированием этих практических навыков.

Фармакология является дисциплиной, для успешного изучения которой требуется хороший уровень подготовки по анатомии, физиологии, биохимии, латинскому языку. Но в процессе обучения билингвальных студентов возникли сложности с различным уровнем владения студентами английским языком. В связи с этим большое внимание уделялось внеаудиторной самостоятельной работе студентов. Одним из методических приемов, позволяющих усвоить информацию, является работа с научным текстом. Поэтому преподаватели активно использовали один из приемов скаффолдинга: процессуальное совершенствование – активация имеющихся знаний, персонализация знаний, при этом широко были использованы рутинные задания

Write out prescriptions for the following medications and specify the pharmacological group:

1. **Euphylline** (Euphylline, i). Release form: 2,4% solution in ampoules of 5 ml and 10 ml. Single dose – 120 mg. Inject intravenously slowly 1 time per day, previously dilute in 10 ml of sterile isotonic sodium chloride solution.
2. **Heparin** (Heparin, i). Release form: the drug is in vials of 5 ml. Each 1 ml contains 5000 IU. Single dose 25000 IU. Daily dose – 25000 IU. Inject intravenously drip. As a solvent, use 500 ml of 5% glucose solution.
3. **Etimizole** (Aethimizolum, i). Release form: 1,5% solution in ampoules of 1 ml and 3 ml. Single dose 0,6 mg/kg. The patient's weight is 50 kg. Inject intramuscularly 2 times a day.
4. Tablets «**Calcium – D3 – Nycomed**» («Calcium – D3 – Nycomed»). Assign 2 tablets 1 time per day. Each tablet contains 1250 mg of calcium carbonate and 200 IU of cholecalciferol. The package contains 100 tablets.

РИС. 1. Пример рецептурного задания для студентов на английском языке

для стимуляции процесса обучения. Согласно исследованиям ряда авторов, использование структурно-тематической модели текста, упрощенных заданий основывается на методическом принципе одновременной ориентации на коммуникативную направленность научного медицинского текста, его функциональную ориентацию, на жанровую структуру, жанрово-параметрическую шкалу. Использование

Answer test questions by selecting 1 or more answers:

1. For what purpose atropine is prescribed for premedication before surgery:
 - A) suppression of salivary and tracheobronchial glands secretion
 - B) increasing the effect of anesthesia
 - C) relaxation of skeletal muscles
 - D) prevention of negative reflexes on the heart
 - E) everything is true
 - F) everything is true except B)
2. Distribute curare-like products into groups:
 - A) antidepolarising drugs
 - B) depolarising drugs
 - C) mixed-acting drugs
 - 1) Tubocurarin
 - 2) Dioxonium
 - 3) Pancuronium
 - 4) Dithylinum
 - 5) Vecuronic
3. Specify the mechanism of action of tubocurarin (a) and Dithylinum (b):
 - 1) Impaired synthesis of acetylcholine at the ends of somatic nerves
 - 2) Increased activity of acetylcholinesterase
 - 3) Blockade of H-choline receptors of skeletal muscles and elimination of the depolarising effect of acetylcholine
 - 4) Excitation of H-choline receptors and persistent depolarisation of the postsynaptic membrane
 - 5) Reduction of activating downward effects of reticular formation on spinal cord neurons

РИС. 2. Пример тестового задания для студентов на английском языке

данной модели способствует различному воплощению в языковых и речевых ситуациях.

В основе лежит тематическая концепция обучения, которая представляет собой единство темы и структурного блока текста как двух неразрывно связанных элементов в текстологии. Структурный блок выступает формой, а основными принципами, используемыми для построения последовательной схемы обучения, являются: этапность, преемственность, рациональное дозирование [2–4,12].

Внеаудиторная самостоятельная работа студентов базировалась на инструктивном совершенствовании: работе с учебником, материалами лекций и презентаций по теме занятия. Изложение материала в презентациях основывалось на методах психолингвистического анализа текста – методах анализа межфразовой связи (МФС), структурно-смысловой организации (ССО), логической организации (ЛО) высказывания. Эти методы описаны в работах отечественных и зарубежных исследователей [5–7]. Материал в презентациях для подготовки к практическим занятиям систематизировал информированность студентов о классификациях изучаемых групп препаратов, связи механизма действия с фармакологическими эффектами, особенностях дозирования, побочных действиях препаратов. Применение данных методов позволило сформировать навыки сравнения фармакокинетических и фармакодинамических параметров лекарственных препаратов в рамках одной или нескольких фармакологических групп. Анализ результатов внеаудиторной работы студентов показал, что при последовательном изучении всех предложенных материалов студенты не испытывали затруднений на практических занятиях при обсуждении темы занятия, выполнении заданий.

Методическое обеспечение практических занятий для студентов-билингвов по структуре соответствовало методическому обеспечению для русскоговорящих студентов, но менее

сложное по уровню. Достаточно широко использовались различные виды тестовых заданий (рис. 2).

На практических занятиях для обсуждения изучаемого материала использовались схемы и таблицы. Графическая форма заданий позволяет структурировать знания студентов, закреплять информацию о классификациях, проводить анализ фармакологических

свойств препаратов, определять показания к их применению (рис. 3).

Во втором семестре сформировавшийся у большинства студентов уровень знания терминологии, навыков анализа фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, видов лекарственного взаимодействия позволил использовать для закрепления материала задачи с дополнительной

1. Determine the groups of agents that affect thrombosis (anticoagulants, hemostatics, antiplatelet agents, fibrinolytic and antifibrinolytic agents) by their pharmacological properties

```

    graph TD
      subgraph Process
        PA[platelet aggregation]
        BC[blood clotting]
        F[fibrinolysis]
      end
      subgraph Groups_of_drugs
        PA -- "-" --> G1[ ]
        BC -- "-" --> G2[ ]
        BC -- "+" --> G3[ ]
        F -- "+" --> G4[ ]
        F -- "-" --> G5[ ]
      end
      G1 --> TI[To reduce thrombosis and prevent thromboembolic complications in:  
- acute myocardial infarction and unstable angina;  
- surgical operations on the heart and blood vessels;  
- deep vein thrombosis;  
- extracorporeal blood circulation.]
      G2 --> TI
      G3 --> TI
      G4 --> TI
      G5 --> TI
      G4 --> TSB[To stop bleeding]
      G5 --> TSB
      TI --> CSER[risk of bleeding]
      TSB --> CRT[risk of thrombosis]
  
```

Typical indications for use

- acute myocardial infarction and unstable angina;
- surgical operations on the heart and blood vessels;
- deep vein thrombosis;
- extracorporeal blood circulation.

Characteristic side effects

- risk of bleeding
- risk of thrombosis

2. Identify antiplatelet agents A-E (epoprostenol, abciximab, ticlopidine, acetylsalicylic acid, dipyridamole)

Features	Preparations				
	A	B	C	D	E
Inhibition of cyclooxygenase		+			
Inhibition of phosphodiesterase in platelets	+				
Blockade of purine platelet receptors				+	
Blockade of platelet glycoprotein receptors					+
Stimulation of prostacyclin receptors			+		

(+) – presence of the specified property

РИС. 3. Пример графического задания для студентов на английском языке

информацией и ситуационные задачи, так называемые Reasoning gap и Opinion gap (рис. 4).

Согласно тематическому плану, формой рубежного контроля по дисциплине «фармакология» являются контрольные работы. Контрольная работа по общей рецептуре включает 15 рецептов различных лекарственных форм препаратов. Структура контрольных работ по различным разделам частной фармакологии идентична и содержит 3 вида заданий:

1. Рецептурные задания, выполняя которые студент не только выписывает рецепт, но и указывает групповую принадлежность препаратов по классификации.

2. Тестовые задания, позволяющие оценить уровень знаний механизмов действия, фармакологических эффектов, показаний к применению лекарственных препаратов.

3. Теоретические вопросы, отвечая на которые студент проводит сравнительную характеристику фармакокинетики и фармакодинамики препаратов определенной группы. Данный вид заданий представлен в виде

таблиц, а также структуры письменного ответа (эссе), позволяющего оценить последовательность изложения информации и уровень освоения материала по вопросам частной фармакологии.

Анализируя опыт подготовки методического обеспечения занятий и результатов освоения дисциплины студентами-билингвами, надо отметить, что разработанные материалы позволили эффективно проводить практические занятия и контролировать уровень знаний студентов. Вместе с тем возник ряд сложностей при преподавании фармакологии по билингвальным программам. Достаточно серьезной проблемой являлся различный уровень языковой подготовки студентов из разных стран. Хорошее владение языком, высокий уровень мотивации, достаточное качество внеаудиторной подготовки к занятиям и, как следствие, хорошие результаты на экзамене отмечались у студентов из Индии. При этом студенты из Египта отличались различным уровнем владения языком, достаточно часто пропускали занятия, не всегда

Task 1. Patient A. was prescribed a sedative to treat insomnia and increased irritability. After 1.5 months of continuous administration of the drug, the patient turned to the doctor with complaints of apathy, memory impairment, congestion, diarrhea. The patient sneezed, coughed, eyes with pronounced injection of sclera, watered. There is a small-papular rash on the skin, a dark border on the gums.

Answer the questions:

1. What drug was prescribed to the patient?
2. Describe the mechanism of action of the pharmacological effects of the drug.
3. What is the reason for the deterioration of the patient's condition?
4. What measures of assistance should be provided to the patient?

Task 2. The patient complained of increased excitability, irritability, sweating, tachycardia, poor sleep and progressive weight loss. The doctor, after a thorough examination, diagnosed the patient with hyperthyroidism and prescribed medication in tablets. Gradually, the signs of the disease decreased, but the patient once noticed an increase in the volume of the neck.

Answer the questions:

1. Name the classification of the drugs for the treatment of hyperthyroidism.
2. What was assigned to the patient?
3. What is the reason for the «increase in neck volume»?
4. What should be prescribed to the patient additionally in order to prevent the detected changes?

РИС. 4. Пример задач с дополнительной информацией для студентов на английском языке

Таблица

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ БИЛИНГВАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ
И РУССКОЯЗЫЧНЫХ СТУДЕНТОВ В 2022–2023 УЧЕБНОМ ГОДУ**

Оценка	Иностранные студенты Bilingual education, %	Русскоязычные иностранные студенты, %
Отлично	18,6	14
Хорошо	33,5	40
Удовлетворительно	39	38
Неудовлетворительно	8,7	7,4
Не явились	22,4	7,1
Средний балл	3,6	3,6

выполняли домашнее задание, что снижало эффективность практических занятий и результатов экзаменов. С целью адаптации преподавания фармакологии для данной группы студентов преподавателями кафедры была проанализирована структура и содержание учебника на английском языке, по которому осуществляется преподавание в Египте [19]. Определенная сложность возникла с адаптацией к образовательному процессу студентов, переведенных из других вузов в течение учебного года. Проблемы были связаны с различиями в структуре тематических планов, слабой подготовкой по пройденным темам и низким уровнем владения навыками выписывания рецептов, что сказалось на результатах экзаменов. В течение 2022–2023 учебного года преподаватели кафедры совершенствовали уровень владения языком, занимаясь на курсах подготовки в одной группе, что позволило улучшить владение медицинской терминологией на английском языке, а также коммуникативные навыки.

Промежуточная аттестация, которая проводилась в два этапа (письменная часть – 20 тестов и 5 рецептов, устная – собеседование по билету), показала высокую эффективность используемых методик, применяемых для получения

знаний и навыков по фармакологии иностранными студентами.

Высокий процент отсутствия билингвальных студентов на экзамене во многом связан с несвоевременной оплатой обучения. Промежуточная аттестация показала высокий уровень освоения предмета билингвальными студентами, который практически ничем не отличался от уровня русскоязычных студентов Института клинической медицины.

Рассматривая направления совершенствования методического обеспечения билингвальных программ, следует повысить уровень сложности заданий по контролю исходного уровня знаний студентов, расширить спектр ситуационных задач, что позволит повысить мотивацию студентов к обучению и обеспечит связь с изучаемыми клиническими дисциплинами.

ВЫВОДЫ

Билингвальное обучение, как показывают результаты анализа промежуточной аттестации иностранных студентов на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева, способствует развитию навыков

и умений качественного изучения дисциплины для получения квалификационных азов в приобретении медицинского образования, формирует и развивает коммуникативную компетентность учащихся, межкультурную компетенцию и культуру межнационального общения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khakhalova S.A. *Internationalization of medical education in Russia* / S.A. Khakhalova // *The world of science. Pedagogy and psychology*. – 2018. – №6. (In Russ.) [Хахалова С.А. Интернационализация медицинского образования в России // *Мир науки. Педагогика и психология*. 2018. №6]. DOI:02PDMN618
2. Kling V.I. *Mezhkulturnaja kommunikacija v obrazovanii i medicine* / V.I. Kling, Yu.M. Sivokoneva. *Problemy i perspektivy bilingvalnogo obuchenija v medicinskom vuze. Altai State Medical University*. – Barnaul – 2022. – №1. – S. 57–72 (In Russ.) [Клинг В.И. Межкультурная коммуникация в образовании и медицине / В.И. Клинг, Ю.М. Сивоконева – Проблемы и перспективы билингвального обучения в медицинском вузе // *Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул* – 2022. – №1. – С. 57–72.]
3. Altman D.A. *Professionalnaya orientatsiya kak neobkhodimoe uslovie uspehnogo stanovleniya budushchego vracha na nekotorykh etapakh obrazovatel'nogo protsessa* / D.A. Altman, A.B. Iarin, N.M. Shlepotina [i dr.] – *Optimizatsiya vysshego meditsinskogo i farmatsevticheskogo-obrazovaniya menedzhment kachestva i innovatsii materialy IV vserossiyskoy (VII vnutrivuzovskoy) nauchnoprakticheskoy konferentsii*. – Chelyabinsk. – izd-vo Yuzhnouralskogo gos. med. Un-ta – 2016 – S. 913 (In Russ.) [Альтман Д.А. Профессиональная ориентация как необходимое условие успешного становления будущего врача на некоторых
- этапах образовательного процесса / Д.А. Альтман. *Оптимизация высшего медицинского и фармацевтического образования: менеджмент качества и инновации: материалы IV всероссийской (VII внутривузовской) научно-практической конференции*. – Челябинск: Изд-во Южно-Уральского гос. мед. ун-та – 2016. – С. 9–13.]
4. Gabdulkhakov S.U., Bichurina Z.Sh., Akhmadieva I.F., Nasretdinova V.F. *Razvitie kommunikativnykh sposobnostey studentov-bilingvov v usloviyakh medicinskogo obrazovaniya* // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2022. – №5. (In Russ.) [Габдулхаков С.У., Бичурина З.Ш., Ахмадиева И.Ф., Насретдинова В.Ф. Развитие коммуникативных способностей студентов-билингвов в условиях медицинского образования ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». – Казань. 2022; №5]. DOI: 10.17513/spno.31934 – 2022. – №5.
5. Dressler W.U. *Textlinguistik. Kommentierte Bibliographie* / W.U. Dressler, S.J. Schmidt. – Münch., 1973. P. 32–45.
6. Dijk T.A. van, *Text and context. Explorations in the semantics and pragmatics of discourse* / T.A. Dijk van, // L. – N. Y., 1977. P. 67–112.
7. Гундин С.И. *Советская лингвистика текста. Некоторые проблемы и результаты* / С.И. Гундин // *Изв. АН СССР, сер. ЛиЯ*, 1977. №3. С. 45–56.
8. Kiseleva V.V. *Organizatsiya i kachestvo podgotovki inostrannykh studentov v meditsinskom vuze na primere kafedry infektsionnykh bolezney i epidemiologii* / V.V. Kiseleva, I.V. Belokonova. – *Nauchnoe obozrenie pedagogicheskie nauki* – 2018 – №6 – S. 1619 (In Russ.) [Киселева В.В. Организация и качество подготовки иностранных студентов в медицинском вузе на примере кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии / В.В. Киселева, Л.В. Белоконова // *Научное обозрение. Педагогические науки*. – 2018. – №6. – С. 16-19].

9. Лазарева В.В. История проблемы обучения смысловому чтению в психологопедагогической литературе. / В. В. Лазарева. Электронная газета «Интерактивное образование». – 2017. – №72–73. [Электронный ресурс]. URL: <http://io.nios.ru/articles2/90/2/istoriya-problemy-obucheniya-smyslovomu-chteniyuv-psihologo-pedagogicheskoy> (дата обращения: 18.10.2023).
10. Kling V.I. Modeling of the process of development of bilingual education in the conditions of a medical university / V.I. Kling, E.V. Surdina. – *Mir nauki, kultury i obrazovaniya* // MNKO. – 2020. – №2(81). (In Russ.) [Клинг В.И. Моделирование процесса развития билингвального образования в условиях медицинского университета / В.И. Клинг, Е.В. Сурдина. *Мир науки, культуры и образования* // МНКО. – 2020. – №2(81)]. DOI:10.24411/1991-5497-2020-00327.
11. Dancing T.A. Aspects of distance learning in modern conditions / T.A. Dancing. *The world of science, culture, education* – 2020. – №2(81) P. 355–358 (In Russ.) [Танцура Т.А. Аспекты дистанционного обучения в современных условиях / Т.А. Танцура. – *Мир науки, культуры, образования* // – 2020. – №2(81) С. 355–358.] DOI:10.24411/1991-5497-2020-00326
12. Firsova S.P. Predmetno-yazykovoe integrirovannoe obuchenie v vysshey shkole: ot teorii k praktike: monografiya / S.P. Firsova, E.V. Rodionova, L.L. Salekhova et al.; pod obshch. red. S.P. Firsovoj. – *Joshkar-Ola: Povolzhskij gosudarstvennyj tekhnologicheskij universitet*, 2019. 188 s. (In Russ.) [Фирсова С.П. Предметно-языковое интегрированное обучение в высшей школе: от теории к практике: монография / С.П. Фирсова, Е.В. Родионова, Л.Л. Салехова и др.; под общ. ред. С.П. Фирсовой. – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2019. – 188 с. https://repository.kpfu.ru/?p_id=222166].
13. Snegireva L.V. Adaptation subjective indicator in studying dynamics of adaptation process. / L.V. Snegireva, S.A. Tarasova // *Baltic humanitarian journal* – 2016. – №3. – P. 101–108 (In Russ.) [Л.В. Снегирева, С.А. Тарасова – Электронное обучение в билингвальной среде медицинского вуза // *Современное образование*. – 2016. – №3. – С. 101–108]. DOI: 10.26140/bgz3-2021-1002-0041.
14. Sukhinin A.A., Parasunko T.R., Musaeva T.S. Experience of bilingual teaching by student mentors // *Virtual Technologies in Medicine*. 2020; 1(3): 81–82. (In Russ.) [Сухинин А.А., Парасунько Т.Р., Мусаева Т.С. Опыт билингвального обучения студентами-наставниками // *Виртуальные технологии в медицине*. – 2020. – 1(3): 81–82.] doi.org/10.46594/2687-0037_2020_3_1260
15. Bryksina I.E. O povyshenii motivatsii v izuchenii inostrannykh yazykov studentami yazykovykh napravleniy podgotovki // I.E. Bryksina, S.S. Murunov *Prepodavatel vysshey shkoly traditsii problem perspektivy otv red L.N. Markarova, I.A. Sharshov. Tambov: Izdatelskiy dom «Derzhavinskiy»*. – 2019. – S. 189–193 (In Russ.) [И.Е. Брыксина, С.С. Мурунов. О повышении мотивации в изучении иностранных языков студентами языковых направлений подготовки // *Преподаватель высшей школы: традиции, проблемы, перспективы* / отв. ред.: Л.Н. Макарова, И.А. Шаршов. – Тамбов: Издательский дом «Державинский», 2019. С. 189–193].
16. Sharshembiev Zh.A., Davydov V.T., Belov G.B., Karayeva R.R. Problems of methodological support of teaching morphological disciplines to foreign students in medical universities of Kyrgyzstan // *Vestnik KGMA [Journal of KGMA]*. – 2017. – №4. – P. 185–187. (In Russ.) Ж.А. Шаршембиев, В.Т. Давыдов, Г.В. Белов, Р.Р. Караева. Проблемы методического обеспечения преподавания патологической анатомии иностранным студентам в медицинских вузах Кыргызстана и пути их решения // *Медицина Кыргызстана*. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-metodicheskogo-obespecheniya>

- prepodavaniya-patologicheskoy-anatomii-inostrannym-studentam-v-meditsinskih-vuzah-kyrgyzstana* (дата обращения: 21.10.2023).
17. Akram M.F., Manak S., Inder D., Khan M.A., Salman M.T. Pharmacology teaching in dental education in India: Time for a reappraisal // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2022. Jul 8; 29(3): e1-e10. DOI: 10.47750/jptcp.2022.843. PMID: 36196933.
 18. Prasad S.R., Kudthni Ravi H., Santhosh R. A questionnaire based study of students' opinion on the teaching and learning methods in pharmacology in a medical school of India. December 2016 // *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology.* (6): 2589–2593.
 19. Gamal M. Dahab Mansoura. *Clinical pharmacology: in three volumes.* Copyrights 2016 by the Department of Clinical Pharmacology at Faculty of Medicine, Mansoura University, Egypt. P. 444.

EXPERIENCE IN DEVELOPING METHODOLOGICAL SUPPORT FOR PHARMACOLOGY CLASSES FOR BILINGUAL STUDENTS

E.N. Zaitceva, T.Yu. Savirova, I.I. Munina, O.V. Sharova

Samara State Medical University, Samara, Russia

The aim is to analyze the features of the organization of training for foreign bilingual students at the Department of Pharmacology, to evaluate the effectiveness of the use of educational technologies used in the learning process to develop measures to improve the quality of education. This study analyzes the features of teaching English-speaking students the discipline of pharmacology at the Department of Pharmacology named after the Honored Scientist of the Russian Federation Professor A.A. Lebedev SamSMU. Various methods and techniques for teaching the subject of pharmacology are described in detail, taking into account language barriers, using existing bilingual programs, modified and adapted for effective teaching of the subject at the department. Prescription writing skills were developed in the majority of students who regularly attended classes and performed extracurricular independent work. In the process of teaching bilingual students, difficulties arose with the students' level of English proficiency. Therefore, teachers actively used one of the scaffolding techniques: procedural improvement – activation of existing knowledge, personalization of knowledge, while routine tasks were also used to stimulate the learning process. Interim certification showed the high efficiency of the methods used to obtain knowledge and skills in pharmacology by foreign students. Bilingual education, as shown by the results of the analysis of the intermediate certification of foreign students promotes the development of skills and abilities of high-quality study of the discipline to obtain qualifying basics in acquiring medical education, forms and develops students' communicative competence, intercultural competence and culture of interethnic communication.

Keywords: English, bilingualism, programs for bilingual education, typology of bilingual education

УДК 615.15:616-001.17

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.73.26.001>

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖоговой ТРАВМЫ

Е.Н. Михалевич, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, katterina24@list.ru

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, kovalskaya_gn@mail.ru

Обзорная статья посвящена современным лекарственным средствам (ЛС) для наружного применения, используемым в фармакотерапии ожоговой травмы. Отражены современные подходы к лечению данного вида поражения. Актуализированы преимущества и недостатки различных лекарственных форм (ЛФ), применяемых для наружной терапии ожогов. Представлены результаты обзора современных отечественных разработок в разрезе фармакотерапии ожоговой травмы.

Ключевые слова: ожоги, лекарственные средства для наружного применения, биологически активные вещества, биофлавоноиды, гели

Согласно статистическим отчетам, общее количество первичных обращений за медицинской помощью в медицинские организации пострадавших с ожогами и их последствиями за последние несколько лет в РФ составило более 111 тыс. случаев, из них взрослые составили в среднем около 68%, дети – 32%. Ожоговый травматизм составляет в среднем по РФ 76,2 случая на 100 тыс. населения. По данным

общероссийской общественной организации «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов», ежегодно в РФ за медицинской помощью обращается 420–450 тыс. пострадавших от ожогов [2,3]. Наиболее часто ожоги получают дети в возрасте до 5 лет. Следующую по частоте группу составляют взрослые люди в возрасте от 21 до 50 лет, причем мужчины получают ожоги чаще женщин.

Ожоговые травмы представляют серьезную проблему для здравоохранения – они связаны с высокой смертностью населения, снижением трудоспособности, многократными хирургическими процедурами, длительной госпитализацией, а также значительными затратами на лечение пациентов [29,31].

Несмотря на интенсивное развитие регенеративной медицины начиная со второй половины XX века, лечение ожоговых ран до сих пор остается сложной задачей [8,17]. Отличительной особенностью ожогов по сравнению с другими травматическими повреждениями является более длительное их заживление, связанное с тем, что регенерация кожи происходит не от здоровой кожи, а от участков частично поврежденной кожи [1].

Не последнюю роль в терапии ожоговой травмы играет фармакотерапия. В РФ на сегодняшний момент зарегистрировано достаточное количество ЛС для лечения ожогов. ЛС данной категории в своей основе имеют активные вещества различной химической природы [23]. Исключение составляют ЛС на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) – на российском фармацевтическом рынке они представлены в очень ограниченном виде [16]. В то же время лекарственные растительные препараты (ЛРП) имеют достаточно высокую эффективность, отличаются низкими проявлениями побочных эффектов, а также удобны в применении и доступны по цене.

Необходимо отметить, что наружные ЛС для лечения ожогов – это очень неоднородная, обширная группа средств [15,17]. Сюда входят ЛС различных фармакологических групп, различных групп анатомо-терапевтико-химической (АТХ) классификации, различных лекарственных форм.

Во многих странах Западной Европы и в США чаще всего применяется 3-степенная классификация ожогов: I – поверхностные ожоги; II – частично глубокие ожоги; III – глубокие дермальные ожоги [8, 27]. Хирурги СССР и стран постсоветского пространства более 30 лет использовали классификацию ожогов, принятую по предложению А.А. Вишневого на XXVII съезде хирургов СССР (Москва, 28 мая 1960 г.): ожоги I степени – эритема кожи; ожоги II степени – образование пузырей; IIIA степени – неполный некроз кожи; III степени – тотальный некроз всех слоев кожи; IV степени – некроз кожи и глубже лежащих тканей.

Местное консервативное лечение в основном применимо для пострадавших с ожогами I–II–IIIA степени. Оно должно быть направлено на создание наиболее благоприятных условий для их заживления в оптимальные сроки и предусматривать защиту раны

от механического повреждения и инфицирования, а при необходимости – эффективное лечение раневой инфекции и стимуляцию репаративных процессов [24,25,30].

В ходе исследования был проведен анализ российского рынка ЛС для наружного применения, используемых для лечения ожоговой травмы. Эти ЛС представлены в АТХ-классификации группами «D Дерматологические препараты» и «L Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (АТХ – международная система классификации лекарственных средств, которая ведется ВОЗ и широко используется во многих странах для изучения обращения ЛС). В группу «D Дерматологические препараты» входят ЛС для лечения ожогов следующих 7 подгрупп [6]:

1. D02 Препараты со смягчающим и защитным действием.
2. D03 Препараты для лечения ран и язв.
3. D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи.
4. D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии.
5. D08 Антисептики и дезинфицирующие средства.
6. D10 Препараты для лечения угревой сыпи.
7. D11 Дерматологические препараты другие.

Группа L представлена одной подгруппой – L03AX Другие иммуностимуляторы.

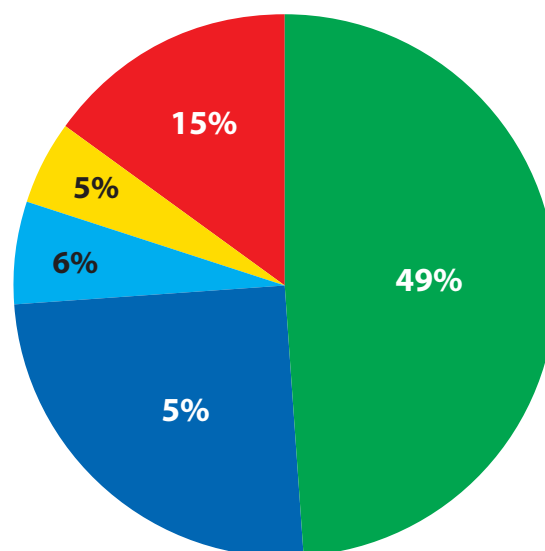
Анализ Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) РФ [11] показал, что весь объем ЛС для лечения ожогов представлен на сегодняшний день 63 международными непатентованными наименованиями (МНН). Наибольшее число наименований входит в состав группы «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства»

(36,21% и 36,89% соответственно), а также «D11 Дерматологические препараты другие» (12,11%). В группе АТХ: «D03 Препараты для лечения ран и язв» (9,46%), «D02 Препараты со смягчающим и защитным действием» (1,78%), «D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии» (1,94%), «D10 Препараты для лечения угревой сыпи» (1,61%).

Анализ ЛС для лечения ожогов показал, что они выпускаются в различных лекарственных формах (ЛФ). Наибольший удельный вес в общей номенклатуре занимают ЛФ для наружного применения: мазь (48,85%), раствор (24,65%), аэрозоль (6,34%) и порошок (4,93%). Такие ЛФ, как масло, линимент, бальзам, губка, паста, гель, концентрат и лиофилизат для приготовления раствора для наружного применения, составляют в совокупности 14,78% (рисунок).

ЛС для наружного применения, используемые в фармакотерапии, относят также к различным группам фармакологической классификации:

- антибиотик для наружного применения (Синтомицина линимент);
- антибиотик комбинированный (Банеоцин порошок для наружного применения);
- антисептические средства (Йодинол раствор для местного и наружного применения);
- антисептическое средство растительного происхождения (Абисил раствор для местного и наружного применения масляный);
- противомикробное средство комбинированное (Левомеколь мазь для наружного применения);
- противовоспалительное средство для местного применения (Ихтиол мазь для наружного применения);
- протеолитическое средство (Карипазим лиофилизат для приготовления раствора для наружного применения);
- регенерации тканей стимулятор (Метилурацил мазь для наружного применения).



■ Мазь ■ Раствор ■ Аэрозоль
■ Порошок ■ Прочие

РИС. Удельный вес различных ЛФ в общей номенклатуре наружных противоожоговых ЛС

По составу активных компонентов наружные ЛС для лечения ожоговой травмы можно разделить на монокомпонентные (Метилурацил мазь для наружного применения, Бепантен мазь для наружного применения, Бетадин раствор для местного и наружного применения) и многокомпонентные (Левомеколь мазь для наружного применения, Банеоцин порошок для наружного применения).

Основными действующими веществами, входящими в состав ЛС для наружного применения для лечения ожогов, являются:

Декспантенол (22 торговых наименования в ГРЛС) – стимулятор репарации тканей. Декспантенол переходит в организме в пантотеновую кислоту, которая является составной частью коэнзима А и участвует в углеводном и жировом обмене. Оказывает регенерирующее, метаболическое, слабое противовоспалительное действие. Выпускается под такими торговыми наименованиями, как Бепантен, Пантенол-Тева, Рекреол, Д-Пантенол и др.

Большую долю среди наружных противоожоговых ЛС занимают противомикробные средства, антисептики и антибиотики, в т. ч.

комбинированные. Некротические ткани, образующиеся в очаге ожоговой травмы, представляют благоприятную среду для развития раневой инфекции независимо от тяжести поражения [4,14].

Хлорамфеникол (в ГРЛС зарегистрированы как монопрепараты, так и комбинированные сочетания с другими ЛС) – антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий; применяется в гнойно-некротической фазе раневого процесса ожоговой травмы. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот тРНК на рибосомы. Оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*, *Rickettsia spp.*, активен также в отношении *Spirochaetaceae*, некоторых крупных вирусов. Хлорамфеникол активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается относительно медленно.

В РФ зарегистрированы следующие ЛС с хлорамфениколом: Синтомицина линимент; в комбинации с другими ЛС хлорамфеникол выпускается под торговыми наименованиями Левомеколь, Альфамеколь, Левомедерм, Леофенакс (с диоксометилтетрагидропиримидином), Левосин (с диоксометилтетрагидропиримидином, сульфадиметоксином и тримекаином), Колбиоцин (с колистиметатом натрия и тетрациклином).

Повидон-йод – антисептическое средство. Представляет собой йод в форме комплекса поливинилпирролидон йода. Концентрация активного йода от 0,1% до 1%. Обладает

широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении бактерий (в т. ч. микобактерий туберкулеза), грибов, вирусов, простейших. Поливинилпирролидон йод относится к йодофорам, которые связывают йод. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения ЛС повидон-йода остается тонкий окрашенный слой, который сохраняется до тех пор, пока не высвободится все количество йода, после этого его действие прекращается. В РФ зарегистрированы такие торговые марки, как: Бетадин мазь для наружного применения, раствор для местного и наружного применения; Бето-ЙОдин раствор для местного и наружного применения; Йовидокс мазь для наружного применения.

Сульфадиазин серебра – противомикробное средство широкого спектра действия, сульфаниламид. Сульфадиазин серебра активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*). Бактерицидные свойства обусловлены активностью ионов серебра, которые высвобождаются в ране в результате диссоциации серебряной соли сульфадиазина; высвобождение ионов серебра происходит постепенно (умеренная диссоциация), обеспечивая постоянство противомикробного действия. Бактерицидная активность ионов серебра дополняется бактериостатическим эффектом сульфадиазина (также высвобождающегося в процессе диссоциации серебряной соли сульфадиазина).

В ГРЛС зарегистрированы ЛС Аргедин крем для наружного применения, Сульфаргин мазь для наружного применения, Дермазин мазь для наружного применения.

Очень небольшую часть в общем объеме наружных ЛС для лечения ожогов занимают растительные ЛС. Ассортимент растительных

ЛС для лечения ожогов представлен 16 наименованиями. Данные ЛС принадлежат различным группам АТХ-классификации, большинство ЛС (5 наименований) – D08AX (другие антисептики и дезинфицирующие средства): Олазол, Гипозоль, Сангвиритрин, Сангвилар, Линимент бальзамический по Вишневскому.

Терапевтический эффект растительных ЛС для лечения ожогов реализуется за счет противовоспалительного, ранозаживляющего, антибактериального, обезболивающего, антиэкссудативного действия [6]. Некоторые оказывают антибактериальное действие (Фитофиллипт, Хлорофиллипт, Сангвилар, Сангвиритрин, Линимент бальзамический по Вишневскому).

Отечественные растительные ЛС для лечения ожогов представлены следующими лекарственными формами: раствор для местного и внутреннего применения (в т. ч. масляный), масло для местного и наружного применения, аэрозоль для наружного применения, мазь для наружного применения, линимент, бальзам, лиофилизат для приготовления раствора для наружного применения. Действующие вещества этих ЛС представлены следующими группами биологически активных веществ:

- терпеноиды (Абисил);
- каротиноиды (Облепиховое масло, Олазол, Гипозоль, Каролин);
- терпены (Фитофиллипт, Хлорофиллипт, Алоэ линимент);
- флавоноиды (Каланхоэ сок);
- алкалоиды (Сангвилар, Сангвиритрин);
- фенолы (Линимент бальзамический по Вишневскому);
- протеазы (Карипазим).

В настоящее время наружные противоожоговые ЛС представлены различными лекарственными формами, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. ЛС в форме порошков достаточно медленно оказывают терапевтическое действие по мере того, как происходит процесс растворения ЛС.

Кроме того, достаточно сложно равномерно нанести их на пораженный участок. Такие ЛФ применяют в основном в качестве дренирующего сорбента [9]. Традиционными наружными лекарственными формами для лечения ожогов являются мягкие ЛФ – мази и кремы. Однако при их использовании затрудняется испарение раневого экссудата, что может усиливать отек в месте поражения. ЛС в форме геля лишены этого недостатка.

Важным свойством аэрозолей является способность защищать ожоговую рану от высыхания и инфицирования за счет образования своеобразной пленки. Эти ЛС очень удобны для применения, могут использоваться в амбулаторной практике. Аэрозоль позволяет обеспечить герметичность содержимого, удобство дозирования и удобство применения. Однако в аэрозоле ЛС подается из баллона за счет имеющегося в последнем избыточного давления, создаваемого пропеллентами, что делает их взрыво- и пожароопасными как при использовании, так и при производстве. По сравнению с другими лекарственными формами спреи обладают рядом преимуществ. При использовании спрея подача ЛС осуществляется за счет механического выдавливания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе равно атмосферному [12]. У спреев отсутствуют недостатки, связанные с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропеллентов. При нанесении на пораженный участок кожи спрей быстро испаряется, оказывая выраженное охлаждающее действие, и способствуют быстрому облегчению болевых ощущений. Спреи гигиенично и равномерно наносятся, а за счет того, что баллон герметично закрыт, вероятность контаминации сведена к минимуму.

Несмотря на постоянное расширение ассортимента используемых для лечения ожоговой травмы наружных ЛС, эффективность фармакотерапии такого вида поражения остается недостаточно высокой. Поэтому поиск

и разработка новых высокоэффективных ЛС, в том числе в рамках импортозамещения, остается актуальной задачей современной науки.

Немногочисленные современные отечественные разработки в области наружных противоожоговых ЛС ведутся в основном в двух направлениях: поиск новых активных веществ и поиск основ для мягких лекарственных форм. Из последних разработок следует отметить композицию Новокомб с содержанием наночастиц железа – композицию на основе экстракта черноголовки и редкосшитых акриловых полимеров [18–20].

Одной из перспективных разработок в области поиска новых наружных противоожоговых ЛС является поиск композиций на основе продуктов переработки древесины лиственницы Гмелина, высокоактивными компонентами которой являются смолистые вещества и биофлавоноид дигидрокверцетин [5–7,10]. В Институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского г. Иркутска разработана композиция, включающая данные компоненты [21], подтвердившая в эксперименте высокую противоожоговую активность за счет свойств входящих в нее компонентов (уменьшает оксидативный стресс, восстанавливает нормальную проницаемость сосудов, купирует воспалительные реакции, снижает лейкоцитарную агрессию, стимулирует регенеративные и репаративные процессы).

ВЫВОДЫ

В настоящее время фармакотерапии ожогов отводится большое значение. Наружные ЛС для лечения ожоговой травмы оказывают всестороннее действие на пораженные участки: регенерирующее, метаболическое, противовоспалительное и противомикробное. Эти ЛС доступны и обладают невысокой стоимостью. Наибольшее число наименований

наружных противоожоговых ЛС входят в состав групп АТХ «D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи» и «D08 Антисептики и дезинфицирующие средства». Наибольший удельный вес в общей номенклатуре занимают лекарственные формы для наружного применения: мазь (48,85%), раствор (24,65%), аэрозоль (6,34%) и порошок (4,93%). Очень небольшую часть в общем объеме наружных ЛС для лечения ожогов занимают растительные ЛС. Ассортимент растительных ЛС для лечения ожогов представлен 16 наименованиями. Несмотря на широту ассортимента наружных противоожоговых ЛС, эффективность фармакотерапии ожогов продолжает оставаться недостаточно высокой. В связи с этим разработка новых российских ЛС для лечения данного вида травм, в том числе на основе ЛС растительного происхождения, является перспективным направлением фармацевтической науки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ажикова А.К., Федорова Н.Н., Журавлева Г.Ф. Морфологические особенности ожоговой раны кожи у крыс на фоне коррекции стимуляторами репарации тканей // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019.
2. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистический анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2017 год // Комбустиология. 2018. №61/62.
3. Алексеев А.А. Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, С.Н. Хунафин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, №3. – С. 25–30.
4. Алексеев А.А., Долгих Р.Н., Бобровников А.Э., Филимонов К.А., Маркевич П.С. Современные технологии комплексного лечения

- пострадавших от ожогов // Современная травма мирного и военного времени. Сборник докладов научно-практической конференции. Под редакцией А.Ш. Ревивили и А.В. Есипова. – Красногорск, – 2023. – С. 18–22.
5. Бабкин В.А., Иванова С.З., Федорова Т.Е. и др. Научные основы технологии комплексной переработки биомассы лиственницы // Химия растительного сырья. – 2007. – №3. – С. 9–21.
 6. Бабкин В. А, Остроухова Л.А., Малков Ю.А. и др. Новый комплекс биологически активных веществ из коры лиственницы – Пикнолар // Патент РФ №2252028. – 2005. – Б. И. №14.
 7. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Иванова С.З. и др. Продукты глубокой химической переработки биомассы лиственницы. Технология получения и перспективы использования (Обзор) // Российский химический журнал. – 2004. – Т. XLVIII. – №3. – С. 62–69.
 8. Бутко О.В. Ожоги кожных покровов: классификация и методы лечения / Я.А. Бутко, О.В. Ткачева // Провизор. 2008. №2. Режим доступа: provisor.com.ua. Дата обращения: 20.10.2023.
 9. Волкова С.В. Достоинства и недостатки современных кожных антисептиков / С.В. Волкова, Е.В. Клементенок // Поликлиника. – 2011. – №3. – С. 148–149.
 10. Гордиенко И.И., Федорова Т.Е., Иванова С.З., Бабкин В.А. Влияние экстрагента на компонентный состав фенольного комплекса, извлекаемого из коры лиственницы // Химия растительного сырья. – 2008. – №2. – С. 32–38.
 11. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.10.2023.
 12. Губин М.М. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль / М.М. Губин, Г.В. Азметова // Фармация. – 2008. – №7. – С. 40–48.
 13. Дуданов И.П., Виноградов В.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г. Преимущества и недостатки гелевых покрытий в терапии ожоговых ран и ожогов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022.
 14. Карякин Н.Н. Технологии лечения ожогов в условиях влажной среды / Н.Н. Карякин, И.А. Клеменова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т. 9, №3. – С. 495–499.
 15. Мельникова О.А. Анализ фармацевтического рынка противоожоговых лекарственных препаратов для наружного применения Российской Федерации / О.А. Мельникова, И.А. Самкова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 12, №233. – С. 150–158.
 16. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков [и др.]; Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – Москва, 2014. – 22 с.
 17. Мидленко В.И. Опыт лечения пострадавших с поверхностными и пограничными ожогами пленочными повязками *Mensul dressing* в сочетании с мазью Левомеколь / В.И. Мидленко, В.А. Мензул, К.С. Кобелев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – №2. – С. 72–76.
- Патент №2519090 РФ, МПК А61К33/18 (2006.01), А61К31/245 (2006.01), А61К47/32 (2006.01), А61К47/48 (2006.01), А61К9/14 (2006.01), А61К9/08 (2006.01), А61К9/00 (2006.01), А61Р17/02 (2006.01). Фармацевтическая композиция: №2013112719/15: заявл. 21.03.2013; опубл. 10.06.2014 / Мельникова О.А., Петров А.Ю., Самкова И.А. – 4 с.
18. Патент №2552790 РФ, МПК А61К36/53, А61Р17/02. Противоожоговая композиция: заявл. 13.01.2014; опубл. 10.06.2015 /

- Болотник Е.В., Алексеев Л.И., Ларионов Л.П., Гаврилов А.С. – 20 с.
19. Патент №2744545 РФ, МПК А61К41/00, А61Р17/02. Средство для лечения ран, ожогов и инфекционно-воспалительных заболеваний кожи: заявл. 11.03.202; опубл. 11.03.2021 / Москалёв Е.В., Пань Ю., Ивахнюк С.Г., Иванов А.В. – 12 с.
20. Патент №2582984 РФ, МПК А61К 36/15, А61Р 17/02, А61Р 17/14: заявл: 21.10.2014: опубл. 27.04.2016 / Костыро Я.А., Даваа В.В., Гоголь Е.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Бабкин В.А., Трофимова Н.Н. – 9 с.
21. Сачков А.В. Этиология, патогенез и летальность у пациентов с ожоговой травмой за период с 2006 по 2019 год по данным ожогового центра НИИ СП им. Н.В. Склифосовского / А.В. Сачков, Т.Г. Спиридонова, Е.А. Жиркова, П.А. Брыгин, К.С. Смирнов // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2022. – Т. 11. – С. 232–237.
22. Стоякова И.И. Лекарственные средства и формы в практике дерматолога / И.И. Стоякова, В.В. Люцко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – №4. – С. 1–17.
23. Толстов А.В. Результаты бактериальной обсемененности поверхностных и пограничных локальных ожогов / А.В. Толстов, И.В. Новиков, Е.С. Милюдин, Р.Р. Юнусов // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – №1. – С. 51–55.
24. Ярных Т.Г. Анализ ассортимента мазевых основ / Т.Г. Ярных, О.А. Гаркавецца // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 129, №10. С. 1622.
25. Jones C.D., Ho W., Gunn E., Widdowson D., Bahia H. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal // Burns. 2019; 45(4): 763–771. PMID: 30442380 <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.015>
26. Mehta M., Branford O.A., Rolfe K.J. The evidence for natural therapeutics as potential anti-scarring agents in burn-related scarring // Burns Trauma. 2016; 4: 15.
27. Mofazzal Jahromi M.A., Sahandi Zangabad P., Moosavi Basri S.M. et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: preventing infection and facilitating wound healing // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2018; 123: 33–64.
28. Van Lieshout E.M. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in bum patients admitted to a hospital with or without dedicated bum centre (Bum-Pro): protocol for a multicentreprospective observational study // BMJ Open. 2018. Nov 15; 8(11): e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>
29. Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns // Clin. Microbiol. Rev. 2017; 30: 827–860.
30. Zavlin D., Chegireddy V., Boukavalas S. et al. Multi-institutional analysis of independent predictors for burn mortality in the United States // Burns Trauma. – 2018; 6: 24.

REVIEW OF MODERN MEDICINES FOR EXTERNAL USE USED IN PHARMACOTHERAPY OF BURN INJURY

E.N. Mikhalevich, G.N. Kovalskaya

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Federal State Budgetary Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia

The review article is devoted to modern drugs for external use used in the pharmacotherapy of burn injury. Modern approaches to the treatment of this type of lesion are reflected. The advantages and disadvantages of various dosage forms used for external treatment of burns have been updated. The results of a review of modern domestic developments in the context of pharmacotherapy of burn injury are presented.

Keywords: burns, drugs for external use, biologically active substances, dosage forms

Просим обратить внимание:

формулу, опубликованную в статье авторов А.Т. Цечёев, Ю.Н. Карпенко, Н.М. Игидов
 МЕТОД УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА
 С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ
 № 2 (36) 2022 стр.5

$$\chi = \frac{A_x \times a_0 \times 50 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 50 \times 100} = \frac{A_x \times a_0 \times 50 \times 100}{A_0 \times a_1}$$

читать в следующей редакции

$$\chi = \frac{A_x \times a_0 \times 50 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 50 \times 100} = \frac{A_x \times a_0 \times 100}{A_0 \times a_1}$$

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ[®]
ЭКУЛИЗУМАБ

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



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

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

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

 **Generium**
Pharmaceutical

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

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

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



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

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



Generium
Pharmaceutical

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >