



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 №1007-25-1

ISSN 2309-6039 №2 (48) 2025

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)
Джавахан М.А., д.ф.н. (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			
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛЕНОК С АЦИЗОЛОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА	4		
А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, И.В. Алексеева			
РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ КОЛЛАГЕНОВОЙ БИОМАТРИЦЫ С ЭКСТРАКТОМ QUERCUS CORTEX (EQССВ) ДЛЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	10		
А.Н. Фетисова, Х. Молави Варданджани			
СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕМ СБОРЕ И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТАХ	16		
И.В. Михайлова, М.А. Павленко, Н.В. Винокурова, Н.А. Кузьмичева, А.А. Синеговец, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева, А.А. Цындымеев			
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЦВЕТКОВ ALLIUM URSINUM L.	22		
О.И. Папаяни, Е.О. Сергеева, Е.А. Масловская, А.Ю. Айрапетова			
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА НА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА	27		
К.М. Саканян, С.А. Кедик, А.В. Панов			
УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ЗАДАЧИ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ЛЯ ОРТЕЗИРОВАНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С УЧЕТОМ ТРЕБОВАНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ		36	
Р.А. Голубенко, С.Э. Умаров, С.А. Бунин, Ж.В. Мироненкова, Л.Э. Фролов			
РИСКИ ОПЕРАЦИЙ ПО ПРЕМИРОВАНИЮ РАБОТНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ		40	
А.А. Теодорович, Е.Е. Лоскутова, Т.П. Лагуткина			
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ		45	
А.А. Таубэ, С.Д. Марченко			
ОЦЕНКА АССОРТИМЕНТА ЦИНКСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ: ВЕКТОР РАЗВИТИЯ НОВЫХ ФОРМ		53	
С.Л. Ларин, О.О. Курилова, С.В. Коваленко, М.П. Колобаева			
ОБЗОРЫ			
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАВЫ БАЗИЛИКА ОБЫКНОВЕННОГО (OCIMUM BASILICUM L.) В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ		59	
Д.А. Богатырева, О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов			

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS			
STANDARDIZATION OF FILMS WITH ACYZOL FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARIES	4		
A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva			
DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF REGENERATIVE COLLAGEN BIOMATRIX WITH QUERCUS CORTEX EXTRACT (EQCCB) FOR PERIODONTOLOGY	10		
A.N. Fetisova, Kh. Molavi Vardandjani			
THE CONTENT OF ESSENTIAL MICROELEMENTS IN THE MULTICOMPONENT IMMUNOMODULATORY COLLECTION AND ITS INDIVIDUAL COMPONENTS	16		
I.V. Mikhailova, M.A. Pavlenko, N.V. Vinokurova, N.A. Kuzmicheva, A.A. Sinegovets, K.A. Pupykina, T.D. Dargaeva, A.A. Tsyndymeev			
DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF <i>ALLIUM URSINUM</i> L. FLOWER EXTRACTS	22		
O.I. Papayani, E.O. Sergeeva, E.A. Maslovskaya, A. Yu. Ayrapetova			
MODERN APPROACHES TO THE COMPILATION OF QUALITY STANDARDS FOR EXCIPIENTS	27		
K.M. Sakanyan, S.A. Kedik, A.V. Panov			
PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS			
METHODOLOGICAL APPROACH TO SOLVING THE PROBLEM OF OPTIMAL SELECTION OF MEDICAL DEVICES FOR LOWER LIMB ORTHOTICS TAKING INTO ACCOUNT THE REQUIREMENTS OF CLINICAL RECOMMENDATIONS		36	
R.A. Golubenko, S.Z. Umarov, S.A. Bunin, Zh.V. Mironenkova, L.E. Frolov			
RISKS OF OPERATIONS FOR PAYING BONUSES TO EMPLOYEES OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS USING KEY PERFORMANCE INDICATORS		40	
A.A. Teodorovich, E.E. Loskutova, T.P. Lagutkina			
DEVELOPMENT OF A MODEL FOR COMPREHENSIVE RISK ASSESSMENT OF THE USE OF A MEDICINAL PRODUCT OF A REGISTRATION CERTIFICATE HOLDER		45	
A.A. Taube, S.D. Marchenko			
ASSESSMENT OF THE RANGE OF ZINC-CONTAINING DRUGS IN RUSSIA: VECTOR OF NEW FORM DEVELOPMENT		53	
S.L. Larin, O.O. Kurilova, S.V. Kovalenko, M.P. Kolobaeva			
REVIEWS			
HISTORICAL EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR THE USE OF COMMON BASIL (<i>OCIMUM BASILICUM</i> L.) HERB IN MEDICINE AND PHARMACY		59	
D.A. Bogatyreva, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotov			

УДК 615.07.242

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.46.92.001>

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛЕНОК С АЦИЗОЛОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА

А.Л. Голованенко, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь; ORCID: 0000-0002-1781-353X

annagolovanenko@yandex.ru

Е.С. Березина, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь; ORCID: 0000-0002-4122-2414

berezina@pfa.ru

И.В. Алексеева, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь; ORCID: 0000-0003-4357-5974

alekseeva@pfa.ru

Одной из перспективных лекарственных форм для профилактики и лечения кариеса являются пленки. Преимущество данной лекарственной формы перед другими стоматологическими средствами заключается в обеспечении длительного действия лекарственных средств. Результаты исследований последних лет показали эффективность использования ацизола в стоматологических средствах для профилактики и лечения кариеса. Одним из этапов разработки новых лекарственных препаратов является стандартизация, которая включает валидацию аналитических методик, которые будут использованы в нормативной документации на лекарственный препарат. В статье представлены результаты стандартизации стоматологических пленок с ацизолом по нормируемым показателям качества и исследования по оценке валидационных характеристик методик испытания на «Подлинность» и «Количественное определение». Для методики испытания на «Подлинность» исследована специфичность, для методики «Количественное определение» оценены такие характеристики, как специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость). Методики модифицированы с учетом специфики лекарственной формы.

Ключевые слова: стандартизация, валидация, ацизол, кариес, пленки

В настоящее время ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики и лечения

кариеса достаточно широк. Однако непрерывное увлажнение ротовой полости, зубов и десен слюной вызывает быстрое вымывание вводимых лекарственных средств (ЛС), и требуется многократное повторное введение препарата. В связи с этим особое внимание уделяется разработке новых лекарственных форм (ЛФ) для профилактики и лечения кариеса, основной характеристикой которых является обеспечение длительного эффекта. Одной из перспективных ЛФ для применения в стоматологической практике являются пленки [1–3].

На кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) ведутся исследования по созданию пленок для профилактики и лечения кариеса, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) ацизол (бис-(1-винилимидазол) цинка диацетат). Выбор ацизола обусловлен тем, что растворимые соединения цинка обладают активностью против образования минерализованных зубных отложений и способствуют их удалению. Ионы цинка способны включаться в эмаль в качестве замены ионов кальция в кристаллах гидроксиапатита, усиливая этим реминерализацию эмали, что играет важную роль при патологических состояниях, сопровождающихся уменьшением содержания кальция [4]. Результаты исследований последних лет показали, что применение ацизола курсом путем аппликаций позволит решить проблему профилактики и лечения кариеса [5–7].

На стадии разработки ЛП необходимо проводить стандартизацию, включая валидацию аналитических методик, которые будут включены в нормативную документацию [8,9].

Целью настоящей работы являлась стандартизация пленок с ацизолом, включая валидацию аналитических методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Объектами исследования являлись три серийных образца пленок. Для стандартизации использовали пленки с активной фармацевтической субстанцией и вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению и отвечающими требованиям действующей нормативной документации: АФС – ацизол (бис-(1-винилимидазол) цинка диацетат) (ФС 000286 191211.2011); основной матрицеобразующий компонент – Na-КМЦ С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000), глицерол (ФС.2.2.0006.15, ЗАО «Купавна реактив», Россия, 082019, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18). *Используемые реактивы:* дитизон-на раствор 0,00125% в хлороформе (дитизон, ТУ 6-09-07-1684-89, чда, ООО «СКМ», Россия, партия 19, срок годности 3 года); 0,05М раствор натрия эдетата (стандарт-титр 2-водной динатриевой соли этилендиамина N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (трилон Б) 0,1 моль/дм³, АО «Уралхиминвест», Россия, партия 60, 7 лет), 0,005М раствор натрия готовили путем разведения 0,05М раствора непосредственно перед титрованием; аммиачный буферный раствор (аммоний хлористый, ГОСТ 3773-72, чда, «ЛенРеактив», Россия, партия 14, срок годности 3 года; аммиак водный, ГОСТ 3760-79, чда, «Сигма Тек», Россия, партия 25, срок годности 1 год); хромовый темно-синий (ТУ 6-09-3870-84, чда, «Реахим», Россия, партия 4, срок годности 3 года). *Оборудование:* аналитические весы (AND, «Эй Энд Ди», Корея, HR-150AG); микрометр МК-25 («Калиброн», Россия, МК 0-25, 0,01, 1 кл. точности); линейка ГОСТ 425-75 (ЧИЗ, Россия); преобразователь ионометрический И-500 («Аквилон», Россия, №2549); сушильный шкаф (Jouan, Франция, EU-53, №39612546).

Методы. Технологические исследования проведены в соответствии с ОФС.1.4.1.0035.15 «Пленки» [9]. Стандартизация пленок по технологическим показателям включала определение однородности массы, толщины, размеров сторон, времени растворения, pH, потери в массе

при высушивании. Однородность массы дозированных лекарственных форм и *среднюю массу* образца пленок размером 20×10 мм определяли путем взвешивания на аналитических весах 20 пленок с точностью до 0,0001 и вычисления среднего арифметического. Отклонение в массе для пленок до 0,1 г и менее допускается ±10% [9]. *Определение толщины* пленок производили с помощью микрометра. Толщина пленки должна быть не более 0,5 мм. *Размеры сторон* определяли с помощью линейки (ГОСТ 425-75), они должны соответствовать 20×10±0,5 мм. *Время растворения* определяли путем растворения образца пленок размером 20×10 мм в 2,5 мл воды очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании (5 мин.), не допуская прилипания пленок к стенкам пробирки, секундомером измеряли время до полного растворения пленок. *Определение pH водного раствора* пленок проводили потенциометрическим методом по методике ОФС.1.2.1.0004.15. «Ионометрия» [9]. *Методика:* 0,5 г пленок растворяли в 50 мл воды очищенной при комнатной температуре, перемешивали и регистрировали pH водного раствора на приборе. Значение pH должно быть от 6,5 до 7,5. *Определение потери в массе при высушивании* проводили методом высушивания, согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» [9]. *Методика:* навеску пленок 0,15 (точная навеска) помещали в предварительно высушенный до постоянной массы бюкс и высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 100–105°C в течение 5 часов. Взвешивали с точностью до 0,0001 и рассчитывали процентное содержание влаги.

Валидация методик проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Апробацию методики проводили на трех сериях пленок, для каждой серии проведено не менее трех определений, для статической обработки взяты средние результаты [9].

Для подтверждения подлинности ацизола использовали реакцию с раствором дитизона на катион цинка, содержащийся в структуре ЛС в ионном состоянии. Реакция основана на свойстве ионов цинка образовывать с дитизоном внутрикомплексное соединение, хорошо растворимое в органических растворителях (четырёххлористый углерод, хлороформ), окрашенное в пурпурно-красный цвет. Обнаруживаемый минимум, по литературным данным, 5 микрограмм [10]. *Методика:* одну пленку (0,05 г) растворяют в 5 мл воды очищенной, после полного растворения прибавляют

1 мл свежеприготовленного дитизона – раствор 0,00125% в хлороформе, интенсивно встряхивают, хлороформный слой окрашивается в ярко-розовый цвет. Специфичность методики исследовалась на модельных образцах пленок известного состава (полный состав пленок, плацебо пленок).

Для количественного определения АФС использовали комплексометрический метод, модифицированный с учетом специфики ЛФ [9]. Метод основан на свойстве ионов цинка количественно вступать в реакцию с натрия эдетатом, образуя прочные бесцветные растворимые в воде комплексные соединения при pH=10. Для создания необходимого значения среды добавляли аммиачный буферный раствор, в качестве индикатора использовали хромовый темно-синий. *Методика:* 0,5 г пленок (точная навеска) растворяют в 60 мл воды очищенной, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г хромового темно-синего (индикаторная смесь) и титруют натрия эдетата раствором 0,005 М до устойчивого синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата раствора 0,005 М соответствует 0,001857 г $C_{14}H_{18}N_4O_4Zn$.

Содержание ацизола в СТД пленок рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{T \times (V - V_{к.о.}) \times K \times P}{a},$$

где X – содержание ацизола в ЛФ, г; T – титр ацизола по натрия эдетата раствору 0,005 М, г/мл; P – средняя масса пленки (СТД), г; V – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на определение, мл; $V_{к.о.}$ – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на контрольный опыт, мл; K – коэффициент поправки к молярности титранта; a – масса навески ЛФ, г.

Методику количественного определения оценивали по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость). *Специфичность* изучалась на модельных смесях известного состава (полный состав пленок, плацебо пленок). Для изучения *линейности, аналитической области и правильности* готовили модельные смеси, содержащие 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% ацизола от заявленного количества. Оценка *внутрилабораторной* прецизионности (воспроизводимости) методики проведена по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух аналитиков [9,12,13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На кафедре фармацевтической технологии ПГФА в результате ранее проведенных исследований разработан оптимальный состав и технология пленок с ацизолом. Получение пленок осуществлялось методом полива, который обеспечивает возможность включения ЛС в виде раствора в полимер-носитель и после удаления растворителя получение гомогенной пленки [11]. После высушивания поливочного раствора пленки представляют собой плоские однородные эластичные пластинки, без цвета, с характерным запахом ацизола. Состав одной пленки (средняя терапевтическая доза – 1×2 см): ацизола – 0,001, Na-КМЦ – 0,030, глицерина – 0,020, воды очищенной – до 0,05.

В результате проведенных исследований установлено, что реакция испытания на подлинность с раствором дитизона в хлороформе в пленках, свободных от ацизола (плацебо), характеризуется отрицательным аналитическим сигналом, и на модельных смесях, содержащих ацизол, – положительным, что свидетельствует о *специфичности* (селективности) предложенной реакции.

При изучении *специфичности методики количественного определения* ацизола в пленках установлено, что на титрование пленок, свободных от ацизола (плацебо), расходовалось не более 0,02 мл титранта. Полученные результаты подтверждают специфичность (селективность) методики.

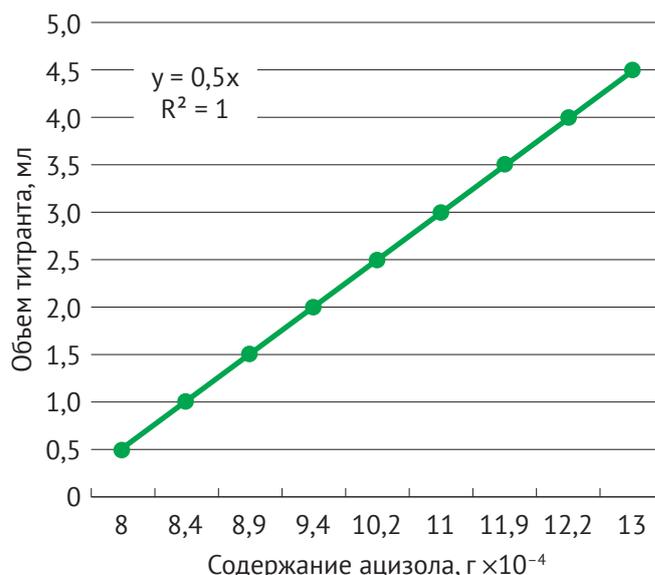


РИС. 1. Изучение линейности методики комплексометрического определения ацизола в пленках

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИЗОЛА В МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ

Количество в модельной смеси, %	Количество в модельной смеси, г	Количество, найденное по результатам анализа, г	Регенерация, %
80	0,00080	0,00090	113
85	0,00085	0,00085	100
90	0,00090	0,00087	97
95	0,00095	0,00087	92
100	0,00100	0,00100	100
105	0,00105	0,00098	93
110	0,00110	0,00100	91
115	0,00115	0,00110	96

Результаты комплексонометрического определения ацизола в модельных смесях, содержащих 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% ацизола от заявленного количества, показали, что *аналитическая область* валидируемой методики находится в интервале от 80% до 120%, подтверждена *линейная* зависимость объема титранта (y) от количества ацизола (x) в образце (**рис. 1**).

Для оценки *правильности* валидируемой методики по результатам анализа модельных смесей рассчитан процент регенерации ацизола, среднее значение которого составило 98%, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики (**табл. 1**).

В литературе описано несколько способов оценки внутрилабораторной прецизионности: по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух химиков (аналитиков), по формуле Горвица или по связанному с ней коэффициенту Хоррата, с использованием критериев Фишера (F) и Стьюдента (t) и др. [13]. Оценка *внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости)* предлагаемой методики проведена по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух химиков (аналитиков). Относительная ошибка среднего

результата составила 4,3%, доверительный интервал $0,00101 \pm 0,00004$, стандартное отклонение результата отдельного определения – 0,00011 г. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики. Статистическая обработка результатов химического эксперимента представлена в **табл. 2** [9].

Стандартизация пленок проведена на трех сериях по нормируемым показателям качества, с использованием валидированных методик испытания на «Подлинность» и «Количественное определение» АФС. Результаты стандартизации пленок представлены в **табл. 3**.

Полученные данные свидетельствуют о соответствии пленок нормируемым требованиям.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что валидационные характеристики предложенных методик соответствуют требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

2. Проведена стандартизация пленок с ацизолом с использованием разработанных методик. Количественное содержание АФС в плен-

Таблица 2

МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИЗОЛА В ПЛЕНКАХ КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

n	f	\bar{X}	S ²	S	P, %	t (P, f)	ΔX	Δ \bar{X}	ε, %
6	5	0,00101	1,96×10 ⁻⁹	4,43×10 ⁻⁵	95	2,57	1,1×10 ⁻⁴	4,5×10 ⁻⁵	4,3%

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПЛЕНОК

№ серии	Описание: плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с характерным запахом ацизола, без цвета	Технологические параметры					Подлинность (реакция с дитизона раствором 0,00125% в хлороформе) пурпурно-красное окрашивание	Количественное определение (комплексометрический метод), г, от 0,00080 до 0,00120
		Толщина, мм, не более 0,5 ± 0,004	Однородность массы, г до 0,1 г ±10%	Время растворения, мин.	pH 6,5 – 7,5	Потеря в массе при высушивании, % 6 – 12		
1	соотв.	0,148±0,004	0,06907±0,00010	14,00±0,02	7,00±0,05	6,40±0,30	соотв.	0,00090±0,00002
2	соотв.	0,152±0,004	0,07054±0,00010	15,00±0,02	7,31±0,05	6,91±0,30	соотв.	0,00101±0,00002
3	соотв.	0,149±0,004	0,07148±0,00010	14,00±0,02	7,27±0,05	6,74±0,30	соотв.	0,00110±0,00002

как находится в пределах нормы допустимых отклонений. Установлены технологические показатели: толщина пленок, время растворения, pH, потеря в массе при высушивании, однородность массы.

3. Результаты исследований показали, что методики определения нормируемых показателей качества пленок хорошо воспроизводимы, позволяют осуществлять контроль в процессе изготовления и хранения и могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голованенко А.Л. Обзор реминерализующих лекарственных средств, применяющихся для профилактики и лечения начального кариеса эмали // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. – №2. – С. 37–43.
2. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В., Березина Е.С., Алексеева И.В. Современный подход к разработке лекарственных форм для проведения реминерализующей терапии // Медицинский альманах. 2017. – №2(47). – С. 141–145.
3. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Сопова А.В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. – №2–3. – С. 293–297.
4. Хоменко Л.А., Биденко Н.В., Остапко Е.И. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. – Киев: Книга Плюс, 2001. – 208 с.
5. Бабаниязов Х.Х. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике / Х.Х. Бабаниязов, Б.А. Трофимов, И.С. Бобр // Вестник восстановительной медицины. 2008. – №5А(28). – С. 7–11.
6. Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А., Скальный А.В., Бобр И.С. Ацизол в решении проблем цинкдефицитных состояний // Микроэлементы в медицине. 2010. – №11(1). – С. 25–30.
7. Бобр И.С., Бабаниязов Х.Х., Дмитриева Л.А. Клиническая эффективность ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Микроэлементы в медицине. 2010. – №11 (1). – С. 47–52.
8. Васильева А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.В. Качество лекарственных препаратов: суть вопроса и зарубежный опыт // Ремедиум. 2014. – С. 14–24.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, Т. I, Т. II. [Электронный

- ресурс] Режим доступа свободный: <https://femb.ru/record/pharmасorea14> (дата обращения: 26.01.2023).
10. Живописцев В.П., Селезнева Е.А. Аналитическая химия цинка // Серия «Аналитическая химия элементов» АН СССР. – М: Наука. – 1975. – С. 33–35, 57–58.
 11. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В., Алексеева И.В., Березина Е.С. Разработка технологии пленок лекарственных реминерализующего действия // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. – Т. 19. – №6. – С. 138–141.
 12. Арзамасцев А.П., Садчиков Н.П., Харитонов Ю.Я. Валидация аналитических методик // Фармация. 2014. – №4. – С. 8–12.
 13. Эпштейн Н.А. Определение внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости) при валидации методик в фармации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. – №1(14). – С. 106–117.

STANDARDIZATION OF FILMS WITH ACYZOL FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARIES

A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

One of the promising dosage forms for the prevention and treatment of caries are films. The advantage of this dosage form over other dental products is to ensure a long-term effect of drugs. The results of recent studies have shown the effectiveness of the use of acyzol in dental products for the prevention and treatment of caries. One of the stages in the development of new drugs is standardization, which includes the validation of analytical methods that will be used in the regulatory documentation for the drug. The article presents the results of standardization of dental films with acyzol according to standardized quality indicators and a study to evaluate the validation characteristics of test methods for "Authenticity" and "Quantitative determination". Specificity was studied for the "Identity" test method, and such characteristics as specificity, linearity, correctness, precision (convergence) were evaluated for the quantitative determination method. Methods modified taking into account the specifics of the dosage form.

Keywords: standardization, validation, azizol, caries, films

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.54.40.002>

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ КОЛЛАГЕНОВОЙ БИОМАТРИЦЫ С ЭКСТРАКТОМ QUERCUS CORTEX (EQCCB) ДЛЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.Н. Фетисова, доктор фарм. наук, профессор, кафедра химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, Сеченовский университет, г. Москва; ORCID: 0000-0001-8077-0520, eLIBRARY Author ID: 910908

fetisova_a_n@staff.sechenov.ru

Х. Молави Варданжани, ординатор, кафедра ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Сеченовский университет, г. Москва; ORCID: 0009-0009-0417-4693

hmolavi@yandex.ru

Накопленный клинический опыт объективно патогенетически обосновывает применение коллагеновых композиций в комплексном лечении заболеваний пародонта. В патогенезе заболеваний пародонта особое значение придается изучению метаболизма коллагеновых соединительных структур. Поэтому актуальной остается разработка коллагеновых композиций, действие которых направлено на нормализацию обменных процессов и регенерацию тканей пародонта, в том числе при периимплантитах. Свойство коллагена нести в своем составе депонированные биологически активные вещества (БАВ) различной природы было использовано нами для создания коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) для применения в пародонтологической практике в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантитах.

Ключевые слова: регенерация пародонта, коллагеновая биоматрица, заживление ран, противовоспалительная регенеративная терапия, экстракт *Quercus cortex*, стандартизация, ГХ-МС

Накопленный клинический опыт объективно патогенетически обосновывает применение коллагеновых композиций в комплексном лечении заболеваний пародонта. В патогенезе заболеваний пародонта особое значение придается изучению метаболизма коллагеновых соединительных структур. Поэтому актуальной остается разработка коллагеновых композиций, действие которых направлено на нормализацию обменных процессов и регенерацию тканей пародонта, в том числе при периимплантитах [1,2].

Дуба кора (*Quercus cortex*) и лекарственные препараты на ее основе традиционно находят широкое применение в стоматологической практике в качестве средств комплексной терапии воспалительных заболеваний полости рта, а также в составе средств гигиены полости рта. Анализ научных информационных источников показывает, что многокомпонентные лекарственные препараты растительного происхождения, применяемые в стоматологии, как правило, представляют собой спиртовые или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [3]. Например, в Государственный реестр лекарственных средств включены препараты линейки «Стоматофит» (экстракты жидкие для местного применения «Стоматофит» и «Стоматофит А»; спрей для местного применения «Стоматофит Эксперт»), представляющие собой жидкие водно-спиртовые экстракты из смеси растительного сырья, в том числе коры дуба [4].

Совокупность биологических свойств коллагена (отсутствие токсичности, антигенности, полная резорбция и утилизация в организме, стимуляция репаративных процессов) и его технологических свойств (высокая вязкость, способность образовывать губки, пленки, эмульсии, гели и др.), а также совместимость с лекарственными субстанциями природного происхождения гидрофильного характера создает предпосылки дизайна новых регенеративных биоматериалов для пародонтологической практики.

Современные способы выделения коллагена позволяют получать высокоочищенную субстанцию, свободную от сопутствующих компонентов и протеогликанов, обладающих иммунными свойствами. Высокая молекулярная масса и фибриллярная структура молекул коллагена способствуют структурированию его растворов и позволяют

использовать коллаген в качестве природного носителя биологически активных веществ (БАВ).

Свойство коллагена нести в своем составе депонированные БАВ различной природы было использовано нами для создания коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* для применения в пародонтологии в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантитах.

Цель настоящего исследования – разработать состав коллагеновой биоматрицы, содержащей экстракт коры дуба (EQCCB), для использования в комплексном лечении заболеваний пародонта и периимплантитах, и провести стандартизацию объекта исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу разработанной коллагеновой биоматрицы EQCCB составляют эмульсии коллагена с водно-спиртовым экстрактом коры дуба в диапазоне концентраций от 1% до 5%.

Для получения экстракта коры дуба использовали ЛРС, представленное в аптечной сети г. Москвы и стандартизованное производителями в соответствии с требованиями фармакопейной статьи «Дуба кора» [5]. Экстракт коры дуба получали методом реперколяции с законченным циклом (экстрагент – спирт этиловый 70%); соотношение «сырье: экстрагент» – 1:8 масс. % [6].

Для получения эмульсий использовали 3% раствор коллагена в 1% уксусной кислоте. Для получения коллагеновых биоматриц с экстрактом коры дуба (EQCCB) эмульсии замораживались при температуре минус 20°C и подвергались режиму сублимационной сушки. Стандартизация коллагеновых биоматриц EQCCB проводилась по показателям: описание, растворимость, потеря в массе при высушивании, pH, состав основных групп БАВ. Анализ основных групп БАВ проведен методом ГХ-МС: газовый хроматограф Agilent 6890N с масс-селективным детектором Agilent 5973N (США) и приставкой анализатора паровой фазы Gerstel MPS 2 (Германия). Параметры анализа: капиллярная колонка HP FFAP – 60 м с внутренним диаметром 0,32 мм; газ-носитель – гелий (1,0 мл/мин); температура инжектора и интерфейса – 200°C; температура колонки 180°C; общее время хроматографического анализа составило 21 минуту; деление потока газа-носителя 1:10. Полученные масс-спектры БАВ считались идентифицированными, если они совпадали с библиотечными

масс-спектрами: Wiley Registry / NIST Mass Spectral Library 2023 (коэффициент подобия более 90%). Статистический анализ проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Коллагеновая биоматрица с экстрактом коры дуба (EQCCB) представляет собой сухие пористые пластины толщиной 1 см, белого или желтовато-коричневого цвета, с характерным запахом уксусной кислоты. EQCCB практически нерастворимы в воде, при комнатной температуре набухают; при температуре выше 40°C наблюдается частичная деформация; практически нерастворимы в 95% спирте, в ацетоне и эфире. Потеря в массе при высушивании EQCCB составила в среднем $5,48 \pm 0,21\%$. Относительная ошибка методики не превышала 4,3% ($P=0,95$; $n=5$). Значение pH водного извлечения из EQCCB, измеренное потенциометрически, составило 6,0.

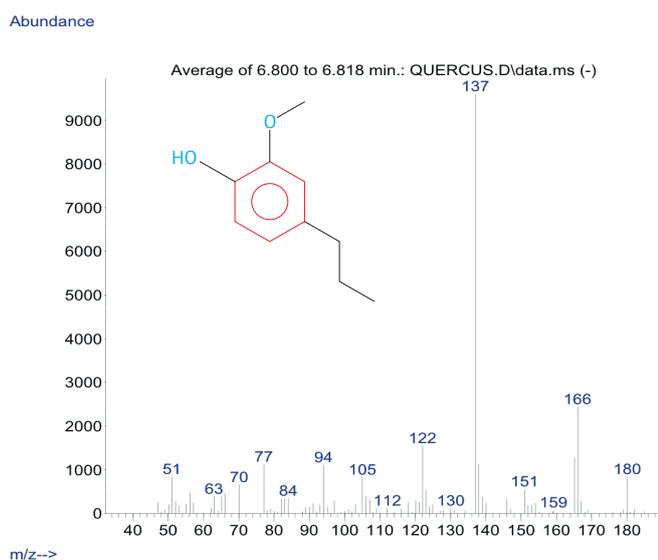
ГХ-МС анализ спиртового извлечения из EQCCB позволил, в частности, идентифицировать такие химические соединения, как: левоглюкозан (ангидромоносахарид); соединения фенольной природы: 2-метокси-4-пропилфенол – продукт некаталитической конверсии лигнина в этаноле, меллеин (дигидроизокумарин), скополетин (оксикумарин), антиарол (3,4,5-триметоксифенол), продукты окислительной дегградации лигнина – 3,5-диметокси-4-гидроксibenзальдегид (сиреневый альдегид) и ванилин; многоатомные циклические спирты – 1-дезоксиинозитол и сцилло-инозитол; углеводород тритерпенового ряда сквален; пентациклические тритерпеновые соединения – *beta*-амирин, лупеол, фриделин; фитостерины – *gamma*-ситостерол, ситостенон; насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, их эфиры и амиды. Идентифицированы нативные жирные кислоты, входящие в состав ЛРС *Quercus cortex* (известно, что МС-детектирование позволяет проводить достоверную идентификацию химических соединений на уровне фоновых концентраций).

Идентификация 2-метокси-4-пропилфенола, сиреневого альдегида и ванилина подтверждает, что при получении EQCCB использована такая морфологическая группа ЛРС, как кора. Содержание пентациклического тритерпенового гликозида фриделина характерно для ряда видов растений семейства *Fagaceae*, рода *Quercus* [6,8]. В условиях проведенного экспериментального исследования

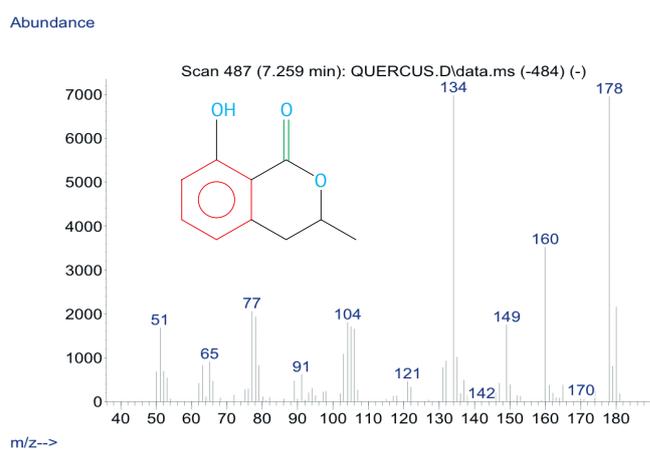
на основе ГХ-МС анализа не удалось идентифицировать конденсируемые и гидролизуемые дубильные вещества в спиртовом извлечении из EQCCB. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ, оценка качества ЛРС и препаратов на его основе предполагает использование комплекса физико-химических методов анализа, позволяющих провести стандартизацию объектов по совокупности содержания основных групп БАВ, т. к. фармакологическое действие ЛРС

и препаратов на его основе обусловлено именно содержанием комплекса БАВ, а не конкретным индивидуальным химическим соединением. Поэтому использованная в исследовании ГХ-МС методика анализа может быть предложена, в частности, для экспресс-скрининга химического состава основных групп БАВ EQCCB и дополнительной объективизации анализа качества. Масс-спектры химических соединений основных групп БАВ EQCCB представлены на **рис. 1**.

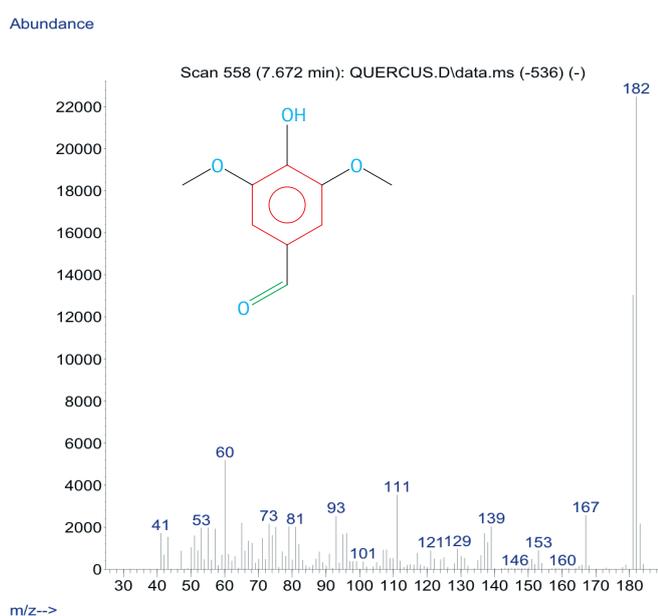
1



3



2



4

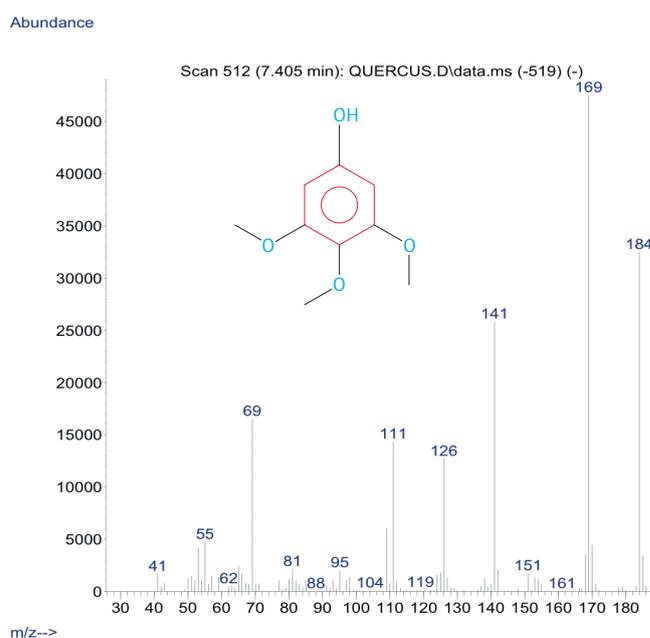
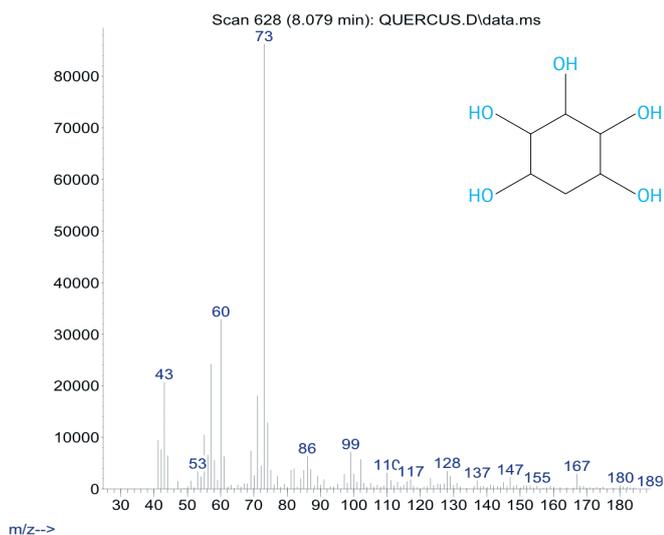


Рис. 1. Масс-спектры основных БАВ коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB):
 1) 2-метокси-4-пропилфенол; 2) 3,5-диметокси-4-гидроксибензальдегид (сиреневый альдегид);
 3) меллеин; 4) антиарол; 5) 1-дезоксинозитол; 6) сцилло-инозитол; 7) фриделин

5

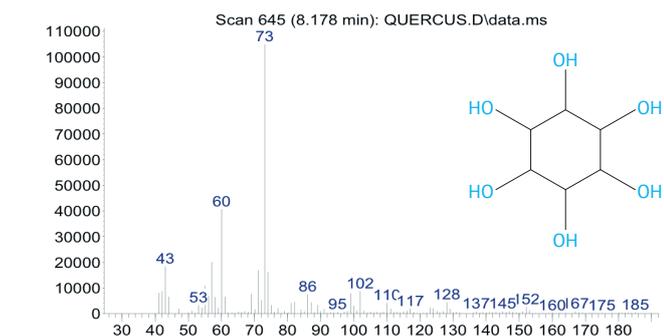
Abundance



m/z-->

6

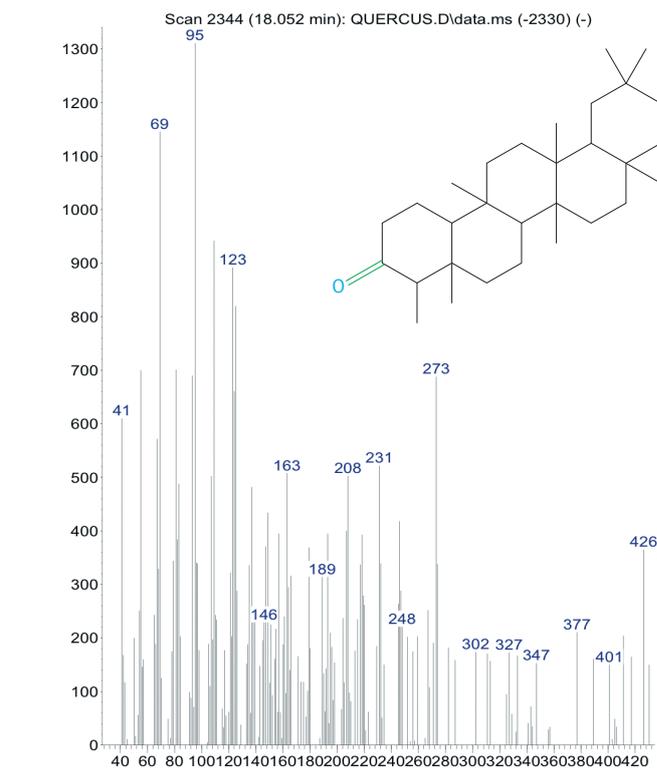
Abundance



m/z-->

7

Abundance



m/z-->

Рис. 1. Окончание

С целью относительной оценки содержания БАВ в анализируемых лабораторных образцах коллагеновой биоматрицы с экстрактом коры дуба (EQCCB) использован простейший вариант метода внутренней нормализации, основанный на приведении к 100% суммы площадей пиков химических соединений основных групп БАВ на полученных хроматограммах. К достоинствам данного подхода в контексте проведенного исследования можно отнести то, что метод внутренней нормализации не требует воспроизводимого ввода пробы по величине и тождественности условий анализа. Кроме того, метод внутренней нормализации объективно приемлем для объектов растительного происхождения, количественный анализ которых основан в первую очередь на определении основных групп биологически активных веществ.

Результаты предварительной оценки содержания химических соединений основных групп БАВ EQCCB в значениях относительных площадей пиков представлены в **табл. 1** (учтены химические соединения основных групп БАВ EQCCB, относительные значения площадей пиков которых составляют более 0,6%).

ВЫВОДЫ

Предложен состав коллагеновой биоматрицы с водно-спиртовым экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) и проведена его стандартизация по показателям: описание, растворимость, потеря в массе при высушивании, pH, состав основных групп БАВ.

Результаты ГХ-МС анализа EQCCB могут быть использованы для дополнительной объективи-

**ЗНАЧЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПЛОЩАДЕЙ ПИКОВ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ОСНОВНЫХ ГРУПП БАВ НА ХРОМАТОГРАММАХ ОБРАЗЦОВ КОЛЛАГЕНОВОЙ БИОМАТРИЦЫ
С ЭКСТРАКТОМ QUERCUS CORTEX (EQCSB)**

№ п/п	Химическое соединение	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n=5; P=0,95)
1.	Левоглюкозан	6,97	s = 0,0713 s, % = 1,02 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 6,97 \pm 0,10\%$ $\bar{e}, \% = 1,4$
2.	Антиарол	0,89	s = 0,0114 s, % = 1,28 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 0,89 \pm 0,01\%$ $\bar{e}, \% = 1,1$
3.	1-дезоксипинозитол	4,07	s = 0,0427 s, % = 1,05 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 4,07 \pm 0,05\%$ $\bar{e}, \% = 1,2$
4.	Сцилло-инозитол	5,95	s = 0,0573 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 5,95 \pm 0,07\%$ $\bar{e}, \% = 1,2$
5.	Сквален	1,56	s = 0,0148 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 1,56 \pm 0,02\%$ $\bar{e}, \% = 1,3$
6.	Гамма-ситостерол	3,03	s = 0,0297 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,03 \pm 0,04\%$ $\bar{e}, \% = 1,3$
7.	Ситостенон	1,81	s = 0,0230 s, % = 1,27 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 1,81 \pm 0,03\%$ $\bar{e}, \% = 1,7$
8.	Пальмитиновая кислота (16:0)	11,49	s = 0,1132 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 11,49 \pm 0,14\%$ $\bar{e}, \% = 1,2$
9.	Стеариновая кислота (18:0)	3,87	s = 0,0365 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,07 \pm 0,05\%$ $\bar{e}, \% = 1,3$
10.	Пальмитолеиновая кислота (16:1)	0,69	s = 0,0114 s, % = 1,65 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 0,69 \pm 0,01\%$ $\bar{e}, \% = 1,4$
11.	Линолевая кислота (18:2)	3,85	s = 0,0434 s, % = 1,13 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,85 \pm 0,05\%$ $\bar{e}, \% = 1,3$

зации оценки качества в совокупности с фармакопейными методиками, при этом типичными химическими соединениями для идентификации основных групп БАВ в EQCCB могут являться 2-метокси-4-пропилфенол, сиреневый альдегид, меллеин, антиарол, 1-дезоксидинозитол, сциллоинозитол, фриделин.

После проведения соответствующих доклинических и клинических исследований разработанной коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) предполагается ее использование в пародонтологической практике в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Binlath T., Thammanichanon P., Rittipakorn P., Thinsathid N., Jitprasertwong P. Collagen-Based Biomaterials in Periodontal Regeneration: Current Applications and Future Perspectives of Plant-Based Collagen // *Biomimetics*. 2022, 7, 34. DOI: 10.3390/biomimetics7020034
2. Jingmei Liu, Fang Hua, Haiwen Zhang, Jian Hu. Influence of using collagen on the soft and hard tissue outcomes of immediate dental implant placement: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 124. Issue 1. Supplement 2023, 101385, ISSN 2468–7855. DOI: org/10.1016/j.jormas.2023.101385
3. Миронов С.Е. Состояние российского рынка фармацевтической продукции растительного происхождения для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта / С.Е. Миронов, А.Н. Фетисова // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2013. – Т. 15, №1–4. – С. 385–389. – EDN REDOLZ.
4. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
6. Фетисова А.Н. Определение маркеров подлинности в модельном экстракте коры дуба / А.Н. Фетисова, С.Е. Миронов // XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 6–10 апреля 2015. – С. 275–276.
7. Fetisova A.N. GC – MS Analysis of Chemical Composition of New Medicine on the Base of Cortex *Quercus* Extract for Prevention of Periodontal Diseases / A.N. Fetisova, H.A. Molavi // *Abstracts Book. Sechenov International Biomedical Summit 2022, 08.11–09.11.2022, Moscow, Russia*. – М.: Publishing house of Sechenov University, 2022, P. 32–33.
8. Arramon G., Saucier C., Colombani D., Glories Y. Identification of triterpene saponins in *Quercus robur* L. and *Q. petraea* Liebl. Heartwood by LC-ESI/MS and NMR // *Phytochem. Anal.* 2002 Nov – Dec; 13(6): 305–10. DOI: 10.1002/pca.658. PMID: 12494747.

DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF REGENERATIVE COLLAGEN BIOMATRIX WITH QUERCUS CORTEX EXTRACT (EQCCB) FOR PERIODONTOLOGY

A.N. Fetisova, Kh. Molavi Vardandjani

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*The accumulated clinical experience objectively justifies the application of collagen compositions in the comprehensive treatment of periodontal diseases. The pathogenesis of periodontal diseases emphasizes the importance of studying the metabolism of collagenous connective tissues. Therefore, the development of collagen compositions aimed at normalizing metabolic processes and tissue regeneration in periodontal tissues, including peri-implantitis, remains a pertinent research direction. Utilizing collagen's property to carry deposited biologically active substances (BAS) of various natures, we created a collagen biomatrix (carrier) with *Quercus cortex* extracts (EQCCB) for application in periodontal practice as an adjunctive therapy for inflammatory pathologies and peri-implantitis.*

Keywords: periodontal regeneration, collagen biomatrix, wound healing, anti-inflammatory regenerative therapy, extract *Quercus cortex*, standardization, GC–MS

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.67.73.003>

СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕМ СБОРЕ И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТАХ

И.В. Михайлова, доктор биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург
michaylova74@yandex.ru

М.А. Павленко, ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург
manun2000@mail.ru

Н.В. Винокурова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург
nschustova@mail.ru

Н.А. Кузьмичева, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург
natalie-vip@list.ru

А.А. Синеговец, ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург
a.a.sinegovets@yandex.ru

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

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

А.А. Цындымеев, студент 5-го курса, факультет фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва
aaa.tsyndymeev@mail.ru

Лекарственное растительное сырье является источником жизненно важных (эссенциальных) микроэлементов (МЭ), содержащихся в растениях в более доступной, органически связанной форме, что имеет большое значение для организма человека, так как МЭ участвуют в регуляции физиологических процессов и нормальном функционировании различных систем, в том числе иммунной. В статье приведены результаты сравнительной оценки содержания эссенциальных микроэлементов в многокомпонентном растительном сборе, обладающем иммуномодулирующей активностью, и в его отдельных компонентах. В результате исследования установлено, что преобладающими микроэлементами в исследуемых образцах являются железо, цинк и медь. В целом содержание элементов как в растительном сборе, так и в его отдельных компонентах уменьшается в ряду: Fe > Zn > Mn > Cu >

> Cr > Ni > Co. Лекарственное растительное сырье по суммарному накоплению микроэлементов располагается в ряду: корни солодки > цветки календулы > трава эхинацеи > плоды шиповника > плоды боярышника. Анализ полученных результатов выявил возможность использования разработанного сбора в качестве источника эссенциальных микроэлементов, так как в его составе установлено наибольшее содержание железа (106,670±4,657 мг/кг), цинка (23,880±0,796 мг/кг) и марганца (23,150±1,153 мг/кг), участвующих в большей степени в регуляции работы иммунной системы. Примерно на одном уровне в сборе отмечалось содержание никеля, кобальта и хрома (0,466±0,020; 0,488±0,024 и 0,461±0,022 мг/кг соответственно).

Ключевые слова: многокомпонентное растительное средство, иммунная система, эссенциальные микроэлементы

Преимуществом использования лекарственного растительного сырья в качестве источника жизненно важных (эссенциальных) микроэлементов (МЭ) является нахождение их в органически связанной и более доступной для усвоения форме. При этом они тесно взаимодействуют с биологически активными веществами растений, тем самым усиливая их фармакологическое действие [1]. В организме человека МЭ участвуют в регуляции физиологических процессов, включая синтез ферментов, гормонов и других веществ, тем самым регулируют функционирование различных систем организма, в том числе иммунной системы [2]. В связи с этим их дисбаланс может приводить к развитию различных патологических нарушений.

Известно, что МЭ не являются антигенами, а способны выступать в роли гаптенов, то есть индуцировать иммунный ответ, находясь в модифицированном состоянии (в соединении с белками, пептидами, аминокислотами или синтетическими полимерами) [3]. Свое действие МЭ реализуют на уровне активации, пролиферации, регуляции продукции цитокинов и в меньшей степени – на уровне распознавания антигена. В иммунной системе МЭ реализуют свое действие посредством различных механизмов, таких как: воздействие на специфические рецепторы (Fe, Zn, Mn, Cr, Ni); влияние на активность ферментов, поскольку многие МЭ являются ключевыми компонентами каталитических центров различных ферментов и участвуют в конкурентном ингибировании или активации металлопротеиназ (Zn); воздействие на активность гормонов, а именно – входя в составную часть гормонов или участвуя в депонировании гормонов (Zn и Cr); физико-химическое воздействие микроэлементов на мембраны иммунцитов через ферментативные и неферментативные механизмы системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита (Cu, Zn, Mn, Fe); влияние на презентацию, внутриклеточный процессинг и деградацию антигенов (через воздействие на соответствующие рецепторы); участие в формировании иммунологической памяти (Zn и др.); влияние на синтез иммуноглобулинов (Zn); воздействие на процессы хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза (Mn, Zn) [4]. Вместе с тем показано, что дефицит МЭ приводит к выраженным расстройствам нормального функционирования иммунной системы, а введение извне может значительно изменять интенсивность иммунной реакции. Учитывая вышесказанное, актуальным является изучение содержания

переходных эссенциальных МЭ IV периода, накапливающихся в многокомпонентном растительном сборе, обладающем иммуномодулирующей активностью, и отдельно в растениях, входящих в его состав.

Цель исследования – оценка содержания эссенциальных микроэлементов в многокомпонентном растительном сборе, обладающем иммуномодулирующим действием, и в его отдельных компонентах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили разработанный на кафедре фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета многокомпонентный растительный сбор и его отдельные компоненты: *Rosae fructus*, *Crataegi fructus*, *Glycyrrhizae radices*, *Calendulae officinalis flores*, *Echinaceae purpurea herba*, приобретенные в аптечной сети.

Определение содержания микроэлементов (Fe, Zn, Mn, Cu, Cr, Ni, Co и Cd) проводили в десятикратных повторностях методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре «Квант-2А» (ООО «КОРТЭК», Россия). Подготовка проб, рабочих растворов, растворов сравнения велась согласно ГОСТ 27995-88, ГОСТ 30692-2000. В качестве пробоподготовки использовали метод сухого озоления, проводимого в соответствии с ГОСТ 26926, с последующим растворением золы в азотнокислом растворе. Масса навески проб, взвешенной с погрешностью $\pm 0,01$ г, составляла 2,0 г.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2021. Для установления достоверных различий использовали непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения содержания микроэлементов в многокомпонентном растительном сборе и его составных компонентах представлены в **табл. 1**, где видны значительные количественные различия элементного состава исследуемого растительного сырья.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что преобладающими МЭ в каждом образце являются железо, цинк и медь. В целом

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ МЕДИ, ЦИНКА, ЖЕЛЕЗА И МАРГАНЦА В МРС И В ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТАХ, МГ/КГ

ЛРС	Cu	Zn	Fe	Mn
Сбор	4,320±0,207	23,880±0,796	106,670±4,657	23,150±1,153
Эхинацея	2,910±0,128 ^①	17,570±0,868 ^①	251,510±6,909 ^①	36,260±1,797 ^①
Календула	7,290±0,350 ^{①②}	57,660±2,583 ^{①②}	290,16±9,441 ^{①②}	21,620±1,078 ^{①②}
Шиповник	6,060±0,140 ^{①②③}	37,610±1,667 ^{①②③}	41,820±0,116 ^{①②③}	31,540±0,890 ^{①②③}
Боярышник	2,000±0,067 ^{①②③④}	21,010±0,291 ^{①②③④}	22,730±0,241 ^{①②③④}	7,730±0,380 ^{①②③④}
Солодка	5,160±0,097 ^{①②③④⑤}	35,580±1,024 ^{①②③⑤}	424,820±2,081 ^{①②③④⑤}	16,730±0,801 ^{①②③④⑤}
ЛРС	Ni	Co	Cr	
Сбор	0,466±0,020	0,488±0,024	0,461±0,022	
Эхинацея	0,518±0,019 ^①	0,527±0,026 ^①	1,809±0,061 ^①	
Календула	0,281±0,014 ^{①②}	0,395±0,010 ^{①②}	1,289±0,040 ^{①②}	
Шиповник	0,547±0,024 ^{①③}	0,117±0,006 ^{①②③}	0,245±0,012 ^{①②③}	
Боярышник	0,088±0,005 ^{①②③④}	0,055±0,004 ^{①②③④}	0,481±0,021 ^{②③④}	
Солодка	1,652±0,051 ^{①②③④⑤}	0,503±0,020 ^{③④⑤}	1,183±0,036 ^{①②③④⑤}	

Примечание: различия достоверны: ① – по отношению к МРС; ② – по отношению к эхинаце; ③ – по отношению к календуле; ④ – по отношению к шиповнику; ⑤ – по отношению к боярышнику при p<0,05

содержание элементов в многокомпонентном сборе и отдельных компонентах уменьшается в ряду: Fe > Zn > Mn > Cu > Cr > Ni > Co.

Основными концентраторами Fe явились корни солодки, цветки календулы и трава эхинацеи (424,820±2,081; 290,16±9,441 и 251,510±±6,909 мг/кг соответственно), наименьшее содержание показали плоды шиповника (41,820±±0,116 мг/кг) и плоды боярышника (21,010±±0,291 мг/кг). Наибольшее содержание меди и цинка наблюдалось в цветках календулы (7,290±±0,350 и 57,660±2,583 мг/кг) и плодах шиповника (6,060±0,140 и 37,610±1,667 мг/кг). Трава эхинацеи показала наименьшие значения по накоплению данных микроэлементов (2,910±0,128 и 17,570±0,868 мг/кг соответственно).

Показатели Mn в образцах варьировали от 7,730±0,380 до 36,260±1,797 мг/кг. Основными аккумуляторами марганца оказались трава эхинацеи (36,260±1,797 мг/кг) и плоды шиповника (31,540±0,890 мг/кг), значения которых достоверно различались со значениями содержания марганца в других образцах сырья (при $p < 0,05$). Самое низкое значение отмечалось в плодах боярышника (7,730±0,380 мг/кг).

Такие микроэлементы, как никель, кобальт и хром, отмечались наименьшим аккумулярованием в ЛРС. Установлено, что трава эхинацеи лидировала по уровню хрома (1,809±0,061 мг/кг) и кобальту (0,527±0,026 мг/кг), корни солодки – по содержанию никеля (1,652±0,051 мг/кг). Плоды боярышника показали самые низкие концентрации кобальта (0,055±0,004 мг/кг) и никеля (0,088±0,005 мг/кг), а плоды шиповника – хрома (0,245±0,012 мг/кг).

Таким образом, лекарственное растительное сырье по суммарному накоплению микроэлементов можно расположить в ряду: корни солодки > цветки календулы > трава эхинацеи > плоды шиповника > плоды боярышника.

Оценка содержания МЭ в многокомпонентном растительном сборе показала наибольшие концентрации железа (106,670±4,657 мг/кг), цинка (23,880±0,796 мг/кг) и марганца (23,150±±1,153 мг/кг). Примерно на одном уровне было отмечено содержание никеля, кобальта и хрома (0,466±0,020; 0,488±0,024 и 0,461±0,022 мг/кг соответственно). В целом содержание элементов в сборе уменьшается в ряду: Fe > Zn > Mn > Cu > Cr > Ni > Co.

Выявленные различия уровня МЭ в компонентах и сборе можно объяснить, с одной стороны, морфологическими особенностями сырья

(известно, что железо преимущественно накапливается в корнях растений, что было подтверждено максимальным уровнем железа в корнях солодки, установленным нами) и, с другой стороны, взаимодействиями между металлами (антагонистическими/синергетическими). Известно, что антагонизм характерен для таких металлов, как Zn и Cu, Zn и Ni, Zn и Fe, Cr и Fe, что было установлено при проведении корреляционного анализа: Zn и Cu ($r = -0,564$), Zn и Ni ($r = -0,315$), Zn и Fe ($r = -0,173$), Cr и Fe ($r = -0,113$).

Антагонизм металлов связан с особенностями их химического строения и участия в биохимических процессах, что приводит к конкурентному взаимодействию друг с другом [5]. Примером синергетических отношений является пара Fe и Mn, при проведении корреляционного анализа которой подтвердилась средняя положительная корреляционная зависимость ($r = 0,431$).

Следует также отметить, что максимальные уровни цинка, железа и марганца, выявленные в многокомпонентном растительном сборе, могут свидетельствовать о влиянии данных МЭ на выраженность иммуномодулирующего эффекта МРС. Так, цинк входит в состав многих ферментов, в частности Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы, функция которой состоит в нейтрализации высокотоксичных радикалов [6,7]. Таким образом, поступление в организм цинка активирует эндогенную антиоксидантную систему, которая тесно взаимосвязана с иммунной, поскольку она в первую очередь реагирует на окислительный стресс в организме. Известно, что при развитии воспалительных реакций иммунные клетки (нейтрофилы и макрофаги) сами участвуют в производстве супероксидных радикалов, которые необходимы для гибели микроорганизмов. Однако при нарушении баланса в системе «прооксиданты – антиоксиданты» возникает снижение иммунного ответа и прогрессирование воспалительной реакции [8]. Кроме того, известно, что цинк нейтрализует провоспалительные медиаторы: ИЛ-8, фактор некроза опухоли α , а также ИЛ-1, который отвечает за синтез оксида азота NO, вызывающий воспалительный процесс [9].

Железо имеет решающее значение для ферментов, участвующих в синтезе ДНК. Пролиферативная фаза активации лимфоцитов является фазой, требующей Fe, и она может быть ослаблена при железодефицитной анемии (ЖДА) [10], что приводит к измененной экспрессии клеточных маркеров, способствуя снижению проли-

ферации Т-клеток. Иностранные исследования продемонстрировали, что железо является жизненно важным элементом для развития иммунной системы и играет важную роль в ее целостности. В настоящем исследовании у пациентов с ЖДА было значительное снижение общего количества лимфоцитов по сравнению с контрольными. Что касается субпопуляции лимфоцитов, то Т-лимфоциты (у пациентов значительно меньшее количество и процент CD3-положительных клеток) были значительно уменьшены. Таким образом, железо необходимо для нормального развития иммунной системы и играет важную роль в защите организма, где его недостаток может привести к неадекватному иммунному ответу [11].

Марганец – важный микроэлемент, являющийся компонентом нескольких металлоферментов, таких как Mn-зависимая супероксиддисмутаза, пируваткарбоксилаза и аргиназа, и действует как активатор ферментов, например, для гликозилтрансфераз. В настоящее время влияние марганца на параметры иммунной системы изучено недостаточно, однако в некоторых иностранных исследованиях упоминалось о нарушении выработки антител у лабораторных крыс при дефиците марганца [12]. В частности, было показано, что внутрибрюшинная инъекция MnCl₂ демонстрирует устойчивость к вирусным инфекциям и повышает активность мышечных естественных клеток-киллеров, опосредованную увеличением продукции интерферонов I типа [13].

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что лидирующими по содержанию как в многокомпонентном растительном сборе, так и в его отдельных компонентах являются цинк, железо и марганец, которые в большей степени влияют на функционирование иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Проведена оценка количественного содержания эссенциальных микроэлементов в многокомпонентном растительном сборе, обладающем иммуномодулирующей активностью, и в его отдельных компонентах.

2. Установлено, что сбор продемонстрировал наибольшее содержание в своем составе железа (106,670±4,657 мг/кг), цинка (23,880±0,796 мг/кг) и марганца (23,150±1,153 мг/кг), участвующих в регуляции работы иммунной системы.

3. Анализ полученных результатов выявил возможность использования разработанного многокомпонентного растительного средства в качестве источника данных микроэлементов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дьякова Н.А. Исследование элементного состава лекарственного растительного сырья Воронежской области // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2023. – №12(3). – С. 195–201. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-195–201
2. Nieder R., Benbi D.K., Reichl F.X. *Microelements and Their Role in Human Health* // In: *Soil Components and Human Health*. Springer, Dordrecht. – 2018. DOI: 10.1007/978-94-024-1222-2_7
3. Кудрин А.В. *Имунофармакология микроэлементов*. – М.: КМН, 2000. – 537 с.
4. Курец Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей // *Медицинские новости*. – 2006. – №2. – С. 7–17.
5. Михайлова И.В., Иванова Е.В., Пупыкина К.А., Бондаренко А.И., Воронкова И.П., Винокурова Н.В. Оценка содержания эссенциальных микроэлементов в траве цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.), произрастающего в Оренбургской области // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2023. – №5. – С. 43–46. DOI: 10.29296/25877313-2023-05-07
6. Бельмер С.В. *Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет* // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2009. – №87(3). – С. 92–95.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2020. – №23(3). – С. 131–139.
8. Khadim R.M., Al-Fartusie F.S. *Antioxidant vitamins and their effect on immune system* // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2021. – 1853 012065
9. Roselli M., Finamore A., Garaguso I. et al. *Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by Escherichia coli* // *J. Nutr.* – 2003. – №133(12). – P. 4077–4082.
10. Белых Н.А., Соловьева О.А., Анিকেева Н.А. Значение микроэлементов в модуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 и другие вирусные инфекции // *Профилактическая медицина*. – 2022. – №25(2). – С. 100–106.

11. Aly S.S., Fayed H.M., Ismail A.M. et al. Assessment of peripheral blood lymphocyte subsets in children with iron deficiency anemia // *BMC Pediatr.* – 2018. – №49. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-0990-5>
12. Wang C., Guan Y., Lv M. et al. Manganese Increases the Sensitivity of the cGAS-STING Pathway for Double-Stranded DNA and Is Required for the Host Defense against DNA Viruses // *Immunity.* – 2018. – №48 (4). – P. 675–687. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.017
13. Haase H. Innate Immune Cells Speak Manganese // *Immunity.* – 2018. – №48 (4). – P. 616–618. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.031

THE CONTENT OF ESSENTIAL MICROELEMENTS IN THE MULTICOMPONENT IMMUNOMODULATORY COLLECTION AND ITS INDIVIDUAL COMPONENTS

I.V. Mikhailova¹, M.A. Pavlenko¹, N.V. Vinokurova¹, N.A. Kuzmicheva¹, A.A. Sinegovets¹, K.A. Pupykina², T.D. Dargaeva³, A.A. Tsyndymeev⁴

¹ Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Orenburg, Russia

² Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Ufa, Russia

³ Center for Chemistry and Pharmaceutical Technology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Medicinal plant raw materials are a source of vital (essential) microelements (ME) contained in plants in a more accessible, organically bound form, which is of great importance for the human body, since ME are involved in the regulation of physiological processes and the normal functioning of various systems, including the immune system. The article presents the results of a comparative assessment of the content of essential microelements in a multicomponent herbal collection with immunomodulatory activity and its individual components. As a result of the study, it was found that the predominant microelements in the studied samples are iron, zinc and copper. In general, the content of elements in both the plant harvest and its individual components decreases in the range: Fe > Zn > Mn > Cu > Cr > Ni > Co. Medicinal plant raw materials in terms of the total accumulation of microelements are arranged in a row: licorice roots > common marigold flowers > purple coneflower herb > rosehip fruits > hawthorn fruits. Analysis of the results revealed the possibility of using the developed collection as a source of essential microelements, since it contains the highest content of iron (106.670±4.657 mg/kg), zinc (23.880±0.796 mg/kg) and manganese (23.150±1.153 mg/kg), which are more involved in the regulation of the immune system. The content of nickel, cobalt and chromium was noted at approximately the same level in the collection (0.466±0.020; 0.488±0.024 and 0.461±0.022 mg/kg, respectively).

Keywords: multicomponent herbal collection, immune system, essential microelements

УДК 58.009.579.61

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.20.95.004>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЦВЕТКОВ *ALLIUM URSINUM* L.

О.И. Папаяни, старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск

ksuxa011@yandex.ru

Е.О. Сергеева, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии и иммунологии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск

maklea@yandex.ru

Е.А. Масловская, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск

Maslovskaya.Ek@yandex.ru

А.Ю. Айрапетова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск

asyapgf@mail.ru

Проведено изучение антимикробной активности извлечений из высушенных цветков лука медвежьего, собранных в 2024 году в Ставропольском крае, в районе Кавказских Минеральных Вод, с использованием спирта этилового 40%, 70%, 96%, *n*-гексана и воды. Оценка проводилась методом «колодцев», со статистической обработкой полученных результатов. В работе использовали клинические штаммы *Escherichia coli* 19, *Enterococcus faecales* OP, *Proteus mirabilis* II, *Klebsiella pneumoniae* 1.1, *Pseudomonas aeruginosa* 22, *Staphylococcus aureus* 31, *Candida albicans* SG. Скрининговые исследования показали, что извлечения лука медвежьего, полученные с помощью спирта этилового 96% и *n*-гексана, обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении представителей грамположительной, грамотрицательной биоты и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Это дает основание для дальнейшего изучения сравнительной антимикробной активности извлечений из травы лука медвежьего, используя как высушенное, так и свежесобранное сырье для получения нового лечебно-профилактического средства.

Ключевые слова: лук медвежий, высушенные цветки, извлечения, антимикробная и противогрибковая активность

В последние годы обнаружено, что инфекционные факторы влияют на развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмы, некоторых злокачественных новообразований. Получены данные об участии хронической внутриклеточной инфекции в формировании врожденных пороков сердца и сосудов, в развитии аритмогенных кардиомиопатий, атеросклеротических поражений сосудов, в генезе системных заболеваний соединительной ткани [1]. В связи с выработкой патогенами лекарственной устойчивости поиск и разработка лекарственных препаратов с противомикробной активностью с применением новых технологий, а также объектов природного происхождения является сегодня одним из развивающихся направлений. Противовирусным и противомикробным действием, восстанавливающим действием на барьеры верхних дыхательных путей обладают биологически активные вещества (БАВ) представителей семейств айрновые (*Acoraceae*), амариллисовые (*Amaryllidaceae*), березовые (*Betulaceae*), вересковые (*Ericaceae*), зверобойные (*Hypericaceae*), ивовые (*Salicaceae*), имбирные (*Zingiberaceae*), кипрейные (*Opagraceae*), кипарисовые (*Cupressaceae*), луковые (*Alliaceae*) и др. [2].

Трава лука медвежьего (*Allium ursinum* L., семейство *Alliaceae*) широко применяется внутрь для лечения многих заболеваний и является

популярной заменой чеснока [3]. Ранее была выявлена эффективность извлечений из листьев лука медвежьего в отношении бактериальных и грибковых агентов благодаря наличию серосодержащих соединений, эфирного масла, каротиноидов, терпеноидов и полифенолов [4,5].

Известно, что биологическая активность связана с использованием определенных частей растения. Поэтому **целью** настоящего исследования явилось определение антибактериальной активности извлечений из цветков лука медвежьего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились 5 образцов – извлечения из высушенных на воздухе цветков лука медвежьего. Цветки были собраны от культивируемого сырья в 2024 году в Ставропольском крае, в районе Кавминвод. В качестве экстрагентов использовали: воду (1), спирт этиловый 40% (2), 70% (3), 96% (4) и н-гексан (5). Использование н-гексана обусловлено тем, что данный реактив наиболее полно извлекает каротиноиды и эфирное масло – группу БАВ, проявляющих высокую антибактериальную активность [1,5].

В качестве объекта сравнения (6) использовали настойку цветков календулы (производитель – «Флора Кавказа», Россия), поскольку известно, что биологически активные соединения (БАС) цветков календулы проявляют антимикробную активность в отношении *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Благодаря наличию в календуле лекарственной флавоноидов как важнейшей группы действующих веществ сырье данного растения официально применяется как противовоспалительное и антисептическое средство [6].

Извлечения получали по методике: 1,00 г измельченного до размера частиц 2 мм помещали в коническую колбу вместимостью 25 мл, заливали 10 мл соответствующего растворителя, настаивали 15 минут при температуре 20°C и проводили экстракцию с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Извлечения сливали в мерную колбу вместимостью 10 мл, охлаждали и доводили раствор до метки, перемешивали.

Антимикробную активность исследуемых извлечений проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV *in vitro* методом диффузии в агар [7]. Определение чувствительности микроорганизмов к исследуемым извлечениям проводили, исполь-

зуя метод «колодцев», со статистической обработкой полученных результатов.

В работе использовали следующие клинические штаммы: *Escherichia coli* 19, *Enterococcus faecales* OP, *Proteus mirabilis* II, *Klebsiella pneumoniae* 1.1, *Pseudomonas aeruginosa* 22, *Staphylococcus aureus* 31, *Candida albicans* SG. Тест-штаммы микроорганизмов предоставлены сотрудниками лаборатории микробиологии ФГБУ НИИ по изучению лепры Минздрава России, г. Астрахань.

Для культивирования микроорганизмов использовали наборы коммерческих реагентов (питательные среды): мясопептонный бульон, среда АГВ (ООО «НИЦФ Санкт-Петербург», Россия), среда Сабуро и Сабуро бульон (ООО «НИЦФ Санкт-Петербург», Россия).

Инокулят тест-штаммов готовили из суточной культуры, выращенной в мясопептонном бульоне и жидкой среде Сабуро. Полученные культуры центрифугировали, отмывали физиологическим раствором и отбирали надосадочную жидкость. Из полученного осадка готовили разведение по шкале мутности 0,5 McFarland. Затем чашки Петри, заполненные средой АГВ (агар Гивенталля – Ведыминой, для постановки антибактериальной активности методом дисков) в объеме 20 мл на одну чашку, засеивали методом «газона» тампоном, смоченным в растворе тест-культур, подсушивали в термостате в течение 30 минут. Сверлом (d=6 мм) пробуривали отверстия («колодцы») на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри и на одинаковых расстояниях друг от друга, которые затем заполняли исследуемыми объектами в объеме 0,05 мл. После этого исследуемые чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 18–24 часа. Чашки со средой Сабуро оставляли при температуре 22°C на 48 часов. По окончании этого срока проводили подсчет диаметра зон задержки роста вокруг исследуемых объектов («колодца», включая сам «колодец») [8].

Между степенью чувствительности к антибактериальному компоненту и размером диаметра зоны угнетения роста имеются следующие соотношения: более 10 мм – высокая активность; 10 мм – умеренная активность; менее 10 мм – отсутствие активности.

Диаметр зон лизиса определяли с помощью штангенциркуля с точностью до 0,5 мм. Каждое измерение проводили в шести повторностях на разных чашках с индикаторными культурами. Для серии из шести повторностей вычисляли среднеарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение [9,10].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ НЕКОТОРЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Штаммы микроорганизмов	Диаметры зоны задержки роста тест-культур микроорганизмов образцов 1–6, мм					
	1	2	3	4	5	6
<i>Escherichia coli</i> 19	8,1±0,9	8,0±0,9	8,0±0,8	12,0±0,6	17,0±1,3	10,0±1,0
<i>Enterococcus faecales</i> OP	8,1±1,0	8,0±1,0	8,0±0,9	8,1±0,9	8,2±0,9	8,0±0,8
<i>Proteus mirabilis</i> II	8,0±1,0	8,0±1,1	8,0±1,1	14,1±1,2	21,1±1,5	8,0±0,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1.1	8,2±1,0	8,0±1,0	8,0±1,0	8,3±0,9	8,0±0,6	8,0±0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 22	8,0±1,0	8,0±1,0	8,0±1,2	14,0±1,3	14,0±1,3	15,0±1,3
<i>Staphylococcus aureus</i> 31	8,0±1,1	8,2±1,0	8,0±1,0	8,0±0,8	17,0±1,3	8,2±0,9
<i>Candida albicans</i> SG	8,0±1,0	8,0±1,0	14,0±1,0	15,2±1,5	27,1±1,2	13,0±1,4

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу BIOSTAT 2009 (AnalystSoft, Inc., США) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения антибактериальной активности представлены в **табл. 1**.

Из данных **табл. 1** видно, что образцы 1 и 2 не показали значимого противомикробного действия. Наибольшей активностью извлечения обладают в отношении *Proteus mirabilis* II (зоны задержки роста 14 мм и 21 мм соответственно) (**рис. 1**), *Escherichia coli* 19 (зоны задержки роста 12 мм и 17 мм соответственно), *Pseudomonas aeruginosa* 22 (зоны задержки роста 14), *Candida albicans* SG (зоны задержки роста 15 мм и 27 мм). Антибактериальную

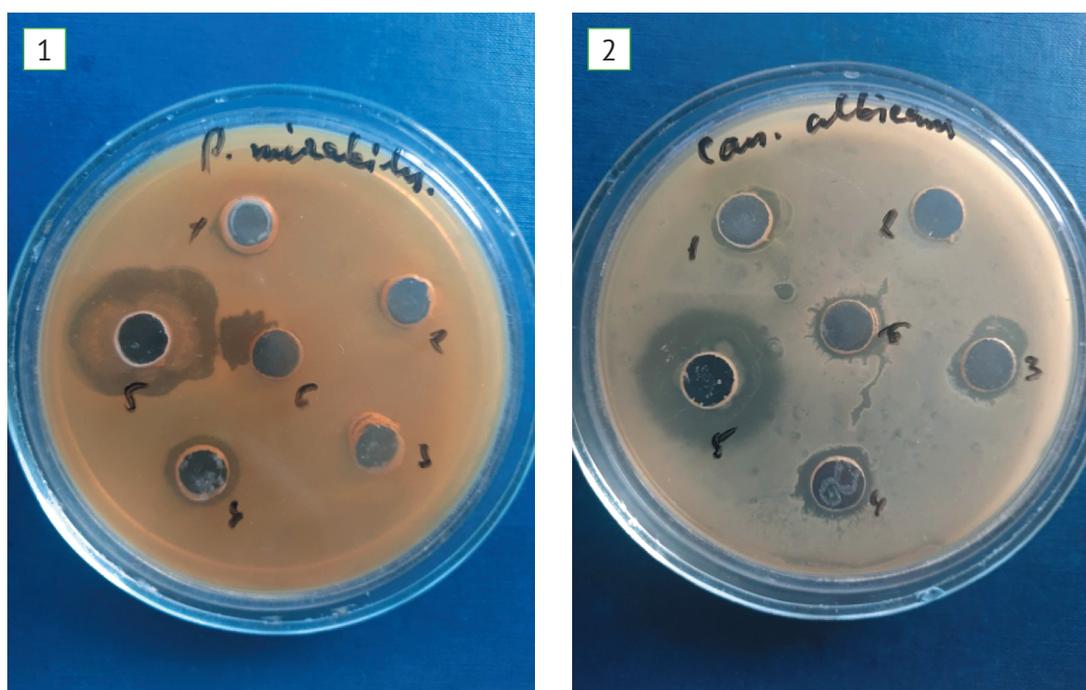


РИС. 1. Результаты антибактериального влияния образцов на *Proteus mirabilis* II (1) и *Candida albicans* SG (2)

активность на *Staphylococcus aureus* 31 показал только образец 5 (зона задержки 17 мм). Можно отметить, что образец 6 показал умеренную активность лишь к тест-культурам *Escherichia coli* 19, *Pseudomonas aeruginosa* 22 и *Candida albicans* SG. В отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* высокую активность в эксперименте продемонстрировали образцы 3, 4 и 5 (рис. 1).

ВЫВОДЫ

Проведенное скрининговое исследование показало, что извлечения цветков лука медвежьего, произрастающего в Ставропольском крае, проявляют антимикробную активность, так как выявлено подавление роста грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Проведенные эксперименты являются перспективными для дальнейшего изучения антибактериальной активности извлечений всей наземной части растения (травы) как из высушенного, так и из свежесобранного сырья. Это показывает перспективы применения лука медвежьего в качестве лечебного и профилактического антимикробного средства, а следовательно, расширяет возможности использования отечественного растительного сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Манукян К.А. Изучение биологически активных веществ листьев лука медвежьего (*Allium ursinum* (L.) и создание лекарственного средства на их основе: дисс. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2014. – 174 с.
2. Лакомкина Е.В., Атажанова Г.А., Ахметова С.Б., Зилфикаров И.Н. Разработка состава и технологии получения антимикробной композиции на основе моно- и сесквитерпеноидов // Фармация и фармакология. 2023; 11(2): 114–126. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-114-126
3. Benkeblia N. Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (*Allium cepa*) and garlic (*Allium sativum*) / Department of Biology, Mostaganem University, P.O. Box. 931 RP, 27000. – Mostaganem, Algeria.
4. Sobolewska D. et al. Steroidal glycoside from the underground parts of *Allium ursinum* L., and their cytostatic and antimicrobial activity // Acta. Pol. Pharm. – 2006. – Vol. 63. – P. 219–223.
5. Пелипенко Т.В. Ресурсосберегающая технология переработки шалфея лекарственного // Пищевая технология. – 2020. – №4(376). – С. 55–60.
6. Афанасьева П.В., Куркина А.В., Куркин В.А., Лямин А.В., Жестков А.В. Определение антимикробной активности извлечений цветков календулы лекарственной // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4. – №2(15). – С. 60–70.
7. Государственная фармакопея РФ XIV издания. Минздрав РФ. – Москва, 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php>
8. Кукес В.Г., Булаев В.М., Колхир В.К. Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 346–348.
9. Шевелев А.Б., Исакова Е.П., Трубникова Е.В., Лапорта Н., Мартенс Ш., Медведева О.А., Трубников Д.В., Акбаев Р.М., Бирюкова Ю.К., Зилькова М.В., Лебедева А.А., Смирнова М.С., Дерябина Ю.И. Исследование антимикробной активности полифенолов из древесного сырья // Вестник РГМУ. – 2018. – №4. – С.53–56.
10. Davis J. Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences // American Statistician. – 2008. – P. 346.

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ALLIUM URSINUM L. FLOWER EXTRACTS

O.I. Papayani, E.O. Sergeeva, E.A. Maslovskaya, A. Yu. Ayrapetova

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

A study was carried out of the antimicrobial activity of extracts from dried flowers of bear's onion, collected in 2024 in the Stavropol Territory, in the Caucasian Mineral Waters region, using ethyl alcohol 40%, 70%, 96%, n-hexane

and water. The assessment was carried out using the “draw-well” method, with statistical processing of the results obtained. Clinical strains were used in the work Escherichia coli 19, Enterococcus faecales OP, Proteus mirabilis II, Klebsiella pneumoniae 1.1, Pseudomonas aeruginosa 22, Staphylococcus aureus 31, Candida albicans SG. Screening studies have shown that bear’s onion extracts obtained with 96% ethyl alcohol and n-hexane have pronounced antibacterial activity against representatives of gram-positive, gram-negative biota and yeast-like fungi of the genus Candida. This gives grounds for further study of the comparative antimicrobial activity of extracts from the herb of bear’s onion, using both dried and freshly collected raw materials to obtain a new therapeutic and prophylactic agent.

Keywords: bear’s onion, dried flowers, extracts, antimicrobial and antifungal activity

УДК 615.072

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.66.56.005>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА НА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

К.М. Саканян, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0002-2028-2776

sakanyan@karen.ru

С.А. Кедик, доктор техн. наук, профессор, зав. кафедрой биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0003-2610-8493

kedik@mirea.ru

А.В. Панов, канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1603-143X

alpa602@mail.ru

Анализ современного состояния регуляторных требований, предъявляемых к качеству фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных средств в качестве вспомогательных веществ, свидетельствует о том, что этот вопрос нуждается в серьезной конкретизации, особенно в части, касающейся оценки функциональных характеристик этих веществ. Однако перечень показателей качества, включаемых в соответствующие монографии зарубежных фармакопей или фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации, не содержит в своем составе показателей, характеризующих функциональное назначение вспомогательного вещества, что свидетельствует о необходимости рассмотрения и решения данного вопроса.

Ключевые слова: лекарственные препараты, фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, показатели качества

На протяжении длительного времени регуляторная система в области регистрации лекарственных препаратов (ЛП) в Российской Федерации не предъявляла особых требований к показателям качества вспомогательных веществ (ВВ), используемых в производстве лекарственных средств (ЛС).

Чаще всего они характеризовались по соответствию требованиям ГОСТа, ОСТа или ТУ выпускающего предприятия, зачастую не имеющего отношения к фармацевтической промышленности (например, для химических реактивов

или пищевой продукции). Контроль показателей качества таких ВВ находился полностью в зоне ответственности производителя лекарственного средства.

Совершенствование регуляторной системы, гармонизация требований, предъявляемых к качеству ЛС, производимых на территории РФ, с требованиями ведущих мировых практик привели к существенным изменениям в требованиях к качеству отечественных лекарственных средств. Производитель на стадии фармацевтической разработки ЛП обязан контролировать параметры качества не только активной фармацевтической субстанции, но и ВВ, а также оценивать возможность взаимодействия между ними. Основное назначение ВВ определено 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому вспомогательные вещества – это вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств [1].

Функциональные характеристики ВВ определяются их физико-химическими свойствами и зависят от состава, лекарственной формы и взаимодействия между ингредиентами ЛП, поэтому они могут быть установлены только в ЛП конкретного состава и технологии производства. В ряде случаев такие характеристики ВВ, как размер частиц, молекулярная масса, также могут быть отнесены к функциональным. Если на этапе фармацевтической разработки выявлена критическая роль функциональных характеристик ВВ для процесса

производства и показателей качества ЛП, такие ВВ подлежат контролю, и отдельные показатели их качества, прежде всего «Подлинность» и «Количественное определение», должны быть включены в спецификацию качества ЛС.

Таким образом, при создании эффективного и безопасного ЛС необходимо учитывать качество ВВ. В фармакопейных статьях установлены требования к качеству ряда ВВ. Однако этого бывает недостаточно для фармацевтической разработки, так как необходим учет изменчивости физико-химических свойств ВВ в каждом конкретном ЛС.

Для оценки качества ВВ, которые используются в других ЛП как активные фармацевтические субстанции, могут быть применены универсальные испытания по определению показателей: «Описание», «Подлинность», «Чистота», «Количественное определение», являющихся обязательными разделами соответствующей фармакопейной статьи. Дополнительные требования к качеству ВВ устанавливаются в случае использования их для получения ЛП для парентерального, офтальмологического, ингаляционного применения и др., к которым предъявляются требования по показателям «Стерильность», «Пирогенность» или «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и т. д.

В связи с этим актуальным остается вопрос создания фармакопейных стандартов в виде проектов фармакопейных статей (ФС) на фармацевтические субстанции, являющиеся ВВ [6].

Аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества ВВ, должны быть валидированы в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик» [2].

Если ВВ не являются хорошо изученными, для оценки их качества могут быть применены химические характеристики. Например, ВВ, относящиеся к полимерам определенного класса, могут различаться по составу в зависимости от особенностей структуры полимеров (соотношения мономерных единиц или блоков, степени замещения, если речь идет о заместителях в боковой цепи), степени полимеризации (молекулярной массе и молекулярно-массовому распределению), что может быть охарактеризовано и в последующем использовано.

При фармацевтической разработке определяют приемлемые диапазоны значений для каждого параметра, критического как для процесса производства, так и для характеристик ЛП. Так, для определения и нормирования необходимых

функциональных характеристик ВВ, включая критические, при фармацевтической разработке, технологическом процессе производства/изготовления лекарственных средств могут быть проведены соответствующие фармацевтико-технологические испытания.

Ряд ВВ, используемых в производстве/изготовлении ЛС, представляют собой твердые порошкообразные сыпучие вещества с различными физическими характеристиками. На функциональные характеристики этих ВВ могут оказать влияние такие свойства твердых сыпучих веществ, как распределение частиц по размерам, пористость, удельная площадь поверхности, насыпная плотность, сыпучесть, смачиваемость, водопоглощение. В зависимости от диапазона размеров частиц распределение частиц по размерам может быть определено с помощью методов анализа, указанных в ОФС «Ситовой анализ» или в ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света». Для определения пористости твердых веществ можно использовать методы, указанные в ОФС «Определение размера пор методом ртутной порозиметрии» или в ОФС «Определение пористости методом адсорбции-десорбции азота», для определения удельной площади поверхности порошкообразных веществ – методы, указанные в ОФС «Определение удельной площади поверхности методом воздухопроницаемости» или в ОФС «Определение удельной площади поверхности порошков методом газовой адсорбции». Методы оценки сыпучести и насыпной плотности порошков описаны в ОФС «Сыпучесть порошков», ОФС «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ОФС «Определение характеристик сыпучести порошков методом сдвиговых ячеек». Свойства, обусловленные твердым состоянием вещества, могут оказывать влияние на смачиваемость (ОФС «Смачиваемость пористых твердых веществ») и на взаимодействие «вода – твердое вещество» частиц твердого вещества с водой (ОФС «Взаимодействие воды и твердого вещества с водой: построение изотерм сорбции-десорбции и определение активности воды») [2].

Примерами свойств, которые следует учитывать при разработке лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах, обусловленных твердым состоянием вспомогательного вещества, являются такие, как полиморфизм, псевдополиморфизм, кристалличность, плотность. Методики оценки этих свойств приведены

в соответствующих ОФС («Полиморфизм», «Кристалличность», «Плотность твердых веществ» и др.) [2].

В зависимости от вида лекарственной формы в состав ЛП могут быть включены ВВ необходимых функциональных классов в различных количествах. Наличие и содержание отдельных групп ВВ, входящих в состав ЛП, подлежит контролю.

Например, вспомогательные вещества – антимикробные консерванты, могут быть включены в состав жидких лекарственных препаратов для приема внутрь, для местного применения и т. д., для обеспечения требуемой микробиологической чистоты или стерильности, за исключением тех случаев, когда активная фармацевтическая субстанция, находящаяся в составе ЛП, обладает достаточной антимикробной активностью. При разработке любых ЛП, в состав которых включены антимикробные консерванты, эффективность этой группы ВВ должна быть подтверждена в соответствии с ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов» [2].

При осуществлении контроля качества ЛП для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо обязательно проводить испытания этих ВВ по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» (ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения»).

При разработке и использовании соответствующих методов контроля ВВ следует учитывать тот факт, что если ВВ не относится к категории активных фармацевтических субстанций, то его качество может оцениваться по соответствию требованиям ГОСТа, ОСТа или ТУ, поскольку такие ВВ могут выпускаться различными предприятиями, не относящимися к фармацевтической промышленности. В ряде случаев одно и то же ВВ может оцениваться по требованиям сразу нескольких нормативов [6].

В Европе, как правило, ВВ не рассматриваются как ЛС. На протяжении многих лет для контроля качества ВВ там были разработаны различные директивы и руководства [7–9].

Владелец разрешения на производство ЛС должен убедиться, что ВВ пригодны для использования в ЛП, установив, какова их надлежащая производственная практика. Это должно быть установлено на основе формализованной оценки риска (статья 46 (f) Директивы 2011/62/ЕС) [7].

Отбор, квалификация, одобрение и обслуживание поставщиков ВВ должны быть задокументированы как часть фармацевтической системы качества. Уровень надзора должен быть пропорционален риску. Необходимо поддерживать подтверждающие доказательства для каждого утверждения поставщика/материала (Пересмотренные руководящие принципы GMP ЕС, глава 5, раздел 5.27) [8].

Владельцем разрешения на производство должно быть внедрено Руководство по формализованной оценке риска для установления надлежащей производственной практики для вспомогательных веществ лекарственных средств, предназначенных к использованию человеком (МАН) [9].

Для определения требуемого GMP МАН (пользователь) должен оценить связанные с этим риски с точки зрения природы ВВ и от утвержденных поставщиков, которые поставляют это вещество. Этими поставщиками могут быть производители ВВ или дистрибьюторы [9].

В США ВВ определены как ЛС, а соответствующие монографии, регламентирующие их качество, размещаются в национальном формуляре [11].

Для проведения сравнительного анализа нормативных требований к ВВ были взяты несколько фармацевтических субстанций: лактоза, лецитин и мальтоза.

Требования к качеству, предъявляемые существующими нормативными документами к фармацевтической субстанции – лактозе, широко применяемой в составе ЛП, представлены в **табл. 1**.

Проведенный анализ нормативных источников свидетельствует о том, что оценить функциональные характеристики лактозы при ее использовании в качестве ВВ в составе ЛП, представленных в различных лекарственных формах, на основании требований существующих нормативных документов не представляется возможным.

Например, для лактозы, используемой в качестве наполнителя/разбавителя в твердых лекарственных формах (прессованных и порошкообразных ЛП), важное значение имеют такие характеристики, как «распределение частиц по размерам», «насыпная плотность и плотность после уплотнения».

В другом случае у лактозы, используемой в качестве переносчика основных действующих веществ в сухих порошковых ингаляторах, одной из важнейших характеристик является «удельная площадь поверхности порошка».

Таблица 1
ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА ЛАКТОЗА, ОБОЗНАЧЕННЫХ В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТАХ И СПРАВОЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

Наименование НД, регламентирующего качество вспомогательного вещества		Справочник по фармацевтическим вспомогательным веществам				
№	Наименование показателя	ГФ (ФС.2.1.0119.18)	ГОСТ 33567-2015	EP, 10-е издание	USP29 – NF24	Справочник по фармацевтическим веществам
	Описание	Белый или почти белый кристаллический порошок или белые кристаллы.	Кристаллический, свободно пере-сыпающийся порошок. Белый, однородный по всей массе. Слегка сладковатый, без запаха. Размер кристаллов от 50 мкм до 300 мкм.	Белый или почти белый кристаллический порошок.	Фармакопейная монография на лактозу отсутствует.	Есть монографии на лактозу безводную, лактозу для ингаляций, лактозы моногидрат. В твердом состоянии лактоза находится в различных изомерных формах в зависимости от условий кристаллизации и сушки, т. е. α-лактозы моногидрат, β-лактоза безводная и α-лактоза безводная. Стабильные кристаллические формы лактозы: α-лактозы моногидрат, β-лактоза безводная и стабильная α-лактоза безводная. Лактоза встречается в виде кристаллических частиц или порошка от белого до почти белого цвета. Лактоза не имеет запаха, обладает слегка сладким вкусом; α-лактоза примерно на 20% слаще сахарозы, а β-лактоза – на 40% слаще.
	Подлинность	1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции должен соответствовать спектру стандартного образца лактозы. 2. Качественная реакция. Должен выпасть желтый осадок, переходящий затем в коричневато-красный.				Индекс хрупкого разрушения: <ul style="list-style-type: none"> • 0,0749 (при давлении сжатия 189,5 МПа); • 0,0883 (при давлении сжатия 191,0 МПа) [10]. Индекс сцепления: <ul style="list-style-type: none"> • 0,0081 (при давлении сжатия 189,5 МПа); • 0,0052 (при давлении сжатия 191,0 МПа) [10]. Температура плавления 201 – 202 °С (для обезвоженного α-лактозы моногидрата). Содержание влаги. Моногидрат лактозы содержит примерно 5% по весу кристаллизационной воды и обычно имеет содержание воды в диапазоне 4,5 – 5,5% по весу.

Наименование НД, регламентирующего качество вспомогательного вещества						
№	Наименование показателя	ГФ (ФС.2.1.0119.18)	ГОСТ 33567-2015	ЕР, 10-е издание	USP29 – NF24	Справочник по фармацевтическим вспомогательным веществам
	Растворимость	Легко растворим в воде, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96%, практически нерастворим в хлороформе.	Индекс растворимости, см, сырого осадка: отсутствие осадка.	Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле (96%).		
	pH (кислотность)	Алкалиметрия, индикатор-фенолфталеин.	Титруемая кислотность, °Т, не более 10.	Алкалиметрия, индикатор – фенолфталеин.		
	Чистота: • Тяжелые металлы • Мышьяк	Декстрин. Растворение в спирте этиловом. Глюкоза или сахароза. Не более 0,5%. Гравиметрически после выпаривания раствора. Крахмал. Реакция с раствором йода. Хлориды. Не более 0,004% (ОФС «Хлориды») Кальций. Не более 0,06% (ОФС «Кальций») Сульфаты. Не более 0,02% (ОФС «Сульфаты», метод 2). Тяжелые металлы. Не более 0,0005% (ОФС «Тяжелые металлы», метод 2). Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»).	Массовая доля альфа-моногидрата лактозы, %, не менее 99,1. Массовая доля влаги, %, не более 0,7. Массовая доля белка, %, не более 0,05. Массовая доля золы, %, не более 0,1, в том числе: массовая доля хлоридов, %, не более 0,004. Удельное вращение плоскости поляризации, град.: от +52,0 до +53,5 включительно. Группа чистоты, не ниже I.	Идентификация Внешний вид / цвет раствора Оптическое вращение к р55,98 Кислотность или щелочность Тяжелые металлы Поглощающие белок и свет • примеси/вещества Поглощение • 210–220 нм • 270–300 нм • 400 нм Убыток от высыхания Вода Остаток при зажигании Сульфатированная зола Микробный предел Аэробные бактерии • Грибы и дрожжи • Отсутствие кишечной палочки • Отсутствие сальмонеллы Соотношение изомеров	р р – р54,48 р р 4р5 частей на миллион 40,25 40,07 40,04 40,5% 41,0% 40,1% – 4100 КОЕ/г 450 КОЕ/г р р	

Окончание таблицы 1

№	Наименование показателя	ГФ (ФС.2.1.0119.18)	Наименование НД, регламентирующего качество вспомогательного вещества			
			ГОСТ 33567-2015	ЕР, 10-е издание	USP29 – NF24	Справочник по фармацевтическим вспомогательным веществам
	Остаточные органические растворители	В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».				
	Количественное определение	—				
	Микробиологическая чистота		<p>КМАФАнМ, КОЕ/г, не более $1 \cdot 10^3$.</p> <p>Масса продукта (г), в которой не допускаются:</p> <ul style="list-style-type: none"> • БГКП (колиформы) 1,0; • патогенные, в том числе сальмонеллы 25; • стафилококки <i>S. Aureus</i> 1,0; • плесневые грибы, КОЕ/г, не более 10; • дрожжи, КОЕ/г, не допускаются 			

Вместе с тем отсутствие данного показателя в фармакопейных статьях и фармакопейных монографиях на лактозу делает недостаточными указанные в них критерии приемлемости для контроля ключевых физико-химических характеристик при ее применении в ингаляционных формах ЛП.

Заслуживает внимания наличие этих функциональных характеристик в статье на лактозу, размещенной в европейском справочнике на вспомогательные вещества, однако там отсутствует ссылка, в каком случае какая из функциональных характеристик актуальна [10].

Для проведения сравнительного анализа требований, предъявляемых к качеству такого широко распространенного ВВ, как лецитин, был проведен анализ действующих изданий Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ XIV, XV), Европейской фармакопеи (10-е издание), соответствующей монографии Фармакопеи США (USP29-NF24), статьи в европейском справочнике по фармацевтическим вспомогательным веществам, ГОСТ 32052-2013, Межгосударственного стандарта «Лецитины» (Е322).

Анализ показателей, характеризующих качество лецитина как ВВ, используемого в различных ЛП, представленных преимущественно в мягких лекарственных формах или эмульсиях, позволяет сделать заключение об их неоднородности и недостаточности. Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что ни один из нормативных документов не позволяет определять качество этого ВВ в зависимости от его происхождения. Известно, что в фармацевтической практике находит применение лецитин животного (яичный), растительного (соевый) и синтетического происхождения. Безусловно, ряд физико-химических свойств этих лецитинов, как и набор высших жирных кислот этих ВВ, в зависимости от происхождения будет отличаться, что, несомненно, скажется на их функциональных характеристиках. Более того, количественное определение как показатель качества у этой фармацевтической субстанции отсутствует. Следовательно, при необходимости замены фармацевтической субстанции лецитина одной природы на другую невозможно руководствоваться требованиями существующих нормативных документов.

В качестве примера, иллюстрирующего различные подходы к оценке качества ВВ в России и за рубежом, может быть использована фармацевтическая субстанция мальтозы, которая широко применяется в составе различных

ЛП – например, в биологических ЛП (БЛП) – в качестве стабилизатора. Мальтоза является хорошим хелатирующим агентом, а различные комплексы металлов, например мальтол алюминия и мальтол железа, исследовались как потенциально полезные терапевтические или экспериментальные агенты. Кристаллическая мальтоза используется в таблетках, получаемых методом прямого прессования [2].

В США мальтоза рассматривается FDA как пищевой продукт и поэтому не подпадает под действие правил о пищевых добавках и GRAS, она включена в базу данных неактивных ингредиентов FDA (пероральные растворы). Мальтоза включена в канадский список разрешенных немедицинских ингредиентов, а также входит в состав парентеральных препаратов, доступных в ряде стран мира [11].

В Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания ФС на мальтозу не размещена, однако в ней представлена ОФС.1.8.2.0011.18 [2], которая содержит методику количественного определения мальтозы в плазме человека.

На территории РФ действует ГОСТ, требования которого распространяются на патоку мальтозную. Согласно этому документу, определяют чистоту патоки и содержание в ней мальтозы, но качество самой мальтозы не оценивается [4].

Согласно монографии Фармакопеи США, мальтозу оценивают не только по описанию и чистоте, но и проводят количественное определение, что позволяет более тщательно подойти к определению качества этого ВВ [7]. В Европейской фармакопее монография на мальтозу отсутствует.

Несомненный интерес представляет статья на мальтозу, размещенная в справочнике по ВВ, издаваемом в Европе [10]. Она содержит не только полную химическую характеристику мальтозы и описание ее физико-химических свойств, но и нормативные требования к чистоте, методики их оценки, методику количественного определения мальтозы, а также спектр ее применения в фармацевтической практике. Отдельные характеристики качества мальтозы свидетельствуют о необходимости их оценки в случае использования в производстве ЛС. Так, угол откоса, объемная и насыпная плотность необходимы для мальтозы, применяемой в производстве таблеток, растворимость и кристалличность важны для парентеральных лекарственных форм и т. д.

ВЫВОДЫ

Требования к качеству ВВ, содержащиеся в ГОСТах, ОСТах или ТУ, как правило, ограничиваются требованиями к чистоте ВВ и оценке отдельных физико-химических характеристик (температура плавления, температура кипения и др.). В то же время такие показатели, как «Подлинность», «Количественное определение», «Микробиологическая чистота/стерильность», как правило, в этих нормативных документах отсутствуют [4].

Вместе с тем в фармакопейной статье, регламентирующей качество активной фармацевтической субстанции, эти показатели являются обязательными. В том случае, когда ВВ в других ЛП выполняют функцию активной фармацевтической субстанции, например спирт этиловый, глюкоза, натрия хлорид и др., качество такого ВВ оценивается по соответствующей ФС [2,3].

Однако ни фармакопейная статья, ни другие нормативные документы, регламентирующие качество ВВ (ГОСТы, ОСТы, ТУ), не содержат требований к оценке функциональных характеристик ВВ, позволяющих ему осуществлять свое назначение в составе ЛП [5].

При этом некоторые зарубежные руководства (например, европейский справочник по вспомогательным веществам) в составе статей на различные фармацевтические субстанции содержат следующие ключевые разделы: наименование, описание, структурная формула, фармакопейные показатели качества («Подлинность», «Количественное определение», «Микробиологическая чистота/стерильность» и др.). Наряду с этими показателями особого внимания заслуживает раздел о функциональных, признанных в качестве основных для проведения последующей оценки одной или нескольких характеристик вещества при использовании его в качестве ВВ в составе конкретного ЛС [10].

Следует отметить целесообразность размещения таких функциональных характеристик в обязательной части монографии или ФС, поскольку они представляют собой критерии качества фармацевтической субстанции, используемой в качестве ВВ, с обязательным указанием при этом его функционального назначения [3].

Контроль этих показателей качества ВВ, несомненно, будет способствовать повышению качества ЛС за счет повышения контроля качества на стадии фармацевтической разработки и отдельных стадиях производственного цикла выпускаемого ЛС.

Соответственно, для обеспечения должного качества ЛС надлежащая оценка функциональных характеристик входящих в его состав ВВ является одним из важнейших условий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 (в последней редакции от 30.01.2024). [Электронный ресурс] <http://base.garant.ru/12174909>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. [Электронный ресурс] <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. [Электронный ресурс] <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>
4. ГОСТ 32052-2013, Межгосударственный стандарт «Лецитины» (Е322) от 26.11.2013. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации (МГС). [Электронный ресурс] <https://docs.cntd.ru/document/1200102284>
5. ГОСТ 33567-2015, Межгосударственный стандарт «Сахар молочный» от 12.11.2015. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации (МГС). [Электронный ресурс] <https://docs.cntd.ru/document/1200127752>
6. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. Современный подход к анализу и стандартизации вспомогательных веществ // Вопросы биологической и медицинской химии. 2009. №2. С. 14–23.
7. Директива ЕС о фальсифицированных лекарственных средствах 2011/62. Квалификация поставщиков вспомогательных веществ.
8. Пересмотр стандарта GMP ЕС 2014 года, часть 1, глава 5. Производство – исходные материалы, 5.29 – вспомогательных веществ.
9. Руководство по формализованной оценке риска для установления надлежащей производственной практики в отношении вспомогательных веществ лекарственных средств для использования человеком, от 19.03.2015.
10. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition, 2009, 855, 422–424.
11. United States Pharmacopoeia (USP), National Formulary, USP 46, NF 41.
12. European Pharmacopoeia, 10th edition.

MODERN APPROACHES TO THE COMPILATION OF QUALITY STANDARDS FOR EXCIPIENTS

K.M. Sakanyan, S.A. Kedik, A.V. Panov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “MIREA – Russian Technological University”, Moscow, Russia

An analysis of the current state of regulatory requirements for the quality of pharmaceutical substances included in medicines as excipients indicates that this issue needs serious specification, especially in terms of evaluating the functional characteristics of these substances. The list of quality indicators included in the relevant monographs of foreign pharmacopoeias or pharmacopoeial articles of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation does not contain indicators characterizing the functional purpose of the auxiliary substance.

Keywords: medicinal drug, pharmaceutical substances, excipients, quality indicators

УДК 616.718-007.24

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.81.47.006>

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ЗАДАЧИ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ОРТЕЗИРОВАНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С УЧЕТОМ ТРЕБОВАНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Р.А. Голубенко, доктор фарм. наук, доцент, начальник кафедры ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

ryatigra@inbox.ru

С.З. Умаров, доктор фарм. наук, профессор, профессор кафедры ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

usz@inbox.ru

С.А. Бунин, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры медицинского и фармацевтического товарооборота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

malnevo2020@mail.ru

Ж.В. Мироненкова, доктор фарм. наук, профессор кафедры медицинского и фармацевтического товарооборота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

shanna.mironenkova@pharminnotech.com

Л.Э. Фролов, аспирант кафедры медицинского и фармацевтического товарооборота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

lavrentij.frolov@spscpu.ru

Вопрос обязательности клинических рекомендаций все еще остается достаточно дискуссионным, тем не менее общественное мнение и мнение профессионального медицинского сообщества постепенно приходят к консенсусу, что клинические рекомендации являются обязательными к исполнению при оказании медицинской помощи, а следовательно, обязательный характер приобретают перечни соответствующих лекарственных средств и медицинских изделий.

Проведен структурный анализ клинических рекомендаций, разработанных с целью оказания медицинской помощи и лечения при травмах, в количестве 20 единиц. Структурный анализ взятых для исследования клинических рекомендаций позволил выделить в каждом документе раздел «Методы лечения с оценкой их результативности; реабилитационные мероприятия; меры по профилактике заболевания/состояния согласно модели пациента», представляющий особый интерес с точки зрения настоящего исследования.

В качестве основного источника актуальных сведений о видовом и модельном ассортименте медицинских изделий для ортезирования был использован Государственный реестр медицинских

изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Оптимизация выбора рекомендуемых медицинских изделий проведена путем ранговой экспертной оценки, результаты которой обрабатывались с помощью пакета программного обеспечения Statistica.

Ключевые слова: клинические рекомендации, медицинские изделия, структурный анализ, экспертная оценка

Несмотря на то что вопрос обязательности клинических рекомендаций все еще остается достаточно дискуссионным, тем не менее общественное мнение и мнение профессионального медицинского сообщества постепенно приходят к консенсусу, что клинические рекомендации являются обязательными к исполнению при оказании медицинской помощи. Этому способствует и тот факт, что контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам осуществляется страховыми медицинскими организациями, Федеральным

фондом обязательного медицинского страхования и территориальными фондами обязательного медицинского страхования [1].

Порядок осуществления такого контроля утвержден приказом Минздрава России от 19.03.2021 №231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения».

В указанном Порядке четко обозначено, что правильность установления диагноза, своевременность назначения лекарственных средств, полнота применения медицинских изделий оценивается «в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи».

Разработка клинических рекомендаций для оказания медицинской помощи, лечения травм опорно-двигательного аппарата как составной части травматизма в России обусловлена возросшим уровнем травматизма, в том числе детского [2], распространенностью вывихов, растяжений, переломов и смещений, а также увеличением числа инвалидизирующих травм и травматических ампутаций (0,1–0,9 случая на 1000 человек населения), которые ведут к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения при амбулаторном и стационарном лечении. Все это создает дополнительные расходы для бюджетов различных уровней по социальным статьям, потому что зачастую получение инвалидизирующей травмы, особенно производственной, ведет к развитию иждивенческой позиции у индивидов трудоспособного возраста [3–5].

Логично сделать вывод, что наличие зарегистрированных медицинских изделий в клинических рекомендациях является основанием для включения таких изделий в стандарты оснащения функциональных отделений медицинских организаций, а также базой для расчетов потребности в таких изделиях.

Цель – разработка методического подхода к решению проблемы оптимального выбора медицинских изделий для ортезирования нижних конечностей учетом требований клинических рекомендаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В современной травматологической практике все реже используется гипсовая десмургия, которую практически вытеснили заводские серийные

ортопедические изделия, приобретаемые пациентом самостоятельно по рекомендации врача. Принцип действия иммобилизирующих ортезов идентичен гипсовой повязке, однако изделие обладает меньшей массой, регулируется по размеру, позволяет осуществлять гигиенический уход.

В частности, при переломах костей нижних конечностей применяются иммобилизирующие ортезы большого пальца с фиксацией плюснефалангового сустава, голеностопного сустава, шины из пластиковых и полимерных материалов на кости голени, ортезы-наколенники с жесткими ребрами, ортезы тазобедренного сустава, корсеты и другие типы ортопедических изделий.

Нами был проведен структурный анализ двадцати клинических рекомендаций, разработанных с целью оказания медицинской помощи и лечения при травмах нижних конечностей. Из всей совокупности рассматриваемых клинических рекомендаций четыре документа предназначались для проведения медицинской реабилитации, еще четыре – исключительно для оказания медицинской помощи в условиях стационара. Остальные 12 документов имели комплексный характер, в которых давались рекомендации при оказании амбулаторной, стационарной, а также неотложной медицинской помощи.

В качестве основного источника актуальных сведений о видовом и модельном ассортименте медицинских изделий для ортезирования был использован Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (далее – Реестр МИ). Оптимизация выбора рекомендуемых медицинских изделий была проведена путем ранговой экспертной оценки, результаты которой обрабатывались с помощью пакета программного обеспечения Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурный анализ вышеупомянутых клинических рекомендаций позволил выделить в каждом документе раздел «Методы лечения с оценкой их результативности; реабилитационные мероприятия; меры по профилактике заболевания/состояния согласно модели пациента», представляющий особый интерес с точки зрения настоящего исследования.

Далее на примере клинических рекомендаций «Гонартроз» рассмотрим разделы, касающиеся

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНЖИРОВАНИЯ ИСХОДНОГО ПЕРЕЧНЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ОРТЕЗИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ГОНАРТРОЗОМ

№	Наименование	Среднее значение ранга
1	Тутор на коленный сустав для взрослых	3,3
2	Ортез для нижней конечности – коленный	4,1
3	Тутор на коленный сустав с захватом голени и бедра	4,8
4	Ортезы для фиксации суставов конечностей с лечебной и профилактической целью – на коленный сустав	4,9
5	Туторы на нижние конечности – на коленный сустав	7,0
6	Аппарат на коленный сустав с регулируемым шарниром	9,6

в первую очередь вопросов, связанных с применением медицинских изделий. Как показал проведенный анализ, в разделе 3.1 «Консервативное лечение» отмечено, что «Рекомендовано ортезирование короткими курсами при обострении и преимущественной локализации артроза в бедренно-надколенниковом сочленении». В частности, рекомендованы ортезы (брейсы), которые за счет моделируемых боковых ребер жесткости и шарниров позволяют скорректировать измененную ось конечности для разгрузки внутреннего или наружного отдела сустава и при помощи стабилизаторов центрировать движение надколенника относительно мышечков бедренной кости при наличии его латерального подвывиха.

На основании вышеизложенного, а также основываясь на данных реестра МИ был сформирован исходный перечень медицинских изделий для ортезирования пациентов с диагностированным гонартрозом. В целом такой перечень изделий включал зарегистрированные в нашей стране ортезы (ортез для нижней конечности коленный и др.), туторы (тутор на коленный сустав с захватом голени и бедра и др.), а также целый ряд других подобных медицинских изделий.

Хотя при формировании вышеупомянутого перечня в него были включены изделия исключительно отечественных производителей, тем не менее объем перечня был избыточен (30 наименований), что не давало возможности рекомендовать его для реализации в реальной медицинской практике.

Для решения данной проблемы использован метод экспертной оценки в формате группы из пяти специалистов, которым было предложено оценить исходный список при помощи ранжирования по принципу: «ранги 1–10 – ре-

комендовать в первую очередь; ранги 11–20 – рекомендовать во вторую очередь; ранги 21–30 – не рекомендовать».

Поскольку процесс оценивания подразумевает участие нескольких экспертов, расхождения в их оценках неизбежны. Однако величина этого расхождения имеет важное значение. В качестве меры согласованности было решено использовать коэффициент конкордации Кенделла. Результаты обработки данных ранжирования исходного перечня медицинских изделий, рекомендованных в качестве средств ортезирования при гонартрозе, представлены в **табл. 1**.

Представленные в **табл. 1** результаты экспертной оценки сортированы в порядке возрастания среднего ранга, определенного по результатам оценки пяти специалистов. При этом степень согласованности мнения (коэффициент конкордации) экспертов составила 0,74993, что позволяет признать полученные результаты положительными.

Таким образом, первые шесть наименований медицинских изделий могут быть рекомендованы в первую очередь для ортезирования пациентов с диагностированным гонартрозом с учетом имеющихся клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

Рынок медицинских изделий имеет серьезные отличия от рынка обычных товаров. Он формируется в силу того, что медицинские изделия являются социально ориентированным продуктом и регулирование их оборота осуществляется методами государственного воздействия на систему экономических отношений.

Из этого следует требование обязательного обеспечения обратной связи между результатами эффективности применения медицинских изделий и оценки баланса в системе «ресурсы – спрос». Конкретной формой выражения обратной связи является структурно-функциональный анализ таких изделий. Однако в отличие от стандартной ситуации в данном случае существует асимметрия информации о медицинских изделиях как для пациента, так и для медицинского специалиста в отношении качества и свойств рассматриваемых медицинских изделий.

Конечный потребитель (пациент) не всегда способен оценить и не всегда может получить достоверную и исчерпывающую информацию о конкретной товарной группе (медицинском изделии), а следовательно, для принятия объективного и оптимального решения необходимо учитывать мнение врача-специалиста. С целью исключения фактора субъективизма в качестве источника экспертного мнения для выбора оптимального варианта медицинского изделия необходимо проведение комплексного структурного анализа клинических рекомендаций, относящихся к классу «Травматология», Реестра МИ на базе метода экспертной оценки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мустафина-Бредихина Д.М. Клинические рекомендации как источник обязательных требований: можно ли наказать за невыполнение? // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2023. – №11(4). – С. 44–47.
2. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Соловьева К.С., Залетина А.В. Детский травматизм и оказание специализированной помощи детям в мегаполисе (на примере Санкт-Петербурга) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2018. – №2. – С. 16–23.
3. Сытин Л.В., Жестикова М.Г. Проблемы инвалидности и реабилитации инвалидов от трудового увечья в Кузбассе // *Политравма*. – 2014. – №3. – С. 83–87.
4. Третьяков Н.В., Афонская Т.А. Медико-социальные и психологические последствия травматизма в России // *Медицинская сестра*. 2017. – №2. – С. 14–17.
5. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. – №2. – С. 48–55.

METHODOLOGICAL APPROACH TO SOLVING THE PROBLEM OF OPTIMAL SELECTION OF MEDICAL DEVICES FOR LOWER LIMB ORTHOTICS TAKING INTO ACCOUNT THE REQUIREMENTS OF CLINICAL RECOMMENDATIONS

R.A. Golubenko¹, S.Z. Umarov¹, S.A. Bunin², Zh.V. Mironenkova², L.E. Frolov²

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

The clinical recommendations became mandatory since the beginning of the current year, but not every list of relevant medicines and medical devices in them is complete and clear. The study objective is the development of a methodological approach towards solving the problem of optimal choice of medical devices taking into account the requirements of clinical recommendations on the example of orthotics for lower limbs. Methods included a structural analysis of 20 clinical guidelines and optimization of the medical device choice by a ranked expert assessment, with the results processed by the software package "Statistica". The main information source about devices was State Register of Medical Devices and Organisations engaged in the production and manufacturing of medical devices. As the structural analysis of clinical recommendations has shown, the information related primarily to issues related to the use of medical devices is presented in section 3.1 "Conservative treatment". An initial list of 30 medical devices for gonarthrosis patients' orthotics was formed based on the section of State Register of Medical Devices. The list was optimised with the method of expert evaluation in the format of an expert group of five specialists by ranking, which allowed to reduce the number of medical devices that meet the requirements of clinical recommendations to six items.

Keywords: clinical guidelines, medical devices, structural analysis, expert judgement

УДК 331.225.3+615.1

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.71.23.007>

РИСКИ ОПЕРАЦИЙ ПО ПРЕМИРОВАНИЮ РАБОТНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.А. Теодорович, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-3401-3438, SPIN ID: 6151-1684

teodorovich_aa@pfur.ru

Е.Е. Лоскутова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1514-0941, SPIN ID: 1133-0394

loskutova_ee@pfur.ru

Т.П. Лагуткина, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-4518-7126, SPIN ID: 3416-3510

lagutkina_tp@pfur.ru

Системы мотивации работников на основе ключевых показателей эффективности (KPI) широко используются при премировании специалистов организаций, работающих на фармацевтическом рынке. Целью исследования было выявление рисков, возникающих при использовании таких систем мотивации. Проведенный анализ судебной практики позволил установить, что осуществление премирования на основе KPI приводит к возникновению рисков исключения налоговым органом премий из расходов, принимаемых для целей исчисления налога на прибыль, несогласия работников с размерами премиальных выплат, а также недобросовестных действий руководителя организации. По каждому из выявленных рисков были определены его источники, а также последствия реализации, в том числе возможные финансовые потери.

Ключевые слова: ключевые показатели эффективности, риски, премирование, фармацевтические организации

За два последних десятилетия премирование с использованием ключевых показателей эффективности – KPI (Key Performance Indicators) стало обычной практикой для организаций, работающих в сфере обращения лекарственных средств. Системы мотивации на основе KPI широко используются при премировании медицинских представителей, специалистов по клиническим

исследованиям, провизоров, фармацевтов аптечных организаций и т. д. [1–3,11].

Федеральный закон от 06.12.2011 №402-ФЗ «О бухгалтерском учете» (ст. 19) обязывает организации осуществлять внутренний контроль совершаемых фактов хозяйственной жизни, к которым относятся и операции по премированию. Согласно рекомендациям Минфина РФ, внутренний контроль включает процесс выявления рисков [4].

Понимание рисков, возникающих при премировании работников на основе KPI, необходимо как при принятии решения о внедрении такой системы мотивации (или отказе от идеи ее внедрения), так и при осуществлении внутреннего контроля соответствующих операций.

Целью настоящего исследования было выявление рисков, возникающих при использовании систем мотивации работников фармацевтических организаций с применением KPI.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели была проанализирована судебная практика по спорам, связанным с премированием работников на основе KPI, за последние 5 лет. В процессе исследования использованы общенаучные методы – логический анализ, классификация, группировка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа выявлены следующие риски операций по премированию работников с применением КРІ:

- исключение налоговым органом премий из расходов, принимаемых для целей исчисления налога на прибыль;
- несогласие работника с размерами премий или их невыплатой;
- недобросовестные действия руководителя организации [5–7 и др.].

По выявленным рискам были определены ситуации, которые приводили к их возникновению (далее – источники рисков), а также последствия их реализации, в том числе размеры возможных финансовых потерь.

Риск: исключение налоговым органом премий из расходов, принимаемых для целей исчисления налога на прибыль. Согласно ст. 255 Налогового кодекса РФ (далее – НК РФ), в расходы, принимаемые в целях налогообложения прибыли, включаются только премии работникам, предусмотренные трудовыми и (или) коллективными договорами. К расходам на премирование также предъявляются общие требования ст. 252 НК РФ – документального подтверждения и экономической обоснованности.

Разъясняя применение ст. 252, 255 НК РФ, Федеральная налоговая служба России (далее – ФНС) указывает, что для учета расходов совокупность документов, устанавливающих обязанность работодателя по премированию, должна четко определять порядок расчета обязательных к выплате премий, которые основой для своего исчисления имеют конкретные показатели оценки труда работников. Другими обязательными условиями являются наличие документального подтверждения достижения установленных показателей и начисление выплат в соответствии с действующей в организации системой премирования [8].

Судебная практика свидетельствует о том, что вышеизложенная позиция ФНС последовательно реализуется при налоговом контроле, а источниками риска исключения расходов являются выявляемые в ходе налоговых проверок:

- отсутствие условий о премировании в трудовых договорах работников;
- противоречия между условиями премирования, установленными в трудовом договоре и в локальном нормативном акте (далее – ЛНА);
- отсутствие установленных КРІ и (или) их неоднозначные формулировки;

- недостижение установленных КРІ и (или) отсутствие какого-либо подтверждения их достижения;
- недостоверность определения показателей, используемых для определения размеров премирования;
- несоразмерность суммы премии экономическим результатам деятельности организации [5,9,10].

Анализ судебной практики позволяет сделать вывод о том, что налоговые органы тщательно устанавливают корректность применения КРІ, не ограничиваясь только изучением документов (ЛНА, приказов и т. д.), а получая и иные доказательства необоснованности расходов. Например, в одном из споров были получены объяснения работников, в которых последние не смогли назвать конкретные достижения, за которые были премированы. В другом деле с целью установления действительного смысла спорной формулировки, касающейся применения КРІ, была даже проведена лингвистическая экспертиза содержащего их ЛНА [5,10].

Риск: несогласие работника с размерами премиальных выплат или невыплатой премии. Изучение судебных актов по спорам между работниками и работодателями, в том числе осуществляющими деятельность на фармацевтическом рынке, позволило установить следующие источники рассматриваемого риска:

- невыплата премии работнику, выполнившему КРІ, но уволенному на момент выплаты премии;
- невыплата премии в связи с непринятием решения о ее выплате органами управления организацией (например, генеральным директором);
- несвоевременное утверждение пересмотренных версий ЛНА;
- отсутствие ознакомления работников с ЛНА;
- некорректные формулировки целей и оценки их выполнения;
- невыплата (или снижение) премии в случае применения к работнику дисциплинарного взыскания [6,11–13 и др.].

На основании ст. 129, 135 Трудового кодекса РФ (далее – ТК РФ) заработная плата, включая премии, устанавливается в соответствии с действующей у работодателя системой оплаты труда. Право устанавливать систему оплаты труда, в том числе премирования, закреплено ТК РФ за работодателем. Однако, предоставляя такое право, трудовое законодательство не предоставляет ему права при наличии им же установленных критериев премирования определять размер премий произвольно, по своему усмотрению, вне зависи-

мости от выполнения этих критериев работником, что подтверждается судебной практикой [13–15].

Проведенный анализ показал, что корректность изложения условий премирования (полнота, однозначность, детальность), их соответствие законодательству, четкость принятого

работодателем порядка оценки достижений и ее надлежащее документальное оформление являются, наряду с соблюдением установленного порядка премирования, решающими факторами при принятии судебных актов в пользу работодателя. Однако обращает на себя внимание тот

Таблица 1

ПОСЛЕДСТВИЯ РЕАЛИЗАЦИИ РИСКОВ ПРИ ПРЕМИРОВАНИИ РАБОТНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРІ

№ п/п	Описание риска	Последствия реализации риска	Возможные потери финансовых и иных ресурсов
1	Исключение налоговым органом премий из расходов, принимаемых для целей исчисления налога на прибыль	Досудебные и судебные споры с налоговым органом	В случае принятия решения в пользу налогового органа: доначисление налога на прибыль по ставке 25% от суммы исключенных расходов на премирование (25% – общая ставка, согласно статье 284 НК РФ, с 01.01.2025), штраф как минимум 20% от суммы доначисленного налога (статья 122 НК РФ), пени – по расчету, сумма в зависимости от длительности просрочки уплаты налога (статья 75 НК РФ). При неуплате доначисленной суммы (в некоторых случаях): передача материалов налоговой проверки в следственные органы для возбуждения уголовного дела (пункт 3 статьи 32 НК РФ). В любом случае: отвлечение ресурсов (трудовых и временных) на оспаривание доначислений. Финансовые расходы в случае необходимости привлечения сторонних специалистов в области права.
2	Несогласие работника с размерами премиальных выплат или невыплатой премии	Предъявление работником претензий к работодателю (досудебный и (или) судебный споры) Обращение работника в Госинспекцию труда за защитой своих прав	В случае принятия судом решения в пользу работника: доначисление сумм премиальных выплат, процентов (денежной компенсации) за нарушение срока выплаты в размере не ниже 1/150 действующей ключевой ставки ЦБ РФ от этой суммы за каждый день просрочки выплаты (статья 236 ТК РФ), моральный вред в сумме, определенной судом или соглашением сторон трудового договора (статья 237 ТК РФ). Отвлечение ресурсов (трудовых и временных) на оспаривание. Финансовые расходы в случае необходимости привлечения сторонних специалистов в области права.
3	Недобросовестные действия руководителя организации	Предъявление организацией к ЕИО требований по возмещению убытков от необоснованного премирования	В случае проигрыша организации в суде потери денежных средств в размере выплаченных премий ЕИО и страховых взносов в соответствующей сумме. Отвлечение ресурсов (финансовых, трудовых, временных) на оспаривание. Финансовые расходы в случае необходимости привлечения сторонних специалистов в области права. При исключении расходов на премирование налоговым органом из расходов для целей налогообложения доначисление налога на прибыль и иные потери, указанные в пункте 1 данной таблицы.

факт, что споры возникают даже в случаях достаточно корректной формулировки условий премирования в ЛНА и оценки достижения KPI (их адекватность в дальнейшем не вызывает вопросов у судов). Данное обстоятельство позволяет предположить как недостаточно внимательное изучение этих документов работниками, так и завышенную оценку ими собственных достижений [6,12,14,16].

Заслуживает отдельного внимания наличие разнонаправленной судебной практики по ситуациям невыплаты премии работнику, выполнившему KPI, но уволенному на момент выплаты. Позиция одних судов состоит в том, что неосуществление премирования уволенных работников не противоречит ТК РФ и не свидетельствует о допущенной дискриминации, другие суды занимают противоположную позицию [11,17].

Отсутствие единообразной судебной практики означает невозможность устранить рассматриваемый источник риска путем даже безупречно точной формулировки в ЛНА об отсутствии обязанности работодателя по выплате уволенным работникам. Положительным моментом является то, что при включении в ЛНА обязанности по выплате ранее заработанных премий уволенным работникам (во избежание несогласия работника с выплатой) налоговых рисков у организации не возникает [18].

Риск: недобросовестные действия руководителя организации. Исходя из положений ТК РФ (ст. 16, 20, 56, 273 и др.) и иных законодательных актов, единоличный исполнительный орган компании (руководитель, генеральный директор и т. п. – ЕИО) наделен правами и обязанностями работодателя только в отношениях с иными работниками, но не в отношении себя. Любые денежные выплаты ему, в том числе премии, должны производиться исключительно с согласия и на основании выраженного волеизъявления работодателя, которым в отношении него является руководимая им организация, обычно в лице уполномоченного представителя собственников.

Суды неоднократно указывали на правильность такого подхода к полномочиям ЕИО, тем не менее практика необоснованных выплат премий ЕИО самому себе остается актуальной, и фармацевтический бизнес не является здесь исключением. Как правило, такие выплаты признаются недобросовестными действиями ЕИО, наносящими ущерб экономическим интересам организации, и рассматриваются в рамках судебных споров о возмещении ущерба, предъявляемого ЕИО [7,19].

Отметим, что в организациях, где были допущены рассматриваемые действия со стороны ЕИО, обычно отсутствовал какой-либо регламент его премирования. Данное обстоятельство представляется одним из источников рассматриваемого риска. Другим его источником, по нашему мнению, является недостаточный текущий контроль за деятельностью ЕИО – претензии к руководителю обычно возникают уже после его увольнения [19].

Последствия реализации описанных выше рисков представлены в **табл. 1**. Приведенные данные свидетельствуют о том, что выявленные риски в случае их реализации влекут существенные финансовые потери. Однако и их нефинансовые последствия (возможность возбуждения уголовного дела в отношении руководителя и т. д.) также, безусловно, являются важными.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ позволил выявить риски, возникающие у фармацевтических организаций при премировании работников с применением KPI. Серьезность последствий реализации выявленных рисков определяет актуальность разработки путей их снижения участниками фармацевтического рынка, использующими данную систему мотивации работников.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Галимова Э.Р. Актуальные направления мотивации трудовой деятельности персонала на биотехнологическом фармацевтическом предприятии // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 2022. – С. 1018–1022.
2. Кондратов С.Ю., Кимадзе М.И. Возможность интеграции ключевых показателей эффективности в фармацевтической организации // Вестник Академии права и управления. – 2019. – №4(57). – С. 34–43.
3. Толмачев А. Медицинский отдел: ключевые показатели эффективности. <https://remedium.ru/>

- health/meditsinskiy-otdel-klyuchevye-pokazateli-effektivnosti/ (lfnf (дата обращения 21.06.2024).*
4. Информация Минфина России от 25.12.2013 №ПЗ-11/2013.
 5. Решение Арбитражного суда Сахалинской области от 22.09.2021 по делу №А59-1863/2021.
 6. Апелляционное определение СК по гражданским делам Московского городского суда от 25.11.2022 по делу №33-43792/2022.
 7. Определение Верховного суда РФ от 12.01.2024 №309-ЭС23-28138 по делу №А76-29626/2019.
 8. Письмо ФНС РФ от 01.04.2011 №КЕ-4-3/5165.
 9. Постановление Арбитражного суда Западно-Сибирского округа от 22.05.2020 по делу №А70-13527/2019.
 10. Постановление Девятого арбитражного апелляционного суда №09АП-58624/2018 от 22.01.2018.
 11. Определение СК по гражданским делам Седьмого кассационного суда общей юрисдикции от 20.10.2022 по делу №8Г-15437/2022.
 12. Апелляционное определение СК по гражданским делам Московского городского суда от 27.04.2023 по делу №33-19006/2023.
 13. Определение Седьмого кассационного суда общей юрисдикции от 28.05.2024 №8Г-7144/2024.
 14. Определение СК по гражданским делам Седьмого кассационного суда общей юрисдикции от 11.05.2022 по делу № 8Г-5767/2022.
 15. Определение СК по гражданским делам Седьмого кассационного суда общей юрисдикции от 02.12.2021 по делу №8Г-17956/2021.
 16. Апелляционное определение СК по гражданским делам Московского городского суда от 13.09.2022 по делу №33-31567/2022.
 17. Апелляционное определение СК по гражданским делам Московского городского суда от 09.10.2023 по делу №33-38025/2023.
 18. Письмо Минфина России от 08.05.2020 №03-03-6/1/37404.
 19. Решение Арбитражного суда Новосибирской области от 22.03.2022 по делу №А45-2868/2021.

RISKS OF OPERATIONS FOR PAYING BONUSES TO EMPLOYEES OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS USING KEY PERFORMANCE INDICATORS

A.A. Teodorovich, E.E. Loskutova, T.P. Lagutkina

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Employee motivation systems based on key performance indicators (KPIs) are widely used when rewarding specialists of organizations operating in the pharmaceutical market. The purpose of the study was to identify the risks that arise when using such motivation systems. The analysis of judicial practice made it possible to establish that the implementation of bonuses based on KPI leads to risks of exclusion by the tax authority of bonuses from expenses accepted for the purpose of calculating income tax, disagreement of employees with the amount of bonus payments, as well as unfair actions of the head of the organization. For each of the identified risks, its sources were identified, as well as the consequences of implementation, including possible financial losses.

Keywords: Key Performance Indicators, risks, bonuses, pharmaceutical organization

УДК 615.065

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.45.61.008>

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

А.А. Таубэ, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Россия

Aleksandra.taube@pharminnotech.com

С.Д. Марченко, завуч, канд. фарм. наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Россия

marchenko_s_d@staff.sechenov.ru

Для повышения объективности в принятии решений по разработке мероприятий по управлению рисками ДРУ нуждаются в разработке критериев для оценки рисков и их ранжирования. Цель исследования – разработка модели системы поддержки принятия держателем регистрационного удостоверения организационно-управленческих решений по управлению рисками применения лекарственного препарата на всех стадиях его жизненного цикла с учетом миссии и бюджета организации. В основу модели положены принципы процессного подхода ISO 9001 и ICH Q9, разработанные исследователями теоретические основы бизнес-планирования. Использовались методы экспертных оценок, рекурсии, SADT. Разработана процессная модель комплексного управления рисками применения лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения на основе расчета разработанных критериев «удельный вес этапа жизненного цикла лекарственного препарата», «степень влияния ДРУ на управление рисками». Модель позволяет проводить оценку всех выявленных рисков, адаптируется в зависимости от потребностей предприятия в подходящих продуктах бизнес-моделирования; интегрируется в общую систему риск-менеджмента предприятия (включая общие или дивизионные риски) и используется при разработке комплексной стратегии организации; способствует автоматизации бизнес-процессов, разработке и реализации стратегии предприятия, адаптивному управлению организации в соответствии с миссией предприятия и политикой по качеству; позволяет выявить тренды; управлять рисками на операционном, тактическом, стратегическом уровнях.

Ключевые слова: риски применения лекарственных препаратов, безопасность лекарственных средств, жизненный цикл лекарственных препаратов, фармаконадзор, управление рисками, риск-ориентированный подход

Задача разработки практических решений для управления рисками применения лекарственных препаратов (ЛП) является актуальной для держателей регистрационных удостоверений (ДРУ). Разные виды рисков управляются различными подразделениями фармацевтического предприятия и другими субъектами обращения ЛП. Планирование деятельности по управлению рисками ДРУ опирается на предварительное риск-ориентированное планирование ресурсов. При этом важно выделить не только важные медицинские риски, но и все возможные риски на всех этапах жизненного цикла (ЖЦ), которые могут оказать неблагоприятное влияние на соотношение «польза/риск» ЛП, а также повлиять на перспективное устойчивое развитие фармацевтического предприятия [1]. Для повышения объективности в принятии управленческих решений по разработке мероприятий по управлению рисками ДРУ необходимо разработать критерии оценки рисков и их ранжирования.

Цель исследования – разработка модели системы поддержки принятия держателем регистрационного удостоверения организационно-управленческих решений по управлению рисками применения лекарственного препарата на всех стадиях жизненного цикла с учетом миссии и бюджета организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу модели положены принципы процессного подхода ISO 9001 [2,3], ICH Q9 [4], разработанные исследователями теоретические основы бизнес-планирования [5–7]. Использовались методы экспертных оценок, рекурсии, SADT [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка критерия «удельный вес этапа жизненного цикла лекарственного препарата»

Возникающие при применении ЛП риски имеют неодинаковый вес для разных групп ЛП в совокупном риске, связанном с применением каждого

ЛП [1]. Вклад рисков на отдельных этапах ЖЦ ЛП будет неодинаков для разных групп ЛП. Методом экспертных оценок были составлены перечни факторов риска (критериев) для оценки важности этапов ЖЦ ЛП (**табл. 1**).

Удельный вес этапа (**табл. 2**) рассчитывается как отношение набранных баллов к общему количеству баллов всех этапов, умноженное на 100%, по формуле 1:

$$Э_i = \frac{Б_i}{\sum Б} 100\%, \quad (1)$$

где $Э_i$ – удельный вес этапа i ; $Б_i$ – количество баллов, набранное этапом i ; $\sum Б$ – общее количество баллов по всем этапам.

Таблица 1

ЧЕК-ЛИСТ ДЛЯ РАСЧЕТА УДЕЛЬНОГО ВЕСА ЭТАПА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ЛП

Критерий	Баллы
1-й этап «производство»	
биологический ЛП	Биологический – 2 Другой – 0
Требуются специальные требования к сырью: вариабельность, особенности стандартизации	Да, высокая вариабельность – 3 Да, есть – 2 Нет – 0
Требуются специальные условия для хранения сырья, полу-продуктов	Да – 2 Нет – 0
Статистика по нарушениям условий хранения, приводящая к реализации рисков	Высокая – 2 Средняя – 1 Низкая – 0
Статистика по выявлению производственного брака высокая (тренд)	Высокая – 3 Средняя – 1 Низкая – 0
Итого баллов (max)	12
2-й этап «распределение»	
Требуются специальные требования к дистрибьютору	Строгие специальные требования – 3 Специальные требования – 2 Нет – 0
Требуются специальные условия для перевозки и хранения	Да – 1 Нет – 0
Срок хранения ниже обычного	Экстремально низкий – 3 Низкий – 2 Нет – 0

Продолжение таблицы 1

Критерий	Баллы
Статистика нарушений условий хранения и перевозки, приводящая к реализации рисков	Высокая – 2 Средняя – 1 Низкая – 0
Итого баллы (max)	8
3-й этап «назначение»	
Рецептурный ЛП	Да – 2 Нет -1
Требуются специальные условия для хранения	Да – 1 Нет – 0
Срок хранения ниже обычного	Да – 1 Нет – 0
Статистика нарушений условий хранения и перемещения внутри медицинской организации, приводящая к высокой вероятности реализации рисков	Высокая – 2 Средняя – 1 Низкая – 0
Статистика ошибок назначения	Высокая – 3 Средняя – 2 Низкая – 0
Другие факторы, проводящие к реализации риска	Высокие – 3 Средние – 1 Низкие – 0
Итого баллы (max)	12
4-й этап «отпуск»	
Рецептурный отпуск	Да – 1 Нет – 0
Требуются специальные условия для хранения	Да – 1 Нет – 0
Статистика по нарушениям при назначении	Высокая – 2 Средняя – 1 Низкая – 0
Статистика по нарушениям условий хранения, приводящая к реализации рисков	Высокая – 2 Средняя – 1 Низкая – 0
Другие факторы, приводящие к ошибкам отпуска	Да – 3 Нет – 0
Итого баллы (max)	9
5-й этап «применение»	
Применение в стационаре	Да – 0 Нет – 1
Требуются специальные условия для хранения	Да – 1 Нет – 0

Критерий	Баллы
Срок хранения ниже обычного	Да – 3 Нет – 0
Требуется строгое соблюдение курса и режима дозирования, влияющих на безопасность	Да – 3 Нет – 1
Самостоятельное применение под контролем клинических показателей и нежелательных явлений	Да – 1 Нет – 0
Статистика по нарушениям условий применения, приводящая к реализации рисков	Высокая – 3 Средняя – 2 Низкая – 1
Итого баллы (max)	12

Таблица 2

ПРИМЕР РАСЧЕТА УДЕЛЬНОГО ВЕСА ЭТАПА ДЛЯ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Этапы	Баллы			
	Баллы всего	Аллерген Балл / Удельный вес, %	Генотерапевтический ЛП Балл / Удельный вес, %	Антибиотик Балл / Удельный вес, %
Производство	До 13	8/40	5/29	2/9
Распределение	До 8	3/15	7/41	0/ –
Назначение	До 12	2/10	4/24	7/32
Отпуск	До 9	2/10	0/ –	7/32
Применение	До 12	5/20	0/ –	6/27
Риск для окружающей среды	(1)	0	1/6	0
Итого	40	20/100	17/100	22/100

Примечание: высокий риск – 30% и более или набравший наибольший вес; средний риск – 15,1–29,9%; низкий риск – 0–15%.

Пример расчета приведен в **табл. 2**.

Для получения критерия К1 рассчитанный удельный вес этапа переводится в баллы (**табл. 3**). Критерий К1 используют при дальнейшей оценке отдельных рисков.

Разработка критерия «степень влияния ДРУ на управление рисками»

Алгоритм расчета критерия «степень влияния ДРУ на управление риском ЛП» представлен на **рис. 1**.

Если риск является внутренним, то степень влияния ДРУ на риск всегда будет высокая (4 бал-

Таблица 3

ПЕРЕВОД УДЕЛЬНОГО ВЕСА ЭТАПА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА В КРИТЕРИЙ К1

Риск	% от общего количества набранных баллов	К1
Высокий	≥30	3
Средний	15,1–29,9	2
Низкий	0–15	1

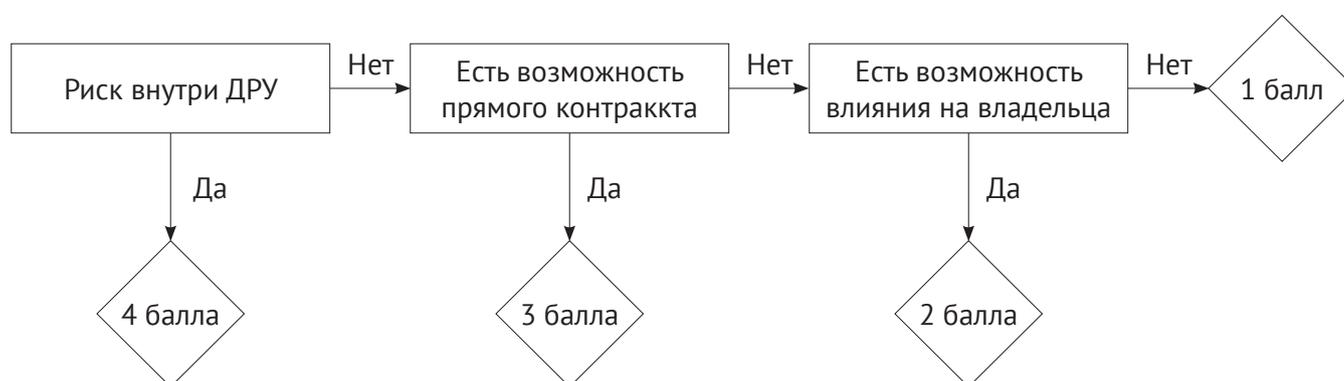


РИС. 1. Алгоритм расчета критерия «степень влияния ДРУ на управление риском ЛП»

ла). В случае если ДРУ заключает прямой контракт с владельцем риска, то степень воздействия на риск будет достаточно высокая (3 балла). Если ДРУ имеет возможность косвенно управлять риском, например, через медицинских представителей, профессиональные ассоциации, то степень влияния характеризуется как средняя (2 балла). Отсутствие косвенной возможности действительно влиять на риск дает 1 балл. Критерий используется в комплексной оценке рисков как К2.

Разработка процессной модели комплексного управления рисками ДРУ

Принципиальная обобщенная схема алгоритма проведения процесса комплексной оценки представлена в **табл. 4**.

Подготовительный этап

На подготовительном этапе проводится ряд мероприятий, определяющих цели, задачи, требования, критерии, объем, персонал, сроки, бюджет, формы отчета для проведения комплексной оценки рисков.

Этап 1. Сбор данных от владельцев риска

1) определение этапов ЖЦ объектов, участвующих в комплексной оценке, в зависимости от запланированной цели;

2) определение объекта оценки – ЛП, группа ЛП, МНН и другие группы, отвечающие цели проведения процесса комплексной оценки рисков;

3) определение критериев оценки рисков, методов выявления, выбор шкалы.

Получение данных от владельцев риска

В основе процесса получения данных лежит положение о том, что владельцы рисков используют стандартные методы управления рисками в соответствии с требованиями надлежащих фармацевтических практик. В случае если разные владельцы риска проводили оценку в разных шкалах, следует

привести значения к нормированным значениям. По итогам нормирования для анализа разделяют три уровня рисков: высокий, средний, низкий. Если применимо, можно выделить четыре группы риска: катастрофический, высокий, средний, низкий. Внешними владельцами риска проводится анализ причин возникновения и оценки рисков. В рамках рутинной практики управления рисками они проводят анализ причин возникновения и реализации рисков, результаты которого предоставляют ответственному подразделению ДРУ.

Этап 2. Оценка данных

1. Результаты оценки рисков их владельцами могут иметь качественное и количественное выражение. Качественные значения могут быть получены методом экспертных оценок, форсайт-методов или переведены в качественные значения из количественных значений. Количественными значениями могут быть: стоимость ущерба, стоимость мероприятий по управлению рисками.

2. Если реализация риска выражена в нематериальных потерях, то степень такого риска определяется методом экспертных оценок в баллах либо по шкале «высокий – средний – низкий» или «катастрофический – высокий – средний – низкий».

3. Формирование реестра рисков: расчет критериев К1 и К2;

Расчет комплексного значения (итогового рейтинга) риска

Комплексная оценка риска является суммой значений: оценка риска владельцем, К1, К2 (**табл. 5**).

Группировка рисков: на первом этапе риски группируются по рассчитанному значению X_i (**табл. 6**). Рейтинг риска рассчитывается по сумме набранных баллов.

Риски группы I – приоритетная комплексная оценка. Данные риски имеют важный приоритет

Таблица 4

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ

Этап	Цель	Содержание	Процедуры	Методы	Данные
Подготовительный	Определение целей, задач	Создание фокус-группы, распределение ролей, определение сроков	Создание форм соответствующих документов	Коммуникативные, дерево целей, аналитические, SWOT-анализ, декомпозиция, измерения, синтез показателей и критериев, форсайт-метод	Политика в области качества, стратегия предприятия, текущие отчеты и планы
1. Сбор данных	Получение данных, определенных на этапе 1	Определение этапов ЖЦ, сбор данных от владельцев	Определение владельцев риска, иницирование получения данных от владельцев риска	Коммуникативные, декомпозиции	Получены от владельцев рисков
2. Оценка рисков	Ранжирование	Определение удельного веса риска. Оценка и ранжирование риска	Расчет К1, К2, группировка рисков	Метод экспертных оценок, форсайт-метод, балльно-рейтинговая оценка; экономические методы	Экономические, статистические отчеты
3. Разработка мероприятий по управлению рисками	Разработка процессов управления рисками	Выбор мероприятий, расчет соотношения «реализация/митигация»	Определение приоритетных рисков, группировка рисков по процессам	Регрессионный анализ, сценарный прогноз, метод наименьших квадратов, экономические методы	Экономические, статистические отчеты
4. Подготовка отчета	Представление отчета	Составление карты риска, рекомендаций, прогнозов	Разработка рекомендаций по управлению каждым риском	Структурно-логические, экономические методы, экспертных оценок, форсайт-метод	Данные, полученные, на предыдущем этапе
5. Оценка эффективности принятых организационно-управленческих решений	Пересмотр рисков	Промежуточная переоценка рисков в соответствии с картой риска	Возможно возвращение на предыдущие этапы	Структурно-логические, экономические методы, экспертных оценок	Данные по реализации принятых решений

Таблица 5

ПРИМЕР РАСЧЕТА КОМПЛЕКСНОГО ИТОГОВОГО РЕЙТИНГА РИСКА

Риск	O (1-4)	K1 (1-3)	K2 (4-1)	X_i
Риск 1	3	3	4	10
Риск 2	2	1	4	7
Риск 3	4	4	1	9

Примечание: $X_i = O + K1 + K2$ – итоговый рейтинг риска; O – оценка владельца риска; K1 – удельный вес этапа; K2 – степень влияния ДРУ на риск.

для принятия решений по управлению. По этим рискам разрабатываются мероприятия, которые рекомендуются к финансированию в первую очередь.

Риски группы II – высокая комплексная оценка. По данным рискам также определяются мероприятия, которые входят в отчет с рекомендацией первоочередного финансирования.

Риски группы III – средняя комплексная оценка. Данные риски можно дополнительно перегруппировать по количеству набранных баллов K2.

Риски группы IV – низкий рейтинг комплексной оценки. Риски ранжируют по критерию K2 аналогично группе III. Может быть принято решение пренебречь рисками группы IV или разделить их.

Этап 3. Разработка мероприятий по управлению рисками

На основе принципа соразмерности проводится отбор наиболее рациональных мероприятий, направленных на оптимизацию управления предприятием, планирование и адаптивное управление предприятием, направленное на выполнение миссии ДРУ.

Для принятия решений проводится предварительный расчет эффективности планируемых мероприятий по управлению рисками. Оценка предлагаемых к внедрению мероприятий включает

Таблица 6

БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА РИСКА

Группа риска	X_i	Рейтинг группы
Катастрофический	11–12	I
Высокий	9–10	II
Средний	6–8	III
Низкий	3–5	IV

оценку степени достижения целей, использование линии тренда, выявленного при планировании мероприятий, экономическую оценку последствий, а также расчет соотношения «стоимость мероприятия / стоимость реализации риска».

Этап 4. Подготовка отчета для финансово-экономического подразделения с целью бизнес- и стратегического планирования

В отчет вносятся сформированные рекомендации по финансированию мероприятий по митигации рисков на плановый период, а также рекомендации для дальнейших исследований рисков. Оформляется паспорт риска, в котором представлена основная информация по каждому риску и определена приоритетность риска для внесения в стратегический план финансирования для ДРУ.

Этап 5. Оценка эффективности принятых организационно-управленческих решений

Оценка эффективности принятых организационно-управленческих решений проводится после внедрения/реализации мероприятий или после проведения начальных/промежуточных этапов финансирования и получения начальных/промежуточных результатов.

ВЫВОДЫ

Преимущества и ограничения разработанного подхода

Преимущества: разработанный подход позволяет провести оценку всех выявленных рисков; адаптируется в зависимости от потребностей предприятия в подходящих продуктах бизнес-моделирования; интегрируется в общую систему риск-менеджмента предприятия, включая общие или дивизионные риски, и используется при разработке комплексной стратегии организации; способствует оптимизации, автоматизации бизнес-процессов, разработке и реализации стратегии предприятия, адаптивному управлению организации в соответствии с миссией предприятия и политикой по качеству; позволяет управлять рисками на операционном, тактическом, стратегическом уровнях.

Ограничения применения модели заложены при разработке: необходимость конкретизации критериев включения мер по митигации рисков; предусматривает управление устранимыми рисками; основана на условии ограниченных финансовых ресурсов организации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Таубэ А.А. Безопасность применения лекарственных средств: методологические подходы к принятию мер по минимизации рисков // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2024. – №4. – С. 126–134.
2. ГОСТ Р ИСО 31000-2019 «Менеджмент риска. Принципы и руководство».
3. ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Системы менеджмента качества. Требования».
4. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Q9 Quality Risk Management, 2006.
5. Savage L.J. (1951). The theory of statistical decision // Journal of the American Statistical Association, 46, 55–67. <https://doi.org/10.2307/2280094>
6. Абрамов В.Е., Маслов О.Н., Шаталов И.С., Юкласов К.А. Леонард Джимми Сэвидж и его субъективная теория вероятностей. Часть II. Качественная и количественная субъективная вероятность // Инфокоммуникационные технологии. 2020;18 (2):115–130.
7. Ракитов А.И. Системный анализ и аналитические исследования: руководство для профессиональных аналитиков / А.И. Ракитов, Д.А. Бондяев, И.Б. Романов и др. – М.: ООО «Альменда», 2009. – С. 321–397.
8. Марка Д.А., МакГоуэн К. Методология структурного анализа и проектирования SADT. Электронный ресурс <https://www.interface.ru/fset.asp?Url=/case/sadt1.htm> (дата доступа 17.02.2025).

DEVELOPMENT OF A MODEL FOR COMPREHENSIVE RISK ASSESSMENT OF THE USE OF A MEDICINAL PRODUCT OF A REGISTRATION CERTIFICATE HOLDER

A.A. Taube^{1,2}, S.D. Marchenko²

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

To improve objectivity in decision-making on the development of risk management measures, DRUs need to develop criteria for risk assessment and their ranking. The aim of the study is to develop a model of a system to support the adoption by the holder of a registration certificate of organizational and managerial decisions on managing the risks of using medicinal products at all stages of the life cycle, taking into account the mission and budget of the organization. The model is based on the principles of the process approach ISO 9001, ICH Q9, theoretical foundations of business planning developed by researchers. The methods used were: expert assessments, recursion, SADT. A process model for the integrated risk management of the use of medicinal products by the registration certificate holder has been developed based on the calculation of the developed criteria “specific weight of the stage of the life cycle of a medicinal product”, “degree of influence of the registration certificate on risk management”. The model allows for the assessment of all identified risks, is adapted depending on the enterprise’s needs for suitable business modeling products; is integrated into the enterprise’s overall risk management system (for general or divisional risks) and in the development of the organization’s comprehensive strategy.

Keywords: risks of drug use, drug safety, life cycle of drugs, pharmacovigilance, risk management, risk-based approach

УДК 615.326: 339.13

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.35.92.009>

ОЦЕНКА АССОРТИМЕНТА ЦИНКСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ: ВЕКТОР РАЗВИТИЯ НОВЫХ ФОРМ

С.Л. Ларин, канд. биол. наук, начальник производственно-технического отдела ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ассистент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск; ORCID: 0000-0001-7308-088X sergeilarin.kursk@gmail.com

О.О. Курилова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск; ORCID: 0000-0003-0898-7068

oksanakurilova@rambler.ru

С.В. Коваленко, магистрант по специальности «промышленная фармация» ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск; ORCID: 0009-0005-6565-3701

skowa97@yandex.ru

М.П. Колобаева, магистрант по специальности «промышленная фармация» ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск; ORCID: 0009-0004-4153-900X

marina140601@mail.ru

Цинк – один из наиболее значимых микроэлементов, участвующий в регуляции иммунных, метаболических и репаративных процессов. Проведен маркетинговый анализ 48 торговых наименований цинксодержащих лекарственных препаратов, представленных в семи АТХ-группах. Наибольшую долю составляют дерматологические средства (74,5%) с преобладанием цинка оксида (36,1% МНН). Расчет коэффициентов полноты и широты ассортимента, а также индекса обновления выявил высокую конкуренцию и недостаток инновационных форм. Индекс Вышковского® подтвердил высокий интерес потребителей при ограниченном выводе новых препаратов. Обоснована перспективность разработки комбинированных форм с противовирусными и противовоспалительными компонентами, а также препаратов на основе наночастиц цинка.

Ключевые слова: цинк, лекарственные препараты, маркетинговый анализ, дерматологические средства, фармацевтический рынок, наноформы

Среди эссенциальных микроэлементов важное место в биохимических и физиологических процессах занимает цинк. Он обеспечивает нормальное функционирование нервной ткани, репродуктивной системы, участвует в углеводном обмене, а также регулирует работу клеточного и гуморального иммунного ответа [1,2]. Уровень

цинка в организме определяет репродуктивный потенциал как у мужчин, так и у женщин – доказано влияние на процесс сперматогенеза [3] и на развитие плода [4,5]. Микроэлемент обладает бактериостатическим, репаративным и антигистаминным эффектами – известна его способность создавать защитный слой при нанесении на кожу, слизистую, раневую поверхность, интенсифицировать процессы ранозаживления и регенерации [6,7].

В государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) препараты, содержащие цинк, относятся к разным фармакотерапевтическим группам и группам по анатомо-терапевтическо-химической классификации. В данном контексте анализ рынка необходим в качестве приоритетного источника информации, показывающего основные тренды объемов и темпов роста конкретных лекарственных препаратов, а также отдельных фармакотерапевтических групп или целых сегментов. Полученные данные могут быть использованы для планирования жизненного цикла новых лекарственных препаратов (ЛП), что позволит учитывать актуальные рыночные потребности.

Цель исследования – маркетинговый анализ ассортимента цинксодержащих препаратов на российском фармацевтическом рынке с определением перспективного направления для разработки новых ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования явились официальные источники информации о номенклатуре цинксодержащих лекарственных средств (ЛС) – ГРЛС [8] и регистр лекарственных средств России (РЛС) [9]. Анализ фактического поступления препарата на фармацевтический рынок определялся посредством базы данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) [10]. Анализ номенклатуры ЛП, содержащих цинк, проводился в три этапа – формирование базы данных (по критерию МНН и их комбинаций), ее характеристика и маркетинговый анализ. При работе с ГРЛС и РЛС использовались методы информационного поиска, контент-анализа, описания, агрегирования и группировки данных, ранжирования. Маркетинговое исследование сводилось к расчетам широты и полноты ассортимента и оценке индекса Вышковского®.

Коэффициент широты рассчитывался для определения количества доступных групп МНН и их комбинаций на основе фактической широты ассортимента (на основании данных Росздравнадзора о вводе ЛП в гражданский оборот (ГО) за период, равный сроку годности от даты запроса) и базовой широты ассортимента (на основании актуальных регистрационных удостоверений (РУ) в ГРЛС за период срока годности препарата от даты запроса). Коэффициент полноты рассчитывался для определения количества доступных ЛП внутри группы МНН и их комбинаций

аналогичным подходом. Индекс Вышковского® определялся как отношение запросов пользователей РЛС по конкретному МНН [9] к общему количеству запросов на сайте, выступая опережающим индикатором рынка.

Период исследования: январь – март 2025 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий ассортимент предложений ЛП на основе цинка на рынке составляет 48 торговых наименований (ТН), которые систематизированы в семь основных групп по АТХ-классификации, приведенной в ГРЛС (рис. 1).

Самой многочисленной группой по АТХ-классификации являются дерматологические препараты. Цинк широко используется для лечения акне, уменьшает себопродукцию, заживляет раны, поэтому успешно применяется для лечения дерматитов, экземы, псориаза и других заболеваний [11,12]. На втором месте представлен ассортимент группы С (препараты для лечения сердечно-сосудистой системы). Известны свойства цинка в отношении снижения риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [13]. Остальные группы представлены небольшим количеством ЛП и ТН в диапазоне от 1 до 3 наименований.

На основании данных из ГРЛС был проанализирован состав ЛП по МНН, лекарственной форме и принадлежности к перечню ЖНВЛП.

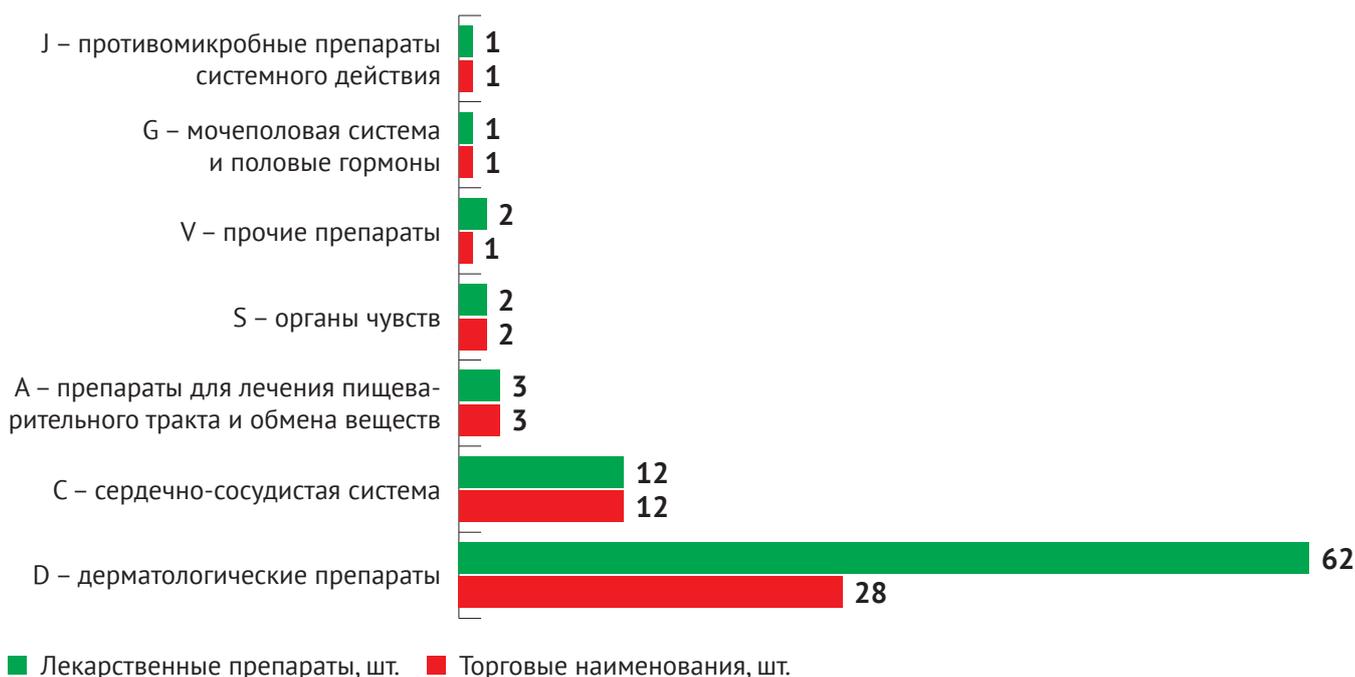


РИС. 1. Распределение цинксодержащих препаратов по АТХ-классификации



РИС 2. Структура ассортимента цинксодержащих препаратов по МНН

Дополнительно оценивался индекс Вышковского® на март 2025 г. (средний по препаратам одного МНН) как опережающий индикатор рынка (рис. 2).

Наибольшее количество ЛП по МНН приходится на долю цинка оксида – 36,1% (30 наименований), а для ТН по МНН наибольшая доля приходится на пиритион цинк – 14,6% (7 наименований). Прослеживается рыночный тренд в отношении дерматологических препаратов, который также подтверждается индексом Вышковского®, который для группы МНН цинка оксида составляет 1,964%. Можно говорить о том, что данное МНН пользуется достаточно высоким информационным спросом среди потребителей, но при этом производители не предлагают никаких инновационных форм. Среди лидеров по индексу Вышковского® следует также выделить следующие ТН: цинковая мазь (2,814%), присыпка детская (2,128%) и Теймурова паста (0,948%). Ассортимент монокомпонентных ЛС составляет 25%, а комбинированных – 75%, что обосновывается способностью соединений цинка к синергии (в качестве примера можно привести новую комбинацию фавипиравир + цинк, где последний усиливает противовирусную эффективность [14]). Расчет индекса жизненной важности определяет значение 1,78% (всего 2 РУ включены в перечень ЖНВЛП – это препараты цинка бисвинилимидазола диацетата), что является сравнительно низким показателем для выборки.

Для определения полноты и широты предлагаемого ассортимента ЛП, содержащих цинк, сопоставляли данные по количеству актуальных РУ в ГРЛС [8] и информацию о вводе препаратов по данной РУ в ГО на протяжении его срока годности (рис. 3). Показано, что ЛП не по всем РУ вводились в ГО на протяжении их срока годности. Это может быть обусловлено отсутствием необходимых компонентов или экономическими факторами конкретного производителя.

Обращают на себя внимание три группировочных наименования (фавипиравир + цинк, пиритион цинк + тербинафин, борная кислота + прокаин + цинка оксид), по которым не было выведено в ГО ни одной серии препарата. Для других МНН данный коэффициент варьирует в диапазоне от 50 до 100%, являясь достаточно высоким показателем и косвенно указывая на рентабельность производства и наличие спроса на рынке. В наиболее многочисленной группе МНН «цинка оксид» коэффициент полноты составляет 63%, что, однако, в совокупности с большим количеством актуальных РУ указывает на нерентабельность производства у некоторых производителей. Ввиду высокой конкуренции в данной группе МНН целесообразна разработка инновационных лекарственных форм (ЛФ).

Следующим этапом было проведение анализа ассортимента ЛП по ЛФ, который показал наличие

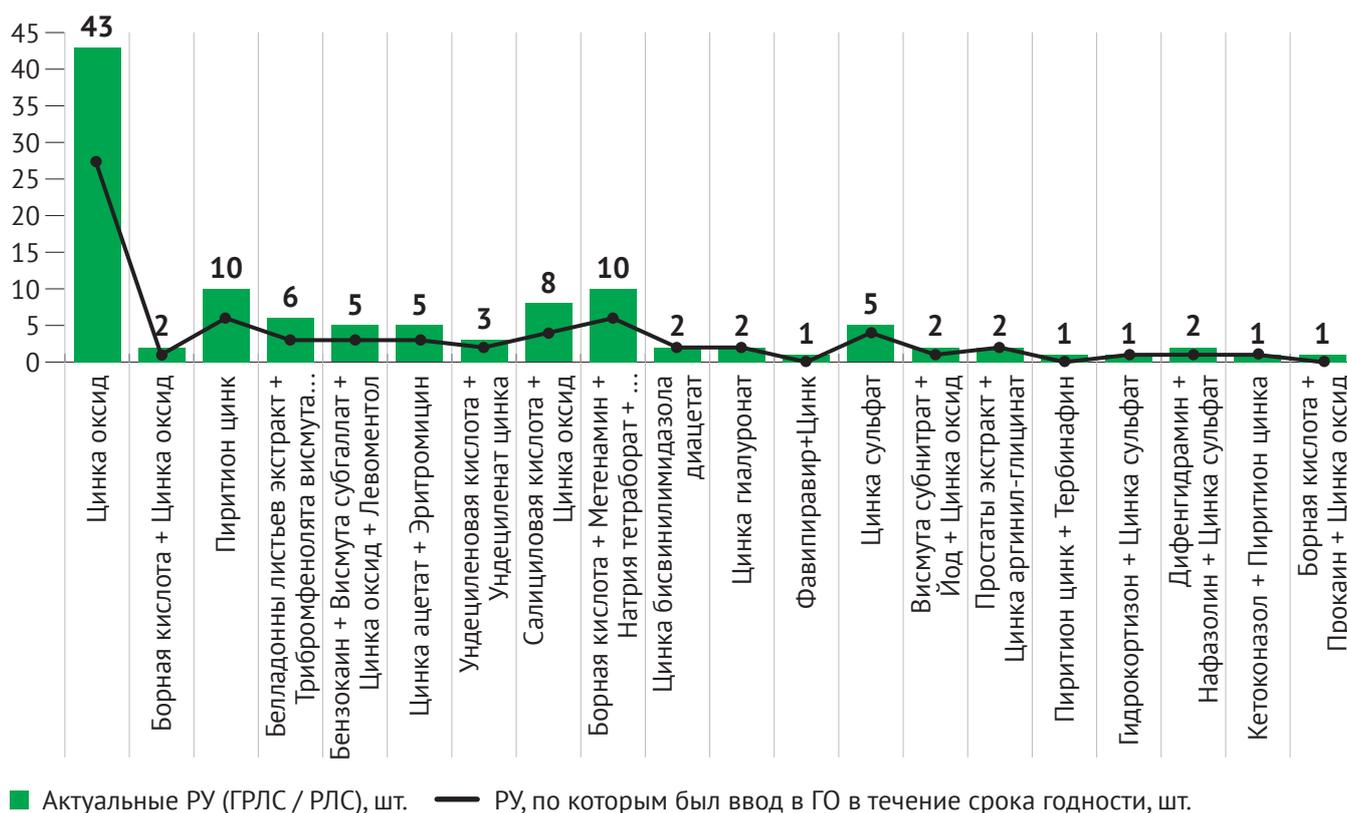


РИС. 3. Широта и полнота ассортимента цинксодержащих лекарственных препаратов

нескольких видов ЛФ: твердые, жидкие, мягкие, для инъекций, аэрозоли. Наибольшее количество ЛС выпускается в виде мягких лекарственных форм – 44,6%, из них преобладающей является паста для наружного применения 19,3%. Среди наиболее популярных ЛФ следует также выделить мази для наружного применения (18,1%), суппозитории ректальные (14,5%) и суспензии для наружного применения (13,3%). Для остальных форм не превышен порог в 6%.

Анализ регистрационных номеров ЛС показал, что фармацевтический рынок России за последние годы существенно пополнился новыми препаратами. Больше всего зарегистрировано ЛП в 2024 г. – 22,9% (19 ЛП), всплески регистрации наблюдались в 2022-м – 10,8% (9 ЛП) и 2019 г. – 8,4% (7 ЛП). Это может быть объяснено следующими факторами – пандемия COVID-19 (2019 г.), неблагоприятная рыночная конъюнктура (2022 г.). Увеличенное количество регистраций в 2024 г. указывает на активизацию производителей в направлении приведения своих РУ к требованиям ЕАЭС. На основании собранных данных о регистрации был рассчитан индекс обновления ассортимента цинксодержащих ЛС за последние 5 лет (2020–2024 гг.), который составил 0,48, что является достаточно высоким значением.

На финальном этапе было выполнено построение макроконтур, который позволяет выделить доминирующие позиции по всем показателям и оценить представленный ассортимент (рис. 4.).

Макроконтур был построен в сравнительном аспекте – общие данные регистраций в ГРЛС и РУ, по которым осуществлялся ввод в ГО за время актуального срока годности. Обращает на себя внимание увеличение индекса обновления в фактической группе, что, однако, не может оцениваться в прямом смысле этого термина. Наибольшая часть приходится на перерегистрацию РУ в соответствии с требованиями ЕАЭС (регуляторные причины) и перерегистрацию из-за внешнеполитических факторов. Например, препарат Цинктерал®, П №011693/01–2001, не имеет выводов в ГО с 2022 г. и заменен препаратом Цинктерал®-Тева, ЛП-№ (000816) – (РГ-РУ), что связано с продажей производственных мощностей в 2022 г. и перерегистрацией ассортимента. Такие факты, по сути, не могут считаться обновлением ассортимента. На рынок цинксодержащих ЛП практически не выводятся новые формы, что определяет перспективность данного направления. Возможным решением могут стать препараты цинка на основе наночастиц, которые показали свою эффективность в предварительных исследованиях [15–17]. Также интерес представляет снижение



РИС. 4. Сравнительный макроконтур – данные ГРЛС и фактические данные о вводе в гражданский оборот Росздравнадзора

доступности на рынке комбинированных средств с цинком, где причинами могут быть разнонаправленные факторы конкретных производителей, для которых выпуск по зарегистрированным, действующим РУ не представляет коммерческого интереса. В остальном макроконтур фактической доступности и зарегистрированной номенклатуры выглядят идентично.

с оксидом цинка, но низкий уровень фактического обновления ассортимента. Это свидетельствует о необходимости вывода на рынок новых препаратов, соответствующих современным стандартам качества и эффективности, особенно в сегментах дерматологии, лечения инфекционных заболеваний и терапии иммунодефицитов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ ассортимента показал, что на рынке доминируют традиционные лекарственные формы, такие как мази, пасты и суспензии. Однако использование наночастиц цинка, а также новых комбинаций с противовирусными и антибактериальными компонентами может значительно расширить терапевтические возможности.

2. Высокая доля комбинированных цинксо-держащих препаратов (75%) подтверждает востребованность синергетических эффектов. Однако дефицит инновационных сочетаний с кардиопротекторами, противовоспалительными и иммуномодулирующими средствами указывает на перспективность разработки новых комбинированных форм, способных удовлетворить текущие клинические потребности.

3. Анализ индекса Вышковского® выявил высокий информационный спрос на препараты

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор // Сеченовский вестник. – 2022. – №4. – С. 4–17.
2. Хапалюк А.В. Биологическое и клиническое значение цинка // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2021. – №2(77). – С. 13–21.
3. Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Махмудов Р.М. и др. Корреляция уровня цинка в спермоплазме с характеристиками фертильности эякулята человека // Клиническая практика. – 2023. – №1. – С. 54–65.
4. Прохорова О.В., Олина А.А. Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – №6(4). – С. 546–560.
5. Милютин Ю.П., Шенгелия М.О., Сазонова А.П. и др. Взаимосвязь минерального и витаминного

- статусов в сыворотке крови беременных женщин с врожденными пороками развития плода // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, №6. – С. 89–100.
6. Кириллюк А.А. Цинксодержащие лекарственные препараты: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (часть 1) // Рецепт. – 2021. – №4. – С. 558–574.
 7. Шавази Н.М., Рустамов М.Р., Лим М.В. и др. Эффективность наружного применения сульфата цинка в базисной терапии atopического дерматита у детей // Достижения науки и образования. – 2020. – №15(69). – С. 54–56.
 8. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 16.03.2025).
 9. Энциклопедия лекарств РЛС® [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения 16.03.2025).
 10. Сведения о лекарственных средствах, вводимых в гражданский оборот в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (дата обращения 16.03.2025).
 11. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, №2. – С. 64–70.
 12. Кунгуров Н.В., Чупахин О.Н., Зильберберг Н.В. и др. Перспективы разработки инновационного наружного средства терапии дерматозов // Успехи современного естествознания. – 2016. – №12. – С. 14–19.
 13. Заикина И.В., Комлева Н.Е., Микеров А.Н. Роль витамина D, цинка и селена в развитии неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, №7. – С. 730–735.
 14. Комаров Т.Н., Багаева Н.С., Карнакова К.К. и др. Изучение фармакокинетики препарата Арепливир Цинк (МНН: фавипиравир + цинка глюконат) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – №1. – С. 281–290.
 15. Ларин С.Л., Звягинцева А.Р., Артюшкова Е.Б. и др. Накопление цинка в семенниках крыс при многократном энтеральном введении наночастицы гидроксида цинка // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – №3. – С. 173–180.
 16. Li Y., Liao C., Tjong S.C. Recent Advances in Zinc Oxide Nanostructures with Antimicrobial Activities // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №22. – P. 8836.
 17. Sportelli M.C., Izzi M., Loconsole D., Sallustio A., Picca R.A., Felici R., Chironna M., Cioffi N. On the Efficacy of ZnO Nanostructures against SARS-CoV-2 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, №6. – P. 3040.

ASSESSMENT OF THE RANGE OF ZINC-CONTAINING DRUGS IN RUSSIA: VECTOR OF NEW FORM DEVELOPMENT

S.L. Larin^{1,2}, O.O. Kurilova¹, S.V. Kovalenko¹, M.P. Kolobaeva¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² JSC "Pharmstandard-Lecsredstva", Kursk, Russia

Zinc is one of the most essential trace elements involved in the regulation of immune, metabolic, and reparative processes. A marketing analysis was conducted on 48 brand names of zinc-containing medicinal products classified within seven ATC groups. The majority were dermatological agents (74,5%), with zinc oxide accounting for 36,1% of international nonproprietary names (INNs). Calculation of the assortment breadth and depth coefficients, as well as the renewal index, revealed high market competition and a lack of innovative dosage forms. The Vyshkovsky Index® confirmed strong consumer's interest despite the limited introduction of new drugs. The study substantiates the potential for developing combination formulations containing antiviral and anti-inflammatory components, as well as zinc-based nanoparticle formulations.

Keywords: zinc, medicinal products, marketing analysis, dermatological agents, pharmaceutical market, nanopharmaceuticals

УДК 635.713:635-15

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.81.86.010>

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАВЫ БАЗИЛИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*OSIMUM BASILICUM* L.) В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Д.А. Богатырева, аспирант, доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-7424-0627, SPIN-код: 6385-4687

nesterova_o_v@staff.sechenov.ru

Д.А. Доброхотов, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-6069-4978, SPIN-код: 2035-5079

dobrokhотов_d_a@staff.sechenov.ru

В настоящее время наблюдается увеличение интереса к применению лекарственных средств, в состав которых входят лекарственные растения. Это можно объяснить их низкой токсичностью, минимальным количеством побочных эффектов и широким спектром терапевтического действия. Поэтому перед учеными стоит важная задача непрерывного поиска новых видов лекарственного растительного сырья и их анализа для расширения ассортимента фитопрепаратов. Одним из таких видов является представитель семейства яснотковые (*Lamiaceae*) – базилик обыкновенный (*Osimum basilicum* L.). Базилик широко используется в пищевой промышленности, его качество регламентируется ГОСТом. Однако в настоящее время в Российской Федерации отсутствует нормативная документация, позволяющая осуществлять стандартизацию данного лекарственного растительного сырья, что подтверждает необходимость комплексного изучения и разработки современных методов исследования травы базилика. Изучение научной литературы показало, что базилик обыкновенный содержит большое количество биологически активных веществ, включающих эфирные масла, флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, фенолы, гидроксикоричные кислоты, сердечные гликозиды, алкалоиды, и обладает широким спектром фармакологической активности, включающей противовоспалительные, противогрибковые, антибактериальные, антиоксидантные, ранозаживляющие и противовирусные свойства. В Российской Федерации зарегистрирован ряд лекарственных препаратов и биологически

активных добавок (БАД), содержащих базилик. Сырье травы базилика обыкновенного является перспективным источником для разработки нормативной документации и дальнейшего получения новых лекарственных средств.

Ключевые слова: базилик обыкновенный, *Osimum basilicum* L., химический состав, фармакологические свойства, обзор литературы

В последние годы отмечается устойчивая тенденция роста интереса населения к использованию лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). В связи с этим одной из задач современной отечественной фармации является поиск и всестороннее изучение новых видов лекарственного растительного сырья для расширения номенклатуры фитопрепаратов. В настоящее время возрастает интерес к изучению пряно-ароматических растений, используемых в пищевой промышленности. Это можно объяснить содержанием в них биологически активных веществ, обладающих различными фармакологическими свойствами. Кроме того, они отвечают требованию безопасности, поскольку проверены широким применением в качестве пищевых продуктов в течение долгого времени [1]. Одним из таких видов сырья, привлекающих внимание ученых, является трава базилика обыкновенного (*Osimum basilicum* L.). Научное родовое название *Osimum* происходит от греческого слова «ozein» – «пахнуть» и дано этому роду за пряный аромат относящихся к нему растений. Научное

видовое название *basilicum* буквально означает «царское (зелье)». От этого латинского слова происходит и русское родовое название Базилик.

Базилик обыкновенный (*Ocimum basilicum* L.) – однолетнее травянистое растение высотой 20–50 см. Стебель четырехгранный, хорошо облиственный. Листья супротивные, черешковые, яйцевидные, по краю редкозубчатые, зеленого или фиолетового цвета, до 5,5 см длиной. Цветки белые или розовые, расположены в пазухах верхних листьев, образуют длинные кистевидные соцветия на концах стеблей. Плод состоит из 4 орешков, плотно окруженных со всех сторон волосистой внутри чашечкой. Родиной базилика обыкновенного считается Южная Азия. Он произрастает по всему миру, включая Индию, Пакистан, Непал и тропическую и субтропическую зоны Африки. В Российской Федерации культивируется много его форм и сортов – преимущественно в южных и юго-восточных районах страны [2]. Как дикорастущее растение встречается на юге европейской части России и на Кавказе [3]. В одичавшем виде распространяется в Воронежской области [4].

С древних времен базилик известен как целебное растение. Упоминание о нем отражается в трудах знаменитых врачей, которые внесли большой вклад в становление и развитие медицины.

Гиппократ – выдающийся врач Древней Греции – в своих сочинениях предлагал при чахотке использовать базилик, который добавляли в состав кикеона («На следующий месяц он должен пить кикеон из цветов, следующим образом приготовленный: возьми корень петрушки, укроп, руту, мяту, кориандр, свежий мак, базилик, чечевицу и сок сладких и винных гранатов; сладкий нужно взять вдвойне») [5].

Выдающийся представитель арабской медицины Абу-Али Ибн-Сина (Авиценна) в книге «Канон врачебной науки» широко использовал базилик обыкновенный для лечения различных болезней. Это растение применялось у грудных детей для лечения заболеваний глаз («Когда у детей опухают глаза, то нужно их мазать соком ликия и молоком, затем промывать отваром ромашки, а также настоем базилика огородного») и при непрерывном чихании («...а если [чиханье] вызвано не опухолью [в области мозга], то нужно вдуть в обе ноздри порошок базилика огородного»). Помимо прочего, Авиценна полагал, что лечебные свойства базилика помогают при носовом кровотечении («Выжатый сок его в виде капель и особенно в виде фитиля с винным уксусом и камфорой помогает

от носового кровотечения»), устраняют оскомину на зубах («От этого очень помогает жевать портулак огородный или базилик огородный»), укрепляют зрение («Его выжатый сок в виде порошка укрепляет зрение»), облегчают затрудненное дыхание («[одна] ускурраджа его сока приносит пользу при расстройстве дыхания»), помогают от укусов («Его прикладывают на место, укушенное шершнем, скорпионом и «морским драконом») [6–8]. Он является сильным средством от следов язв и оспы («базилик с солью для теста, замешанный до густоты на пчелином меду и на отваре переступня») [9]. При лечении воспаления седалищного нерва и укоренившихся болей в бедре и в колене предлагается применение мази («Берут очищенного воска – сто мискалов, набатейской смолы – двадцать пять мискалов, базиликового семени – шесть мискалов, касатика, расторопши, мирры – каждого по шести мискалов и китрана – пять мискалов. Эти [вещества] связывают, так что они становятся как бы одним лекарством, и смазывают больное место на бедре») [10]. Базиликовое масло помогает от ветра в коленях, в суставах и во всем теле («Берут одну часть базиликового настоя и одну часть кунжутного масла и кипятят до тех пор, пока не выпарится вся вода и не останется только масло; затем процеживают, наливают в стеклянный сосуд и хорошенько закрывают его. За один раз принимают этого [масла] от мискала до полукиши, как нами упомянуто, причем его пьют с двумя укийами горохового отвара, в котором вместе с горохом варилось немного кумина; после [приема масла] едят зирбадж. Если смазывать органы этим [маслом], то оно приносит пользу») [11].

Римский ученый-энциклопедист и врач Авл Корнелий Цельс в своем труде «О медицине» (*De medicina*) писал, что базилик помогает очищению желудка, способствует выделению мочи, может останавливать и прекращать жар [12].

Помимо изучения медицины, у ученых тех времен возрастал интерес к ботанике, которая постепенно превратилась в практическую область медицины, занимающуюся целебными свойствами растений. Основными источниками знаний о растительном мире были труды основоположников ботаники Феофраста и Диоскорида [13]. Эти ученые изучили большое количество растений, в том числе и базилик обыкновенный.

Древнегреческий философ, естествоиспытатель и ученый Феофраст в своем сочинении «Исследование о растениях» (*Historia Plantarum*) впервые представил ботаническое описание базилика следующим образом: «корни деревянистые»,

«листья появляются после стебля», «летняя посадка», «быстро всходит», «...если обломать веточку, то появляются новые побеги», «имеется один толстый корень, идущий в глубину, а другие корни тонкие и довольно длинные, отходят от него в стороны», «цветет по частям: сначала зацветают на нем цветы внизу, а когда они отцветут, то вверху», «семена обтянуты кожицей», «дает очень много семян», «семена сидят на верхушке стебля», «бывает только одного вида», «поливают в полдень: говорят, что он скорее растет, если его впервые полить в самую жару», «семена недолго сохраняют всхожесть» [14].

Диоскорид – военный врач, фармаколог и натуралист, автор первого трактата о лекарственных веществах (*De Materia Medica*), предложил способ получения базиликового масла путем замачивания сырья в масле с последующим его отжимом. Он считал, что базилик обладает мочегонным действием, снимает воспаление, помогает от укусов «морского дракона» и скорпиона и лечит заболевания глаз [15].

Разные виды базилика в некоторых странах являются фармакопейным видом лекарственного растительного сырья. Например, в Индийскую фармакопею (*Indian Pharmacopoeia*) включены листья базилика священного (*Ocimum sanctum* L.) и сухой экстракт, полученный на его основе. Во Французской фармакопее (*Pharmacopée Française*) описаны листья базилика обыкновенного. А трава базилика обыкновенного входит в Германскую гомеопатическую фармакопею (*Deutsches Homöopathisches Arzneibuch*). Однако в Российской Федерации трава базилика обыкновенного и другие его виды не являются официальными лекарственными растительными сырьем и не включены в Государственную фармакопею.

Целью данного обзора является анализ научной литературы, нормативной и патентной документации для оценки современного состояния использования травы базилика обыкновенного (*Ocimum basilicum* L.), изучения химического состава, фармакологических свойств и определения перспективности использования данного ЛРС в фармации и медицине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели применялись документальный, системный, структурно-логические методы и контент-анализ. Проводился мониторинг научных статей в периодических

изданиях, анализ действующей патентной документации и изучался Национальный стандарт Российской Федерации, в котором изложена стандартизация свежей зелени базилика, применяемой в пищевой промышленности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизация базилика в Российской Федерации осуществляется в соответствии с требованиями ГОСТ Р 56562-2015 «Базилик свежий – зелень. Технические условия», применяемыми в пищевой промышленности. Показатели качества, предусмотренные данным документом, включают определение внешнего вида, цвета, запаха и вкуса, массовой доли растений с дефектами, в том числе помятых, поломанных, слегка увядших, массовой доли сорных растений, наличия сельскохозяйственных вредителей и продуктов их жизнедеятельности, наличия минеральной примеси (земли, песка и др.). Содержание токсичных элементов, пестицидов, нитратов, радионуклидов, яиц гельминтов и цист кишечных патогенных простейших, микробиологические показатели безопасности (патогенные) в зелени свежего базилика не должны превышать допустимых уровней [16]. Однако определение этих показателей качества не предоставляет возможности полноценно оценить, какие биологически активные вещества содержатся в сырье.

В рамках исследования было изучено 560 действующих патентных документов Российской Федерации (за период с 2007 по 2024 год), в которых используется базилик. Изобретения, согласно Международной патентной классификации, относятся к следующим классам:

- A01 – сельское хозяйство; лесное хозяйство; животноводство; охота и отлов животных; рыболовство и рыбоводство.
- A21 – хлебопекарное производство; оборудование для производства или обработки теста; тесто для выпечки.
- A23 – пища или пищевые продукты; их обработка, не отнесенная к другим классам.
- A24 – табак, сигары, сигареты, папиросы; курительные принадлежности.
- A41 – одежда.
- A61 – медицина и ветеринария; гигиена.
- C12 – биохимия; пиво; алкогольные напитки; вино; уксус; микробиология; энзимология; получение мутаций; генная инженерия.

Согласно проведенному патентному анализу, широкое применение базилик обыкновенный

нашел в пищевой промышленности. Он используется при приготовлении соусов, растительных масел, соли с пряностями, паштетов, сыров, чипсов, консервов, напитков, приправ, йогуртов. В хлебопекарном производстве его добавляют для изготовления печенья, тортов, пряников, хлебцов и вафель. Помимо прочего, базилик применяют в производстве светлого, темного пива, настоек и других алкогольсодержащих напитков, а также в производстве курительных композиций.

В сельском хозяйстве нашло применение масло базилика: оно входит в состав пестицидной композиции (для увеличения активности пестицидных активных ингредиентов).

В изобретении, относящемся к области санитарно-гигиенической защиты дыхательных путей, для оказания терапевтического воздействия на органы человека масло базилика используется для профилактики простудных заболеваний.

Анализ патентной документации показал, что применение базилика обыкновенного в области фармацевтической промышленности также привлекает интерес исследователей. Базилик обыкновенный при разработке лекарственных средств

выступает в качестве действующего или вспомогательного вещества. Как активный компонент в заявленных составах он оказывает иммуностимулирующее, антибактериальное, противовирусное и противовоспалительное действие [17–21]. А в качестве вспомогательного вещества играет роль ароматизатора [22,23]. В области ветеринарии применяется для коррекции метаболического статуса у высокопродуктивных коров в условиях промышленного комплекса [24].

Обобщенные данные патентной документации по распределению патентов с использованием сырья базилика обыкновенного по отраслям представлены на **рис. 1**.

Анализ литературных источников показал, что в последние годы возрастает интерес к изучению химического состава и фармакологических свойств базилика обыкновенного и экстрактов на его основе. В рамках проведенных исследований установлено, что базилик имеет разнообразный химический состав. Поскольку *Ocimum basilicum* L. относится к пряно-ароматическим растениям, то основной группой действующих соединений являются летучие компоненты – эфирные масла, в которых преобладают метилэвгенол, метилхавикол, линалоол [25, 26]. Также содержатся флавоноиды из подгруппы флавонолов (кверцетин), флавонов (апигенин) и антоцианидинов (цианидин). В фиолетовом базилике в большом количестве содержатся антоцианы, которые обуславливают его окраску [27]. В водном экстракте *Ocimum basilicum* L. обнаружено большое количество дубильных веществ – танинов [28]. Анализ научных статей также выявил наличие следующих групп биологически активных веществ: сапонинов, фенолов, гидроксикоричных кислот, сердечных гликозидов, алкалоидов. Установлено, что в состав базилика входит множество минеральных веществ, которые играют важную роль в физиологических процессах организма человека: натрий, калий, кальций, магний, медь, марганец, железо [29]. Разнообразный химический состав биологически активных веществ обеспечивает широкий спектр фармакологических эффектов.

Противомикробные свойства. Эфирное масло и экстракты базилика оказывают сильное антибактериальное действие за счет наличия в своем составе фенольных соединений, которые вызывают утечку внутриклеточного АТФ и ионов калия бактериальной клетки и приводят к ее гибели. Эфирное масло наиболее высокую эффективность проявляет против грамположительных бактерий. Это можно объяснить отсутствием у грамположительных

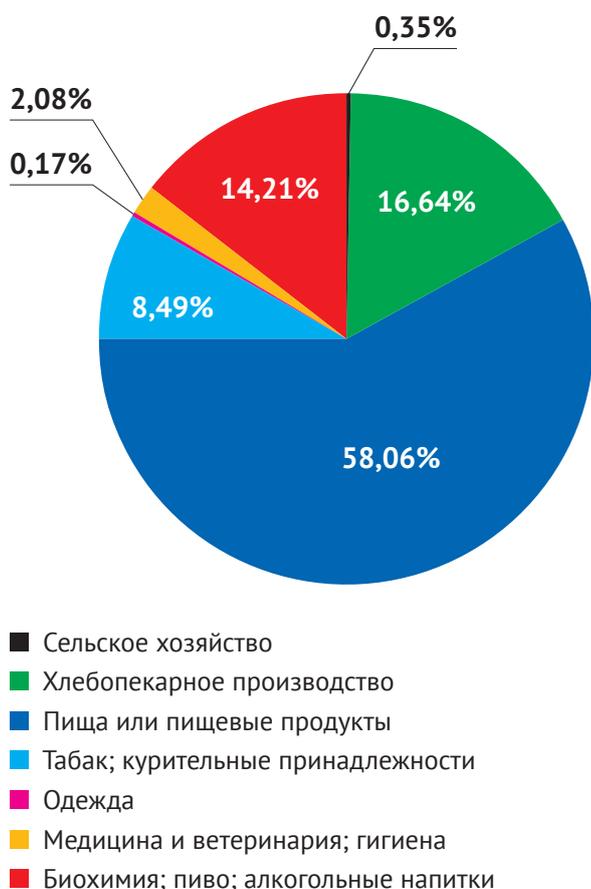


РИС. 1. Область применения базилика обыкновенного в патентах разных отраслей промышленности

бактерий наружной мембраны, на поверхности которой локализуются липополисахариды, препятствующие проникновению внутрь клетки гидрофобных соединений. Обнаружено, что эфирное масло и экстракты *Ocimum basilicum* L. подавляют рост *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Shigella boydii*, *Salmonella typhi*. Кроме того, было установлено, что эфирное масло, полученное из стеблей, обладает более сильным антибактериальным действием, чем эфирное масло, полученное из листьев [30,31].

Этанольный, дихлорметановый и масляный экстракты продемонстрировали высокую противогрибковую активность, сопоставимую с эффектом нистатина. Они подавляют рост мицелия гриба *Aspergillus brasiliensis* и дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*. Это можно объяснить присутствием в составе танинов, способных осаждать белки грибковой клетки и лишать их питательных веществ, необходимых для роста и развития. Еще были выявлены противогрибковое действие эфирного масла базилика обыкновенного в отношении *A. Flavus* и способность значительно снижать выработку афлатоксина В1 за счет высокого содержания линалоола, 1,8-цинеола и эвгенола [32,33].

Противовирусную активность проявляют отдельно выделенные компоненты травы базилика обыкновенного – урсоловая кислота и апигенин. В ходе проведения исследования было установлено, что урсоловая кислота проявляет сильную активность против вируса простого герпеса первого типа, аденовируса 8-го серотипа, энтеровируса 71-го типа, а апигенин оказывает наибольшую активность в отношении вируса простого герпеса второго типа, аденовируса третьего серотипа, поверхностного антигена гепатита В, HBe-антигена вируса гепатита В. Противогерпетическое действие урсоловой кислоты и апигенина схоже с ацикловиром [34].

Антиоксидантные свойства. Антиоксидантную активность экстрактов надземных частей базилика обыкновенного анализировали по их способности нейтрализовать свободные радикалы (DPPH•, NO•, O2•– и OH•) и перекись водорода (H2O2). Результаты показали сильную антиоксидантную активность за счет содержания фенольных соединений и флавоноидов [35].

Противовоспалительные свойства. Анализ на противовоспалительные свойства плодов базилика обыкновенного проводили посредством денатурации белка. Способность растительных

экстрактов ингибировать тепловую денатурацию белка (яичного альбумина) является отражением их противовоспалительной активности. Этанольный и гексановый экстракты продемонстрировали противовоспалительную активность, которая оказалась значительно выше, чем у аспирина. Это может быть связано с присутствием фенолов, флавоноидов, гликозидов, терпеноидов и стероидов в *Ocimum basilicum* L. Известно, что флавоноиды подавляют ферменты и медиаторы воспалительного процесса, такие как молекулы адгезии и С-реактивный белок [36].

Ранозаживляющие свойства. Для оценки активности заживления ран использовался водно-спиртовой экстракт надземных частей базилика обыкновенного. Результат исследования показал, что водно-спиртовой экстракт способствовал значительному уменьшению площади раны и усиленной эпителизации. Дубильные вещества и флавоноиды способствуют процессу заживления ран благодаря их вяжущим и антимикробным свойствам [37].

Анализ научных источников показал, что, несмотря на заинтересованность ученых к изучению химического состава и определению фармакологических свойств травы базилика обыкновенного, разработке методов стандартизации данного вида растительного сырья уделяется недостаточно внимания.

На сегодняшний день в Российской Федерации, согласно Государственному реестру лекарственных средств, зарегистрированы 9 многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе базилик. Высушенную траву базилика обыкновенного, экстракты, полученные на его основе, и эфирное масло широко включают в состав различных БАДов в количестве 13, которые реализуются населению через аптечные сети, специализированные и интернет-магазины.

Несмотря на использование базилика в производстве лекарственных препаратов и БАДов, он не является официальным сырьем в Российской Федерации, и на него отсутствует нормативная документация.

ВЫВОДЫ

Обзор патентных документов подтвердил заинтересованность в использовании базилика обыкновенного в медицине в качестве действующего или вспомогательного вещества. Анализ литературных источников выявил широкий спектр

фармакологических свойств, включающий противомикробное, антиоксидантное, противовоспалительное и ранозаживляющее действие. Это дает возможность рассматривать траву базилика обыкновенного в области фармации для разработки новых лекарственных растительных препаратов и более широкого внедрения в область медицины.

В научной литературе отмечено содержание различных групп биологически активных веществ в траве базилика обыкновенного. В Российской Федерации качество базилика регламентируется ГОСТом пищевой промышленности, однако нормативная документация, которая позволила бы проводить стандартизацию лекарственного растительного сырья, на данный момент отсутствует, что актуализирует научные исследования, направленные на полное фармакогностическое изучение и разработку современных методов исследования травы базилика обыкновенного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Санин И.В., Лузин А.А., Доброхотов Д.А., Гарнова Н.Ю., Нестерова О.В. Исторический опыт и перспективы использования листьев и плодов лавра благородного в медицине и фармации // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 2023. – №25(3). – С. 139–146. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-3-139-146>.
2. Брем А. *Жизнь растений: новейшая ботаническая энциклопедия*. – М.: Изд-во «Эксмо», 2004. – 976 с.
3. Гладышева О.В., Кальченко Е.Ю. *Пряно-ароматические растения в ландшафтном озеленении Центрального Черноземья: учебное пособие*. – Воронеж: ВГАУ, 2017. – 103 с.
4. Маевский П.Ф. *Флора средней полосы европейской части России: учебное пособие для биологических факультетов университетов, педагогических и сельскохозяйственных вузов*. – 11-е изд., испр. и доп. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2014. – 635 с.
5. *Гиппократ. Избранные книги / Гиппократ; перевод с греческого В.И. Руднева. Ред., вступ. статьи и прим. В.П. Карпова*. – М.: Гос. изд-во биол. и мед. лит-ры, 1936. – 736 с.
6. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского М.А. Салье, У.И. Каримова, А. Расулева*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1981. – Кн. 1. – 550 с.
7. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского Ю.Н. Завадовского, С. Мирзаева*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1982. – Кн. 2. – 832 с.
8. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского У.И. Каримова, М.А. Салье*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1979. – Кн. 3. – Т. 1. – 792 с.
9. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского М.А. Салье*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1980. – Кн. 4. – 735 с.
10. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского П.Г. Булгакова, М.А. Салье*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1980. – Кн. 3. – Т. 2. – 703 с.
11. *Канон врачебной науки: [В 5 кн.] / Абу Али Ибн-Сина (Авиценна); перевод с арабского У.И. Каримова*. – 2-е изд. – Ташкент: Изд-во «Фан» Узбекской ССР, 1980. – Кн. 5. – 326 с.
12. *О медицине: (В 8 книгах) / Авл Корнелий Цельс; перевод с латинского под ред. действ. чл. АМН СССР В.Н. Терновского и Ю.Ф. Шульца; Второй Моск. гос. мед. ин-т им. Н.И. Пирогова*. – М.: [б. и.], 1959. – 407 с.
13. Симонян Р.З. *История медицины: со времен первобытного общества до настоящего времени: учебное пособие для студентов стоматологических факультетов образовательных организаций высшего медицинского образования*. – 2-е изд., пер. и доп. – Чебоксары: Издательский дом «Среда», 2021. – 308 с.
14. *Исследование о растениях / Теофраст; перевод с древнегреческого и примеч. М.Е. Сергеевко; ред. академ. И.И. Толстого и чл.-корр. АН СССР Б.К. Шишкина*. – Москва; Ленинград: Изд-во Акад. наук СССР, 1951. – 589 с.
15. Osbaldeston T.A. *Dioscoridis De Material Medica*. – Johannesburg: IBIDIS Press, 2000. – 830 p.
16. ГОСТ Р 56562-2015 «Базилик свежий – зелень. Технические условия» = *Fresh basil green. Specifications: Национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утверждено и введено в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 сентября 2015 г. №1266-ст, введен впервые: дата введения 2016.07.01 / разработан Автономной некоммерческой организацией «Научно-исследовательский центр «Кубаньагростандарт»*

- (АНО «НИЦ «Кубаньагростандарт»). – М.: Стандартинформ, 2016. – 7 с.
17. Патент №2747780 Российская Федерация, МПК А23L 33/105 (2016.01), А23L 33/125 (2016.01), А23L 33/15 (2016.01), А61К 9/20 (2006.01). Витаминно-пребиотическое иммуностимулирующее средство: №2020124503: заявл. 2020.07.14: опубл. 2021.05.14 / Гаврилов А.С., Болотова А.В.; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – 15 с.
 18. Патент №2748338 Российская Федерация, МПК А61К 36/575 (2006.01), А61К 36/738 (2006.01), А61К 36/752 (2006.01), А61К 8/9789 (2017.01), А61К 8/66 (2006.01), А61К 8/99 (2006.01), А61Р 1/02 (2006.01), А61Q 11/00 (2006.01). Комплекс для профилактики оксидативного стресса полости рта: №2019122568: заявл. 2019.07.18: опубл. 2021.05.24 / Белоус Е.А., Малтабар С.А.; заявитель ООО «Сплат Глобал». – 33 с.
 19. Патент №2359691 Российская Федерация, МПК А61К 36/53 (2006.01), А61К 36/49 (2006.01), А61К 36/28 (2006.01), А61К 36/185 (2006.01), А61К 36/36 (2006.01), А61К 36/48 (2006.01), А61F 13/15 (2006.01), А61L 15/44 (2006.01), А61Р 9/14 (2006.01). Средство и гигиеническое изделие для профилактики геморроя и снятия раздражения: №2007142240/15: заявл. 2007.11.15: опубл. 2009.06.27 / Дулькис М.Д.; заявитель Дулькис М.Д. – 5 с.
 20. Патент №2704038 Российская Федерация, МПК А61К 36/61 (2006.01), А61К 36/15 (2006.01), А61К 36/28 (2006.01), А61К 36/53 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01). Базовая композиция для приготовления биологически активного средства обработки среды обитания человека: №2018115540: заявл. 2018.04.25: опубл. 2019.10.23 / Чубатова С.А., Чубатова О.И., Петров Т.В., Мандровский В.А.; заявители Чубатова С.А., Чубатова О.И., Петров Т.В., Мандровский В.А. – 11 с.
 21. Патент №2821503 Российская Федерация, МПК А61К 8/34 (2024.01), А61К 8/37 (2024.01), А61К 8/44 (2024.01), А61К 8/673 (2024.01), А61К 8/891 (2024.01), А61К 8/922 (2024.01), А61К 8/97 (2024.01), А61Q 19/00 (2024.01), А61Q 5/00 (2024.01). Композиция для изготовления косметических средств «Нейроформула»: №2023132874: заявл. 2023.12.12: опубл. 2024.06.25 / Варнавская А.В.; заявитель ООО «Анаграмма». – 8 с.
 22. Патент №2722421 Российская Федерация, МПК А61К 8/9789 (2017.01), А61К 8/44 (2006.01), А61Q 11/00 (2006.01). Синергетические анти-бактериальные эффекты экстракта коры магнолии и сложного этилового эфира паллауроил-L-аргинина на биопленку зубного налета: №2018112726: заявл. 2016.09.12: опубл. 2020.05.29 / ДОДДС Майкл В., ТЯНЬ Миньминь, ИНУИ Таити, РАМИРЕС Лилиан, АСПИРАС Марсело Б.; заявитель ВМ. Ригли Джр. Компани. – 40 с.
 23. Патент №2760735 Российская Федерация, МПК C08F 290/06 (2021.08), C08F 220/18 (2021.08), C08F 220/56 (2021.08), А61К 8/06 (2021.08), А61К 8/81 (2021.08), А61Q 5/00 (2021.08), А61Q 17/00 (2021.08), А61Q 19/00 (2021.08). Исходный материал для косметических средств с применением микрочастиц типа ядро-корона и косметические средства в виде эмульсии масло-в-воде: №2019111111: заявл. 12.09.2017: опубл. 30.11.2021 / Сугияма Юки, Фукухара Рюси, Хань Ян; заявитель Шисейдо Компани, лтд. – 36 с.
 24. Патент №2751955 Российская Федерация, МПК А61D 99/00 (2006.01), А23K 10/30 (2016.01). Способ коррекции метаболического статуса у высокопродуктивных коров в условиях промышленного комплекса: №2020133988: заявл. 2020.10.15: опубл. 2021.07.21 / Ярован Н.И., Болкунов П.С.; заявитель ФГБОУ ВО «Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина» – 6 с.
 25. Sajjadi S.E. Analysis of the essential oils of two cultivated basil (*Ocimum basilicum* L.) from Iran // DARU 2006;14:128–130.
 26. Özcan M., Chalchat J.C. Essential oil composition of *Ocimum basilicum* L. // Czech J. Food Sci. 2002; 20(6): 223–228.
 27. Prinsi B., Morgutti S., Negrini N., Faoro F., Espen L. Insight into Composition of Bioactive Phenolic Compounds in Leaves and Flowers of Green and Purple Basil // Plants (Basel). 2019; 9(1): 22. DOI: 10.3390/plants9010022.
 28. Nadeem H.R., Akhtar S., Sestili P. et al. Toxicity, Antioxidant Activity, and Phytochemicals of Basil (*Ocimum basilicum* L.) Leaves Cultivated in Southern Punjab // Pakistan. Foods. 2022; 11(9): 1239. DOI: 10.3390/foods11091239.
 29. Sanni S., Onyeyili P.A., Sanni F.S. Phytochemical analysis, elemental determination and some in vitro antibacterial activity of *Ocimum basilicum* L. leaf extracts // Research Journal of Phytochemistry. 2008; 2(2): 77–83.
 30. Hossain M.A., Kabir M.J., Salehuddin S.M., Rahman S.M. M., Das A.K., Singha S.K., Rahman A. Antibacterial properties of essential oils and

- methanol extracts of sweet basil *Ocimum basilicum* occurring in Bangladesh // *Pharmaceutical Biology*. 2010; 48(5): 504–511. DOI: 10.3109/13880200903190977
31. Joshi R.K. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L. (Sweet Basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India // *Anc.Sci. Life*. 2014; 33(3): 151–156. DOI: 10.4103/0257-7941.144618.
 32. 32] Vidaković V., Vujić B., Jadranin M., Novaković I., Trifunović S., Tešević V., Mandić B. Qualitative Profiling, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Polar and Nonpolar Basil Extracts // *Foods*. 2024; 13(18): 2993. DOI: 10.3390/foods13182993
 33. Jacob J.K.S., Carlos R.C.A., Divina C.C. Phytochemical composition, antibacterial and antifungal activities of sweet basil (*Ocimum basilicum*) // *Adv. Environ. Biol*. 2016; 7: 84–90.
 34. Chiang L.C., Ng L.T., Cheng P.W., Chiang W., Lin C.C. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum* // *Clinical and Experimental Pharmacology and physiology*. 2005; 32(10): 811–816.
 35. Kaurinovic B., Popovic M., Vlasisavljevic S., Trivic S. Antioxidant Capacity of *Ocimum basilicum* L. and *Origanum vulgare* L. Extracts // *Molecules*. 2011; 16(9): 7401–7414. DOI: 10.3390/molecules16097401
 36. Osei Akoto C., Acheampong A., Boakye Y.D., Naazo A.A., Adomah D.H. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Anthelmintic Activities of *Ocimum basilicum* (Sweet Basil) Fruits // *Journal of Chemistry*. 2020(1), 2153534.
 37. Gaurav Dubey, Anupam Kumar Pathak. Wound Healing Activity of Hydro-Alcoholic Extract of *Ocimum Basilicum* Linn. Aerial Parts in Wistar Rats // *Int.J. Indig. Herb. Drug*. 2017, 11–13.

HISTORICAL EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR THE USE OF COMMON BASIL (*OCIMUM BASILICUM* L.) HERB IN MEDICINE AND PHARMACY

D.A. Bogatyreva, O.V. Nesterova, D.A. Dobrokhotov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Nowadays an increasing interest in the use of medicines, which include medicinal plants is observed. This can be explained by their low toxicity, minimal side effects and a wide range of therapeutic effects. Therefore, scientists have the important task of constantly searching for new species of medicinal plant raw materials and analyzing them to expand the range of phytopreparations. One of such species is common basil (*Ocimum basilicum* L.). It belongs to the Lamiaceae family. The basil is widely used in the food industry and its quality is regulated by the State Standard. However, currently there is no regulatory document that allows the standardization of this medicinal plant raw material in the Russian Federation. It confirms the need of a comprehensive study and development of modern methods for the study of Basil. The literature review shows that Basil contains a large number of bioactive compounds, including essential oils, flavonoids, tannins, saponins, phenols, hydroxycinnamic acids, cardiac glycosides, alkaloids and has a wide range of pharmacological activity, such as anti-inflammatory, antifungal, antibacterial, antioxidant, hemostatic, wound healing and antiviral properties. Several drug preparations and dietary supplements containing basil are currently authorized in the Russian Federation. The raw material of basil is a promising source for the development of regulatory documentation and the further production of new medicines.

Keywords: common basil, *Ocimum basilicum* L., chemical composition, pharmacological properties, literature review

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 повторений.

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 ОБСУЖДЕ-

НИЕ; 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, персоналей – 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 бо-

лее 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.

10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в ква-

дратных 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.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >