

Технический Комитет по Стандартизации ТК 450 «Лекарственные Средства»

# ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ISSN: 2309-6039

Online версия журнала: www.humanhealth.ru



# 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

A.A. Mapkapan

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

Ten.: 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 №3009-25

# 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) Джавахян 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) Солонинина 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<br>И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ    |     | ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ<br>ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ КОМПЛЕКСНОГО      |     |
|---|-----|--|-----|
| ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СОСТАВА ГЛУБОКОГО                                    | )   | ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ГИГИЕНЫ   |     |
| ЭВТЕКТИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ (ГЭР)                                       |     | ПОЛОСТИ РТА  | 44  |
| ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИ                                      | Й   | А.Л. Голованенко, Е.С. Березина,                               |     |
| ИЗ ЛИСТЬЕВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ   |     | И.В. Алексеева   |     |
| (BUPLEURUM AUREUM FISCH. SEU  |     |  |     |
| LONGIFOLIUM L.)   | 4   | ИЗУЧЕНИЕ КУМАРИНОВ РЕПЕШКА                                     |     |
| В.С. Бобылева, М.А. Джавахян, Г.В. Адамов,                              |     | ОБЫКНОВЕННОГО  | 50  |
| Е.И. Каленикова, А.А. Маркарян,   |     | А.А. Юлдашева, К.А. Пупыкина, Т.Д. Даргаева,                   |     |
| В.И. Зверева, А.А. Прокопов   |     | Е.В. Ферубко, А.А. Маркарян                                    |     |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ  |     |  |     |
| PORTULACA OLERACEA L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ                                   |     | ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ                         |     |
| В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СИРИЙСКОЙ                                      |     | ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО                             |     |
| АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ   | 12  | ЭКСТРАКТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ                               |     |
| Р.А. Нассер, А.В. Никулин, О.Г. Потанина,                               |     | И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ                                 |     |
| Р.А. Абрамович, Д.О. Боков, Е.В. Миронова,                              |     | КРЫС WISTAR В УСЛОВИЯХ СТРЕССОВЫХ                              |     |
| Л.И. Федорина   |     | СИТУАЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ НЕЗНАКОМЫМИ                                |     |
|   |     | УСЛОВИЯМИ  | 55  |
| РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ                                       |     | К.В. Маркова, А.А. Торопова,                                   |     |
| МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  |     | Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева                                 |     |
| ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ   |     |  |     |
| И ПРОСТЫХ САХАРОВ В СТЕБЛЯХ ПОВИЛИКИ ПОЛЕВОЙ КАК ОСНОВА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ |     | VEDAD BELLIAE IA DIZOLIOMIAIZA MADMALIJIAIA                    |     |
| ИССЛЕДОВАНИЙ  | 17  | УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ                                |     |
| С.Л. Аджиахметова, А.Е. Позднякова,                                     | 17  | АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЫНКА СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ       |     |
| Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян   |     | И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА                                | 64  |
| A.V. Hosanskob, S. I. Oraneesii   |     | Д.В. Веселова, В.В. Малявина, М.В. Гордиенко,                  | 04  |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО   |     | Е.С. Запорожская-Абрамова                                      |     |
| СОСТАВА ТРАВЫ ХРИЗАНТЕМЫ УВЕНЧАННОЙ                                     |     | г.с. запорожекая доранова                                      |     |
| И ХРИЗАНТЕМЫ КОРЕЙСКОЙ  | 25  |  |     |
| Л.И. Магомедова, О.Л. Сайбель,  |     | ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ                                  |     |
| Т.Д. Даргаева, Л.Д. Раднаева  |     | АНАЛИЗ АНТИГИСТАМИННЫХ   |     |
|   |     | ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ                                       |     |
| ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕНИЯ  |     | В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ,                                |     |
| СРОКА ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО   |     | ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ                             |     |
| ПРЕПАРАТА АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ  |     | РЫНКЕ РОССИИ   | 78  |
| «КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТ, РАСТВОР 5%  | - 4 | А.Г. Никифорова, Т.А. Ахметова,                                |     |
| ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ»   | 31  | Н.В. Воробьева, Ф.Ф. Яркаева                                   |     |
| И.М. Фардиева, С.Н. Егорова   |     |  |     |
| ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  |     | ПОЛУЧЕНИЕ ЭМУЛЬСИИ   |     |
| ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ МАРЬЯННИКА ДУБРАВНОГО                                     |     | ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ                                    |     |
| ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ МАРБЯННИКА ДУБРАВНОГО (MELAMPYRUM NEMOROSUM L.)           |     | ІІІ ПОКОЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ  |     |
| U HACTOR HA EFO OCHOBE  | 38  | ГОМОГЕНИЗАТОРА ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕЕ СТАБИЛЬНОСТИ | 0 1 |
| Т.Ю. Ковалева, Н.А. Шилин,  | 50  |  | 84  |
| г.ю. ковалева, п.А. шилин,<br>Е.А. Абизов, Т.С. Шилина                  |     | Е.В. Холина, Е.А. Шняк,<br>А.В. Панов, К.М. Саканян            |     |
| Entertorison, I.C. MINIMA   |     | A.D. I Idhub, N.Ivi. Cakahah                                   |     |

# **CONTENTS**

| PHARMACEUTICAL ANALYSIS  AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS  JUSTIFICATION OF THE CHOICE  OF THE COMPOSITION OF A DEEP EUTECTIC  SOLVENT (DES) FOR THE EXTRACTION  OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE LEAVES  OF BUPLEURUM AUREUM FISCH. SEU                 |    | RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF A COMPLEX-ACTION RINSE FOR ORAL HYGIENE A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva THE STUDY OF COUMARINS  | 44 |
|--|----|---|----|
| LONGIFOLIUM L.  V.S. Bobyleva, M.A. Dzhavakhyan, G.V. Adamov, Kalenikova E.I., A.A. Markaryan V.I. Zvereva, A.A. Prokopov  | 4  | OF THE AGRIMONIA EUPATORIA L. A.A. Yuldasheva, K.A. Pupykina, T.D. Dargaeva, E.V. Ferubko, A.A. Markaryan   | 50 |
| STUDY OF TOTAL FLAVONOID CONTENT IN PORTULACA OLERACEA L. HERB GROWING IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE SYRIAN ARAB REPUBLIC R.A. Nasser, A.V. Nikulin, O.G. Potanina, R.A. Abramovich, D.O. Bokov, E.V. Mironova, L.I. Fedorina                            | 12 | PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF A COMPLEX HERBAL MEDICINE IN AN EXPERIMENT ON LABORATORY ANIMALS K.V. Markova, A.A. Toropova, Ya.G. Razuvaeva, I.G. Nikolaeva                                 | 55 |
| DEVELOPMENT OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE TOTAL POLYSACCHARIDES AND SIMPLE SUGARS IN CORDSWORM STEMS AS A BASIS FOR TECHNOLOGICAL RESEARCH S.L. Adzhiakhmetova, A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganesyan | 17 | PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS  ANALYSIS OF THE CURRENT STATE  OF THE MARKET OF PRODUCTS  FOR THE PREVENTION AND TREATMENT  OF PERIODONTAL DISEASES  D.V. Veselova, V.V. Malyavina, M.V. Gordienko,  E.S. Zaporozhskaya-Abramova | 64 |
| DETERMINATION OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF CHRYSANTHEMUM CORONARIUM AND CHRYSANTHEMUM KOREANUM HORT L.I. Magomedova, O.L. Saybel, T.D. Dargaeva, L. D Radnaeva STUDY OF THE POSSIBILITY OF EXTENDING   | 25 | FORMULATION OF MEDICINES  ANALYSIS OF ANTIHISTAMINE DRUGS IN TABLET DOSAGE FORM PRESENTED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF RUSSIA A.G. Nikiforova, T.A. Akhmetova, N.V. Vorobeva, F.F. Yarkaeva                                      | 78 |
| THE SHELF LIFE OF A PHARMACEUTICAL MEDICINAL PRODUCT "POTASSIUM PERMANGANATE, 5% SOLUTION FOR EXTERNAL USE" I.M. Fardieva, S.N. Egorova  | 31 | PRODUCTION OF THE THIRD GENERATION EMULSION FOR PARENTERAL NUTRITION USING A HIGH-PRESSURE HOMOGENIZER AND ENSURING ITS STABILITY E.V. Kholina, E.A. Shnyak, A.V. Panov, K.M. Sakanyan  | 84 |
| STUDY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF BLUE COW-WHEAT PLANT (MELAMPYRUM NEMOROSUM L.) AND INFUSION ON ITS BASIS T.Y. Kovaleva, N.A. Shilin, E.A. Abizov, T.S. Shilina  | 38 |   |    |

УДК 615.322

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.90.30.001

# ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СОСТАВА ГЛУБОКОГО ЭВТЕКТИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ (ГЭР) ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ (BUPLEURUM AUREUM FISCH. SEU LONGIFOLIUM L.)

- **В.С. Бобылева,** младший научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), аспирант факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва; ORCID: 0009-0005-0149-4772, РИНЦ SPIN-код: 7013-8640 vitaliya.bobyleva@yandex.ru
- **М.А. Джавахян,** доктор фарм. наук, доцент, заместитель директора по разработке и внедрению НОИ «Институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, главный научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва; ORCID: 0000-0003-2673-6203, Scopus Author ID: 13003203900, РИНЦ SPIN-код: 3912-4027 akopovamarina13@mail.ru
- **Г.В. Адамов,** канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории атомарно-молекулярной биорегуляции и селекции ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва; ORCID: 0000-0001-7347-175X, Scopus Author ID: 57218953613, РИНЦ SPIN-код: 7394-5058 griq.adamov@mail.ru
- **Е.И. Каленикова,** доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва; ORCID: 0000-0003-0068-2788, Scopus Author ID: 6603796631, РИНЦ SPIN-код: 5868-6998 eikaleni@yandex.ru
- **А.А. Маркарян,** доктор фарм. наук, профессор, доктор фарм. наук, профессор, советник ректора по международной деятельности ФГБОУ ВО Российского университета медицины Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0009-0005-4746-9417, Scopus Author ID: 6603892287, РИНЦ SPIN-код: 6722-9810 markaryanaa@msmsu.ru
- **В.И. Зверева,** канд. фарм. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией разработки и внедрения инновационных лекарственных средств Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0000-0001-5274-3736, Scopus Author ID: 57204550246, РИНЦ SPIN-код: 3025-0252 valentinca1988@mail.ru
- **А.А. Прокопов,** доктор хим. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии ГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0000-0003-0099-3690, РИНЦ SPIN-код: 6618–3168

pral@mail.ru

Разработан состав глубокого эвтектического растворителя для экстракции фенольных соединений из листьев володушки золотистой (Вирleurum aureum Fisch.). Полученный растворитель включает в себя мочевину, глицерин и воду в мольном соотношении 1:1:1. Оптимизированы параметры экстракции новым растворителем, подобраны температура и время экстракции,

проведен сравнительный анализ с классическим спиртовым извлечением методом ВЭЖХ. Разработанный растворитель позволяет получать экстракт с содержанием хлорогеновой кислоты и рутина, в 1,7 и 1,5 раза большим в сравнении со спиртовым экстрактом.

**Ключевые слова:** глубокий эвтектический растворитель (ГЭР), володушка золотистая, ВЭЖХ

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР/ DESs) приобрели широкую известность после публикации Эбботта и соавт. в 2003 году [1]. В настоящее время ГЭР применяются в катализе, электрохимии, металлообработке и синтезе наноматериалов [2]. Особый интерес представляет их использование в фармации.

Несмотря на отсутствие строгого терминологического определения, под глубокими эвтектическими растворителями принято понимать многокомпонентные системы, характеризующиеся значительным понижением температуры плавления по сравнению с индивидуальными компонентами [3]. В 2017 году было установлено, что формирование эвтектической точки в ГЭР обусловлено образованием протяженной сети водородных связей, что объясняет уникальные физико-химические свойства смеси: низкое давление пара, повышенную вязкость и высокую плотность [2,4,5].

Ключевым условием образования эвтектической смеси и формирования надмолекулярной архитектуры является наличие в составе смеси двух компонентов — донора и акцептора водородных связей. Универсальность ГЭР обусловлена широким разнообразием возможных комбинаций исходных веществ, при этом физико-химические свойства растворителя варьируют в зависимости от их природы. Важными преимуществами ГЭР являются их низкая токсичность, биоразлагаемость, минимальное воздействие на окружающую среду, а также высокая экстракционная эффективность, сопоставимая с традиционными органическими растворителями. Эти свойства делают ГЭР перспективными для разработки экологически безопасных экстрагентов. Особое значение имеет возможность тонкой настройки параметров ГЭР (соотношения компонентов, вязкости, содержания воды), что позволяет регулировать селективность и выход целевых соединений [6]. В последние годы активно исследуется применение ГЭР для экстракции БАВ из растительного сырья. В литературе описаны успешные примеры выделения флавоноидов, фенолов, алкалоидов, антрахинонов и сапонинов с использованием эвтектических растворителей [10].

**Целью** данной работы является разработка состава глубокого эвтектического растворителя для экстракции фенольных соединений из листьев володушки золотистой (Bupleurum aureum Fisch. ex Hoffm.).

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта для экстракции флавоноидов было выбрано сырье листьев володушки золотистой (Bupleurum aureum Fisch. ex Hoffm.), измельченное до размера частиц 0,5 мм, с влажностью не более 4,98%. Заготовка сырья осуществлялась компанией «Хорст» на территории Алтайского края (ТУ 9185-083-14721358-09). Основной фармакологический интерес к володушке золотистой обусловлен накоплением в ней фенольных соединений — производных кверцетина, кемпферола и изорамнетина, что обуславливает желчегонное и гепатопротекторное действие данного ЛРС.

В экспериментальных исследованиях использовали следующие реагенты: спирт этиловый (96%, ГОСТ Р 5962-2013, Россия), муравьиная кислота 98–100% (SIGMA-ALDRICH, Германия), ацетонитрил supragradient HPLC grade (Scharlau, Испания), вода очищенная, холина хлорид (Acros Organics, Бельгия), мочевина (Merck, Германия), глюкоза безводная (ООО ТД «ХИММЕД», Россия), глицерин (ООО ТД «ХИММЕД», Россия), лимонная кислота (ООО «ПраймКемикалсГрупп», Россия), молочная кислота 80% (ООО ТД «ХИММЕД», Россия), пропандиовая (малоновая) кислота (Шосткинский завод химических реактивов, Россия).

В исследовании применяли стандартные образцы хлорогеновой кислоты и рутина, выделенные и охарактеризованные в ФГБНУ ВИЛАР, чистота — более 95%.

Использовали следующее оборудование: водяная баня LOIP LB-160 (Россия), ультразвуковая ванна «Сапфир 4,0» (Россия), магнитная мешалка Intelli Stirrer MSH-300i (Латвия), высокоэффективный жидкостный хроматограф Prominence-i с детектором PDA (Shimadzu, Япония), анализатор жидкости Five F мод. Five Easy F20 (Mettler-Toledo Instruments (Shanghai) Co., Ltd., Китай).

ВЭЖХ-анализ проводили на оборудовании Prominence-i LC-2030С с диодно-матричным детектором (Shimadzu, Япония) при длинах волн 254 и 330 нм на колонке Luna 5 мкм C18 100Å 250×4,6 мм в градиентном режиме, обработку результатов — с помощью программного обеспечения LabSolutions (Ver. 5.3). Элюент «А» — 0,2%-ный водный раствор муравьиной кислоты, элюент «В» — 0,2%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Начальная объемная доля элюента «В» составляла 10%, с 3-й по 20-ю минуту доля «В» росла с 10% до 25%, к 30-й минуте — 40% «В», к 40-й минуте — 60% «В», затем система возвращалась

к начальным условиям. Скорость элюирования — 1 мл/мин, термостатирование колонки — при 30°С, объем вводимой пробы — 10 мкл.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования стала оптимизация методики получения глубокого эвтектического растворителя. В научной литературе описано несколько способов получения ГЭР: термическое смешивание, обработка ультразвуком и микроволнами, лиофильная сушка. В качестве объекта для отработки параметров получения был выбран состав из холина хлорида и пропандиовой кислоты в мольном соотношении  $1:1 - \Gamma \ni P-1$  [7]. Для обеспечения воспроизводимости результатов компоненты подвергались точному взвешиванию на аналитических весах с погрешностью ±0,001 г и предварительной сушке при 60°C в течение 24 часов. Затем реагенты смешивали в плоскодонной колбе и нагревали согласно выбранному способу получения. Время получения и результат значительно разнились в зависимости от выбранного метода изготовления ГЭР. Сравнительные результаты различных вариантов получения эвтектического растворителя представлены в табл. 1.

На основании полученных результатов для дальнейшего исследования использовали метод получения ГЭР путем нагревания на магнитной мешалке при нарастающей скорости перемешивания.

Следующим этапом исследования стала экстракция фенольных соединений из листьев володушки золотистой разработанным модельным составом ГЭР-1. Экстракцию проводили согласно методике, разработанной нами ранее для получения спиртового извлечения из листьев володушки: экстрагент — 70%-ный раствор ГЭР-1, соотношение «сырье: экстрагент» — 1:30, экстракция на килящей водяной бане продолжительностью 1 час.

Для определения целесообразности использования ГЭР-1 при экстракции флавоноидов из листьев володушки золотистой провели ВЭЖХ-анализ качественного состава веществ, извлекаемых 70%-ным этиловым спиртом и 70%-ным ГЭР-1.

В извлечении, полученном при использовании 70%-ного этилового спирта, были выявлены хлорогеновая кислота (время удерживания — 12,8 мин.), рутин (20,4 мин.), гиперозид (21,7 мин.), а также следовые количества лютеолина (31,3 мин.) и изорамнетина (35,6 мин.) (рис. 1).

В извлечении, полученном при использовании 70%-ного раствора эвтектического растворителя, состоящего из холина хлорида и пропандиовой кислоты в мольном соотношении 1:1, также были выявлены хлорогеновая кислота, рутин и гиперозид, однако присутствовало значительно большее количество агликонов флавоноидов — лютеолина и изорамнетина.

Гидролиз целевых веществ до агликонов может быть связан с кислотностью разработанного состава: у 70%-ного раствора ГЭР-1 pH равен 0,45±0,04.

Таблица 1 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛУЧЕНИЯ ЭВТЕКТИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ НА ПРИМЕРЕ ГЭР-1

| Способ получения                       | Параметры<br>получения              | Время<br>получения | Результат<br>(n=3)   |
|--|-------------------------------------|--------------------|--|
| Водяная баня                           | t = 65°C                            | 3,5 часа           | Прозрачная жидкость высокой вязкости                               |
| Плитка без переме-шивания              | t = 65°C                            | 3 часа             | Не происходит плавление смеси                                      |
| Ультразвуковая ванна                   | t = 65°C<br>ν = 35 κΓμ;             | 1 час 15 минут     | Прозрачная жидкость высокой вязкости                               |
| СВЧ микроволновая печь                 | t ≤ 75°C                            | не более 30 сек.   | Прозрачная жидкость высокой вязкости со временем кристаллизующаяся |
| Магнитная мешалка<br>при перемешивании | t = 65°C<br>v = 500-<br>1000 об/мин | 20-30 мин.         | Прозрачная жидкость высокой вязкости                               |

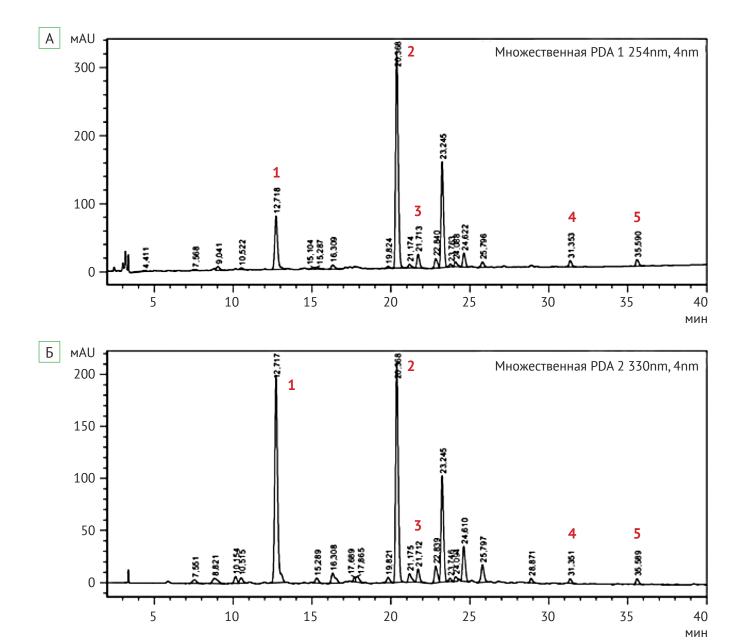


Рис. 1. Хроматограмма извлечения из листьев володушки золотистой, полученного при экстракции 70%-ным спиртом этиловым: 1 — хлорогеновая кислота, 2 — рутин, 3 — гиперозид, 4 — лютеолин, 5 — изорамнетин. Детектирование при 254 нм (A) и 330 нм (Б)

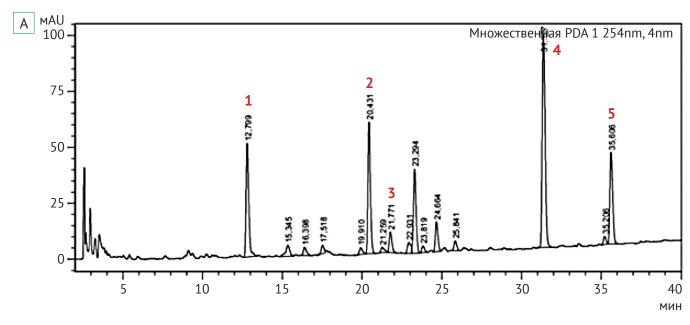
Явление гидролиза флавоноидов при использовании эвтектических растворителей описано в научной литературе, однако количество публикаций по данной тематике крайне незначительно [8,9]. Агликоны флавоноидов характеризуются более низкой биодоступностью, и гидролиз в кислой среде является нежелательным при выделении флавоноидов, поэтому дальнейшая разработка составов проводилась с учетом кислотности растворителей.

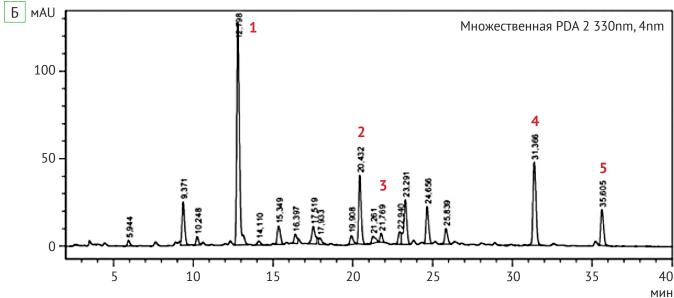
Поскольку холина хлорид является солью слабого основания и сильной кислоты, его растворы имеют кислый характер среды. Присутствие в модельном составе пропандиовой кислоты со значением pKa 2,38 вносит еще более значимый вклад

в формирование кислотности ГЭР. В дальнейшем подбор компонентов ГЭР осуществлялся по критериям: природный компонент, значение pKa и pKb для кислот и оснований.

Извлечения получали и анализировали согласно описанной выше ВЭЖХ-методике. Согласно результатам анализа, при использовании ГЭР с кислым значением рН также происходил гидролиз целевых соединений до агликонов, в щелочных — гидролиза не наблюдалось.

Влияние температуры на степень гидролиза было оценено путем эксперимента, при котором экстракцию проводили на кипящей водяной бане (100°C) и при температуре 60°C. Однако, несмотря





**Рис. 2.** Хроматограмма извлечения из листьев володушки золотистой, полученного при экстракции 70%-ным раствором ГЭР-1: 1 — хлорогеновая кислота, 2 — рутин, 3 — гиперозид, 4 — лютеолин, 5 — изорамнетин. Детектирование при 254 нм (A) и 330 нм (Б)

на уменьшение температуры экстракции, при использовании составов с кислой реакцией среды гидролиз также проходил, хоть и в меньшей степени.

Согласно данным **табл. 3,** наиболее перспективным растворителем для экстракции флавоноидов из листьев володушки золотистой является ГЭР-3, в состав которого входят глицерин, мочевина и вода в мольном соотношении 1:1:1.

Следующим этапом исследования явилась оптимизация параметров экстракции с применением разработанного состава ГЭР. Высокая вязкость ГЭР-3 обусловила необходимость разбавления экстрагента, а также строгого контроля массового соотношения «сырье: экстрагент», поскольку

отклонение от заданных параметров приводило к снижению смачиваемости сырья ( $\theta > 90^\circ$ ). Были установлены следующие технологические параметры: концентрация растворителя — 70%, соотношение фаз 1:30, что обеспечивает максимальный выход целевых компонентов при минимальном расходе реагентов. Данные условия были выбраны в результате сравнительного анализа с традиционной этанольной экстракцией, что подтвердило их технологическую эффективность.

Проведенный ВЭЖХ-анализ извлечения, полученного при  $T = 100^{\circ}$ С и экстракции ГЭР-3, выявил практически полное отсутствие целевых компонентов. Низкая эффективность свидетельствует

Таблица 2 ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НОВЫХ РАЗРАБОТАННЫХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ (n=3)

| Состав   | Молярное<br>соотношение | Значение рН<br>70%-ного раствора | Внешние характеристики<br>ГЭР                         |
|--|-------------------------|----------------------------------|---|
| Холина хлорид : пропандиовая кислота (ГЭР-1)     | 1:1                     | 0,49 ± 0,04                      | Прозрачная вязкая жидкость                            |
| Глюкоза : лимонная кислота : вода <b>(ГЭР-2)</b> | 1:1:6,5                 | 0,89 ± 0,05                      | Прозрачная вязкая жидкость                            |
| Глицерин : мочевина : вода <b>(ГЭР-3)</b>        | 1:1:1                   | 9,08 ± 0,02                      | Прозрачная вязкая жидкость                            |
| Глюкоза : молочная кислота : вода <b>(ГЭР-4)</b> | 1:5:3                   | 1,07 ± 0,04                      | Раствор светло-желтого цвета<br>с характерным запахом |
| Глюкоза : молочная кислота : вода <b>(ГЭР-5)</b> | 1:6:6                   | 1,08 ± 0,02                      | Раствор светло-желтого цвета<br>с характерным запахом |
| Мочевина : глюкоза : глицерин <b>(ГЭР-6)</b>     | 1:1:2                   | 8,52 ± 0,06                      | Высоковязкая прозрачная жидкость                      |

Таблица 3 **ГНИИ ИЗ ЛИСТЬF**В

# СОДЕРЖАНИЕ ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И РУТИНА В ИЗВЛЕЧЕНИИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЭКСТРАГЕНТА И ТЕМПЕРАТУРЫ ЭКСТРАКЦИИ (n=3)

| Экстрагент<br>(использован<br>70%-ный раствор) | Температура<br>экстракции, °C | Концентрация<br>хлорогеновой<br>кислоты, мкг/мл | Концентрация<br>рутина, мкг/мл | Наличие агликонов<br>флавоноидов<br>в извлечении |
|--|-------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Спирт этиловый                                 | 100                           | 410 ± 10  | 1000 ± 25                      | _  |
| ГЭР-1  |                               | 471 ± 15  | 375 ± 10                       | Присутствуют                                     |
| ГЭР-2  |                               | 535 ± 15  | 876 ± 20                       | Присутствуют                                     |
| ГЭР-3  |                               | 40 ± 3  | 275 ± 10                       | _  |
| ГЭР-4  |                               | 549 ± 11  | 1138 ± 24                      | Присутствуют                                     |
| ГЭР-5  |                               | 563 ± 15  | 1165 ± 28                      | Присутствуют                                     |
| ГЭР-6  |                               | 161 ± 5   | 536 ± 11                       | _  |
| Спирт этиловый                                 | 60                            | 570 ± 11  | 1244 ± 25                      | _  |
| ГЭР-1  |                               | 685 ± 14  | 1628 ± 33                      | Присутствуют                                     |
| ГЭР-2  |                               | 646 ± 13  | 1465 ± 32                      | _  |
| ГЭР-3  |                               | 699 ± 15  | 1535 ± 30                      | _  |
| ГЭР-4  |                               | 544 ± 11  | 1313 ± 35                      | Присутствуют                                     |
| ГЭР-5  |                               | 627 ± 10  | 1468 ± 24                      | Присутствуют                                     |
| ГЭР-6  |                               | 625 ± 13  | 1455 ± 30                      | _  |

Таблица 4

### Таблица 5

# ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И РУТИНА В ИЗВЛЕЧЕНИИ, ПОЛУЧЕННОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЭР-3, ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ (n=3)

| Температура экстракции, °C | Концентрация<br>хлорогеновой<br>кислоты, мкг/мл | Концентрация<br>рутина, мкг/мл |
|----------------------------|---|--------------------------------|
| 40                         | 569 ± 12  | 1269 ± 25                      |
| 60                         | 680 ± 20  | 1530 ± 44                      |
| 80                         | 334 ± 7   | 1370 ± 41                      |
| 100                        | 40 ± 5  | 269 ± 6                        |

| Время<br>экстракции,<br>мин. | Концентрация<br>хлорогеновой<br>кислоты, мкг/мл | Концентрация<br>рутина, мкг/мл |
|------------------------------|---|--------------------------------|
| 30                           | 710 ± 21  | 1530 ± 32                      |
| 60                           | 685 ± 14  | 1510 ± 26                      |
| 90                           | 700 ± 18  | 1535 ± 42                      |
|                              |   |                                |

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ

ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И РУТИНА

В ИЗВЛЕЧЕНИИ, ПОЛУЧЕННОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЭР-3, ОТ ВРЕМЕНИ

**ЭКСТРАКЦИИ** (*n*=3)

о возможной деструкции экстракционной системы, связанной с разрывом водородных связей в ГЭР-3 и нарушением надмолекулярной организации растворителя. Для количественной оценки температурной зависимости эффективности экстракции проведена серия экспериментов в диапазоне T = 40-100°C (шаг 20°C).

Согласно полученным результатам, наибольшую эффективность экстракция при помощи ГЭР-3 достигает при температуре 60°C (табл. 4).

Последним варьируемым параметром экстракции флавоноидов из листьев володушки золоти-

стой с помощью разработанного ГЭР стал подбор времени экстракции. Для количественной оценки зависимости эффективности экстракции от времени проведена серия экспериментов с нарастающим временем нагрева на водяной бане: от 30 до 90 минут (табл. 5).

Незначительная разница в эффективности извлечения БАВ может свидетельствовать о достижении максимума экстракционной активности на 30-й минуте. Повышение времени экстракции не вызывает увеличения перехода БАВ в извлечение.

# 

Рис. 3. Эффективность экстракции целевых БАВ с помощью 70%-ного раствора ГЭР-3 и 70%-ного раствора спирта этилового

# выводы

Результатом исследования стала разработка состава ГЭР для экстракции фенольных соединений из листьев володушки золотистой, а также оптимизация параметров экстракции полученным растворителем. Состав «глицерин: мочевина: вода» в мольном соотношении 1:1:1 продемонстрировал эффективность экстракции целевых групп соединений. При сравнении концентраций БАВ со спиртовым экстрактом показано, что содержание БАВ в эвтектическом извлечении превышает концентрацию БАВ в спиртовом в 1,7 раза для хлорогеновой кислоты и 1,5 раза для рутина (рис. 3).

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abbott A.P., Capper G., Davies D.L. et al. Novel solvent properties of choline chloride / urea mixtures // Chemical communications. — 2003. — Vol. 1. — P. 70–71.

2000

- 2. Swebocki T., Barras A., Abderrahmani A. et al. Deep Eutectic Solvents Comprising Organic Acids and Their Application in (Bio) Medicine // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24. №10. P. 8492.
- 3. Morozova O.V., Vasil'eva I.S., Shumakovich G.P. et al. Deep eutectic solvents for biotechnology applications // Biochemistry. Moscow. 2023. Vol. 88. №1. P. S150-S175.
- 4. Stefanovic R., Ludwig M., Webber G.B. et al. Nanostructure, hydrogen bonding and rheology in choline chloride deep eutectic solvents as a function of the hydrogen bond donor // Physical Chemistry Chemical Physics. 2017. Vol. 19. №4. P. 3297–3306.
- 5. Araujo C.F., Coutinho J.A. P., Nolasco M.M. et al. Inelastic neutron scattering study of reline: shedding light on the hydrogen bonding network of deep eutectic solvents // Physical Chemistry Chemical Physics. 2017. Vol. 19. №27. P. 17998—18009.
- 6. Джавахян М.А., Прожогина Ю.Э., Павельева О.К., Каленикова Е.И. Природные глубокие эвтек-

- тические растворители как альтернативные экстрагенты флавоноидов из растительного сбора седативного действия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. №3. С. 75–83.
- 7. Chik M.A.W., Yusof R., Shafie M.H., Hanaphi R.M. Extraction optimisation and characterisation of Artocarpus integer peel pectin by malonic acid-based deep eutectic solvents using response surface methodology // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. Vol. 280. P. 135737.
- 8. Weiz G., Braun L., Lopez R. et al. Enzymatic degly-cosylation of flavonoids in deep eutectic solvents-aqueous mixtures: Paving the way for sustainable flavonoid chemistry // Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2016. Vol. 130. P. 70–73.
- 9. Cheng Q.B., Zhang L.W. Highly efficient enzymatic preparation of daidzein in deep eutectic solvents // Molecules. 2017. Vol. 22. №1. P. 186.
- 10. Plastiras O.E., Samanidou V. Applications of deep eutectic solvents in sample preparation and extraction of organic molecules // Molecules. 2022. Vol. 27. №22. P. 7699.

# JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF THE COMPOSITION OF A DEEP EUTECTIC SOLVENT (DES) FOR THE EXTRACTION OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE LEAVES OF BUPLEURUM AUREUM FISCH. SEU LONGIFOLIUM L.

V.S. Bobyleva<sup>1,3</sup>, M.A. Dzhavakhyan<sup>1,2</sup>, G.V. Adamov<sup>1</sup>, Kalenikova E.I.<sup>3</sup>, A.A. Markaryan<sup>2,</sup> V.I. Zvereva<sup>2</sup>, A.A. Prokopov<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia
- <sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia
- <sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The composition of a deep eutectic solvent for the extraction of flavonoids from the leaves of Bupleurum aureum Fisch. has been developed. The resulting solvent includes urea, glycerin and water in a molar ratio of 1:1:1. Extraction parameters with a new solvent were optimized, temperature and time were selected, and a comparative analysis using HPLC with classical alcohol extraction from malt leaves was performed. The developed solvent makes it possible to obtain an extract with a content of chlorogenic acid and rutin 1.7 and 1.5 times higher than the alcohol extract.

**Keywords:** deep eutectic solvent (DES), Bupleurum aureum Fisch., HPLC

УДК 615.322

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.67.89.002

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ *PORTULACA OLERACEA* L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

- **Р.А. Нассер,** канд. фарм. наук, химик-аналитик лаборатории фундаментальных и прикладных исследований качества и технологий пищевых продуктов ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва
- **А.В. Никулин,** доктор фарм. наук, доцент кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет» (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), г. Москва
- **О.Г. Потанина,** доктор фарм. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва
- **Р.А. Абрамович,** доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», начальник Научно-производственного участка Института регенеративной медицины медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва **Д.О. Боков,** канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва
- **Е.В. Миронова,** старший преподаватель кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет» (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), г. Москва
- **Л.И. Федорина,** *старший преподаватель кафедры аналитической химии имени И.П.* Алимарина ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет» (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), г. Москва

Портулак огородный (Portulaca oleracea L.) растение семейства портулаковые, вид рода Портулак. Портулак – популярное лекарственное средство в современной народной медицине. Предположительно, флавоноиды портулака огородного являются одной из основных групп биологически активных веществ, определяющих его лечебные свойства. Целями данной работы были изучение содержания суммы флавоноидов в mpaвe Portulaca oleracea L., разработка и валидация методики определения общего содержания флавоноидов. Объектом исследования служили образцы надземной части портулака огородного, собранные в разных районах Воронежской области и Латакии (Сирия) с июля по сентябрь. Разработанная методика валидирована в соответствии с требованиями ГФ XV. Показано, что содержание флавоноидов в образцах надземной части Р. Oleracea, собранных в Воронежской области и Латакии, составляет не менее 0,3%.

**Ключевые слова:** *Portulaca oleracea* L., сумма флавоноидов, рутин

В последнее время применение растительных биологически активных веществ в медицине существенно возросло благодаря их более низкой токсичности и мягкости действия на организм по сравнению с синтетическими фармацевтическими субстанциями. К числу природных соединений, обладающих разнообразным спектром терапевтического действия, относятся флавоноиды, которые проявляют противовирусные, антибактериальные, антиоксидантные свойства [1–3], а также перспективны для коррекции и лечения сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний [4–9].

Одним из наиболее богатых флавоноидами растений, широко распространенных не только на территории Российской Федерации, но и на Ближнем Востоке, в частности в Сирийской Арабской Республике, является портулак огородный (Portulaca oleracea L.), накапливающий большое количество действующих веществ в побегах. Флавоноидный профиль Portulaca oleracea L. весьма разнообразен.

Причем, по данным литературы, превалируют кемпферол, апигенин, лютеолин, мирицетин и кверцетин [10,11], что и обуславливает разнообразное медицинское действие экстрактов, полученных из этого растения, - в частности, снижение резистентности к инсулину при диабете, фунгицидные и противозачаточные свойства [12-14]. Чрезвычайная перспективность портулака огородного для фармацевтической практики делает актуальной оценку содержания действующих веществ группы флавоноидов в траве растения, заготовленной в различных условиях произрастания. Поскольку основное биологическое действие оказывает не конкретный флавоноид, а их сумма, то целесообразна разработка спектрофотометрической методики определения суммарного содержания аналитов.

Таким образом, **целью** настоящей работы является разработка удовлетворяющей фармакопейным требованиям [15] спектрофотометрической методики количественного определения суммы флавоноидов в новом для Российской Федерации виде лекарственного растительного сырья (ЛРС) — траве *Portulaca oleracea* L., а также исследование с помощью разработанной методики суммы флавоноидов в образцах ЛРС, произрастающих в Российской Федерации и Сирийской Арабской Республике.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили образцы надземной части *Portulaca oleracea* L., заготовленные в 2017–2019 гг. в разных районах Воронежской области и в Сирии (Латакия) в период с июля по сентябрь. В работе использовали стандартный образец (СО) рутина (CAS Number: 207671-50-9 фирмы Sigma-Aldrich, США), хлористый алюминий безводный, 99+% (Alfa Aesar, США). Исследования проводили на спектрофотометре CARY-100 (VARIAN, Австралия). Для извлечения действующих веществ применяли водяную баню LOIP-162 (Loip, Россия).

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительными экспериментами установлено, что наибольшая полнота извлечения суммы флавоноидов может быть достигнута двукратной экстракцией этанолом 90% за 60 мин. при степени измельчения сырья 1 мм и соотношении «сырье: экстрагент» — 1:60.

### Методика

Приготовление раствора СО рутина. Около 0,025 г (точная навеска) предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 100–105°С СО рутина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 30 мл спирта 70% при нагревании на водяной бане. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы доводили спиртом 70% до метки и перемешивали (раствор A).

1,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 мл раствора алюминия хлорида 2% в спирте 96% и одну каплю раствора уксусной кислоты разведенной 30%, доводили объем раствора спиртом 96% до метки и перемешивали (раствор Б).

Приготовление испытуемого раствора. Аналитическую пробу сырья измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, приливали 60 мл спирта 96%. Колбу с содержимым присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через 5 слоев марли в мерную колбу объемом 100 мл. Шрот помещали в ту же коническую колбу, приливали 40 мл спирта 96% и проводили повторную экстракцию. Остаток на марле отжимали в ту же мерную колбу, доводили ее содержимое спиртом 90% до метки, перемешивали (раствор В).

1,0 мл раствора В помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл раствора алюминия хлорида 2% в спирте 96% и одну каплю раствора уксусной кислоты разведенной 30%, доводили объем раствора спиртом 96% до метки и перемешивали (раствор Г).

Проведение измерений. Оптическую плотность раствора Г измеряли через 40 мин. на спектрофотометре при длине волны 411 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл раствора Г, одной капли раствора уксусной кислоты разведенной 30%. Объем раствора сравнения доводили спиртом 96% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора Б. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл раствора Б, одной капли раствора уксусной кислоты разведенной 30%. Объем раствора сравнения доводили

спиртом 96% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье (X, %) вычисляли по формуле:

$$X(\%) = \frac{A \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot (100 - W)} \cdot 100 =$$

$$= \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 200}{A_0 \cdot a \cdot (100 - W)},$$

где: А — оптическая плотность раствора Г — испытуемого раствора;  $A_0$  — оптическая плотность раствора Б СО рутина; а — навеска сырья, г;  $a_0$  — навеска СО рутина, г; P — содержание основного вещества в СО рутина, %; W — влажность сырья, %.

Для оценки специфичности разработанной методики были получены УФ/ВИД-спектры раствора СО рутина, а также испытуемого раствора в трех повторностях и определены максимумы поглощения в диапазоне длин волн от 300 до 600 нм. Максимумы поглощения стандартного и испытуемого растворов совпадали с точностью более 99%.

Линейность зависимости «Оптическая плотность — концентрация» разрабатываемой методики устанавливали посредством измерения оптической плотности серии растворов СО с концентрациями рутина 0,1, 0,2, 2,0, 5,0, 10,0, 20,0 мкг/мл. Результаты представлены на рис. 1.

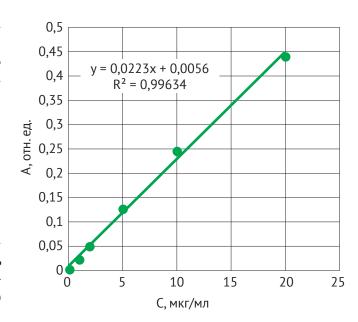


Рис. 1. Диапазон линейности методики

Поскольку значение коэффициента корреляции для зависимости «Оптическая плотность — концентрация» составляет более 0,995, это доказывает линейность методики в диапазоне содержаний флавоноидов от 0,1 до 20,0 мкг/мл.

Результаты исследования правильности приведены в **табл. 1.** 

Полученные экспериментальные данные (табл. 1) позволяют сделать вывод о корректности получаемых результатов при выполнении измерений в линейной области содержаний

Таблица 1

# ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ

| Введено,<br>мкг/мл | Ожидаемая<br>концентрация,<br>мкг/мл | Найдено,<br>мкг/мл | Открываемость,<br>% | Статистические<br>характеристики            | Результаты |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------|
| 1                  | 13,2                                 | 13,5               | 102,3               | Наименьшее значение, %                      | 101,6      |
| 1                  | 13,2                                 | 13,6               | 102,7               |   |            |
| 1                  | 13,2                                 | 13,5               | 102,3               |   |            |
| 2                  | 14,2                                 | 14,5               | 102,2               | Наибольшее значение, %                      | 102,7      |
| 2                  | 14,2                                 | 14,5               | 102,2               | Среднее значение, %                         | 102,1      |
| 2                  | 14,2                                 | 14,5               | 102,0               | Стандартное отклонение                      | 0,35       |
| 4                  | 16,2                                 | 16,5               | 101,7               | Стандартное отклонение среднего результата  | 0,16       |
| 4                  | 16,2                                 | 16,5               | 101,8               | Коэффициент вариации, %                     | 0,34       |
| 4                  | 16,2                                 | 16,5               | 101,6               | Доверительный интервал ( <i>P</i> =0,95), % | 0,27       |

# ОЦЕНКА ПОВТОРЯЕМОСТИ МЕТОДИКИ

| n | f | Р    | t (P, f) | Х <sub>ср</sub> , % | <b>S</b> <sup>2</sup> | S    | ΔΧ    | E, % |
|---|---|------|----------|---------------------|-----------------------|------|-------|------|
| 5 | 4 | 0,95 | 2,78     | 0,53                | 0,001                 | 0,03 | 0,025 | 4,74 |

Таблица 3

# СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ *PORTULACA OLERACEA* L. В РАЗЛИЧНЫХ РАЙОНАХ СБОРА

| Mесто сбора <i>Portulaca</i> oleracea L./год сбора | Воронежская     | Воронежская     | Воронежская     | Сирия,          |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | область/2017 г. | область/2018 г. | область/2019 г. | Латакия/2019 г. |
| Сумма флавоноидов, %                               | 0,47±0,02       | 0,46±0,02       | 0,39±0,06       | 0,40±0,05       |

определяемых компонентов. При этом коэффициент вариации (n=9) не превышает 5%.

Повторяемость подтверждали посредством многократного анализа ЛРС травы портулака огородного по разработанной методике. Результаты представлены в **табл. 2.** 

Данные, приведенные в **табл. 2,** позволили установить, что относительная ошибка определения не превышает 5%.

С помощью разработанной методики были проанализированы образцы травы портулака огородного из различных районов произрастания (табл. 3), собранные в Сирийской Арабской Республике и Российской Федерации.

На основании приведенных результатов анализа можно сделать вывод о пригодности разработанной методики для определения флавоноидов в траве портулака огородного. Показано незначительное различие в содержании аналитов в растительном материале, заготовленном в Российской Федерации (Воронежская область) и Сирийской Арабской Республике (Латакия).

### выводы

Разработана методика для количественного определения (спектрофотометрия) флавоноидов в новом виде ЛРС — траве портулака огородного. Корректность результатов количественного определения аналитов подтверждена валидацией согласно фармакопейным требованиям; относительная ошибка анализа не превышает 5%. С помощью предлагаемой методики были проанализированы образцы травы *Portulaca oleracea* L., заготовленные в Российской Федерации (Воронежская область) и Сирийской Арабской Республике (Латакия).

Установлено, что различие в результатах анализа суммы флавоноидов в образцах, заготовленных в Российской Федерации (Воронежская область) и Сирийской Арабской Республике (Латакия), минимально. Среднее содержание флавоноидов в исследуемых образцах составляет около 0,43%.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Pollastri S., Tattini M. Flavonols: old compounds for old roles // Ann. Bot. 2011; 108: 1225–1233.
- 2. Kozłowska A., Szostak-Węgierek D. Flavonoids food sources and health benefits // Rocz. Panstw. Zakl. Hig. 2014; 65(2): 79–85.
- 3. Chahar M.K., Sharma N., Dobhal M.P., Joshi Y.C.: Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs // Pharmacogn. Rev. 2011; 5(9): 1–12.
- 4. Majewska-Wierzbicka M., Czeczot H. Flavonoids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases // Pol. Merk. Lek. 2012; 32: 50–54 (in Polish).
- 5. McCullough M. L, Peterson J.J., Patel R., Jacques P.F., Shah R., Dwyer J.T. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults // Am.J. Clin. Nutr. 2012; 95: 454–464.
- 6. Macready A.L., Kennedy O.B., Ellis J.A., Williams C.M., Spencer J.P. E., Butler L.T. Flavonoids and cognitive function: A review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies // Genes Nutr. 2009; 4(4): 227–242.
- 7. Prasain J.K., Carlson S.H., Wyss J.M. Flavonoids and Age Related Disease: Risk, benefits and critical windows // Maturitas. 2010; 66(2):163–171.
- 8. Vauzour D., Vafeiadou K., Rodrigues-Mateos A., Rendeiro C., Spencer J.P. E. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects // Genes. Nutr. 2008; 3: 115–126.

- 9. Youdim K.A., Joseph J.A. A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects // Free Radic. Biol. Med. 2001; 30: 583–594.
- 10. Iranshahy M., Javadi B., Iranshahi M., Jahanbakhsh S.P., Mahyari S., Hassani F.V., Karimi G. A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Portulaca oleracea L. // J. Ethnopharmacol. 2017; 205: 158–172.
- 11. Zhu H.B., Wang Y.Z., Liu Y.X., Xia Y.I., Tang T. Analysis of flavonoids in Portulaca oleracea L. by UV-vis spectrophotometry with comparative study on different extraction technologies // Food Anal. Methods. 2010; 3: 90–97.
- 12. El-Sayed M.I. Effects of Portulaca oleracea L. seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients

- as adjunctive and alternative therapy // J. Ethnopharmacol. 2011; 137: 643–651.
- 13. Kishore D., Moosavi F., Varma R. Effect of ethanolic extract of Portulaca oleracea Linn. On ethylene glycol and ammonium chloride induced urolithiasis // Int.J. Pharm. Pharm. Sci. 2013; 5: 134–140.
- 14. Hanumantappa B.N., Ramesh L., Umesh M. Evaluation of potential Antifertility activity of total flavonoids, isolated from Portulaca oleracea L. on female albino rats // Int.J. Pharm. Tech. Res. 2014; 6: 783–793.
- 15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/validatsiya-analiticheskikh-metodik/?sphrase\_id=683850 (дата обращения: 24.11.2024).

# STUDY OF TOTAL FLAVONOID CONTENT IN *PORTULACA OLERACEA* L. HERB GROWING IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE SYRIAN ARAB REPUBLIC

# R.A. Nasser<sup>1</sup>, A.V. Nikulin<sup>2</sup>, O.G. Potanina<sup>3</sup>, R.A. Abramovich<sup>3</sup>, D.O. Bokov<sup>4</sup>, E.V. Mironova<sup>2</sup>, L.I. Fedorina<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
- <sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «MIREA Russian Technological University» (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, Russia
- <sup>3</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
- <sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Common purslane (Portulaca oleracea L.) is a plant of the Purslane family, a species of the genus Purslane. Purslane is a popular drug in modern folk medicine. Presumably, P. oleracea L. flavonoids are one of the main groups of biologically active substances that determine its therapeutic properties. The aim of this work is to study the content of the sum of flavonoids in the herb P. oleracea; development and validation of a technique for determining the total flavonoid content. Samples of the aerial part of P. oleracea served as the object of research; they were harvested in different parts of the Voronezh region and in Latakia (Syria) from July to September. The developed procedure was validated in accordance with pharmacopoeial requirements of State Pharmacopoeia of the Russian Federation 15th edition. It is shown that the total flavonoid content in the aerial part of P. oleracea is not less than 0.3%.

**Keywords:** Portulaca oleracea L., total flavonoid content, rutin

УДК 547.458:582.942(470.638) https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.77.11.003

# РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ И ПРОСТЫХ САХАРОВ В СТЕБЛЯХ ПОВИЛИКИ ПОЛЕВОЙ КАК ОСНОВА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- **С.Л. Аджиахметова,** канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск similla503@mail.ru
- **А.Е. Позднякова,** канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск techno.nastya2015@yandex.ru
- **Д.И. Поздняков,** канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск pozdniackow.dmitry@yandex.ru
- **Э.Т. Оганесян,** доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск edwardov@mail.ru

В данной работе представлены экспериментальные данные по изучению моносахаридов повилики полевой до и после гидролиза спектрофотометрическими методами. Сырье было собрано с таких растений-хозяев, как колючка обыкновенная, свекла обыкновенная, нивяник обыкновенный, люцерна посевная, морковь посевная, горец птичий, молочай древний, вьюнок полевой, хмель обыкновенный. Экспериментально установлено, что содержание суммы свободных и связанных сахаров в условиях до и после кислотного гидролиза при использовании пикриновой кислоты составляет от 4,60±0,11% до 11,32±0,39%. Показано, что результаты по определению содержания суммы полисахаридов и свободных моносахаридов, а также суммы свободных восстанавливающих моносахаридов при использовании антронового реактива в стеблях повилики значительно ниже, чем при использовании пикриновой кислоты. В анализируемых образцах стеблей повилики, собранных с различных растений-хозяев, содержание суммы полисахаридов и свободных моносахаридов варьиpyem om 2,18±0,07% do 3,64±0,11%.

**Ключевые слова:** стебли повилики полевой, полисахариды, простые сахара, спектрофотометрия

Спектр фармакологической активности растительных полисахаридов многообразен и характеризуется такими видами активности, как: отхаркивающая, противовоспалительная, иммунотропная, энтеросорбирующяя, гепатопротекторная, антиоксидантная, противораковая, антивирусная [1-5].

Полисахариды влияют на макрофаги, клетки, в том числе иммунные, улучшая иммунную функцию организма, не оказывая при этом токсического действия на нормальные клетки, что очень актуально [5].

Исследования последних лет показали, что такие структурные модификации полисахаридов, как фосфорилирование, ацетилирование, карбоксилметилирование, сульфатирование, могут улучшить их активность [5–9].

Например, полисахариды, выделенные из плодов момордики харанции (*Momordica charantia* L.), обладают антиоксидантной активностью, уровень которой варьирует в зависимости от химической модификации [3].

Одним из методов количественного анализа, рекомендованных ГФ, является гравиметрический метод, имеющий такие недостатки, как низкая

селективность, которая объясняется присутствием примесных веществ в осадке, а также вероятность неполного осаждения полисахаридов, длительность процесса [10].

Следует отметить, что спектрофотометрические методы обеспечивают более точное и быстрое определение содержания полисахаридов в меньших количествах исследуемых объектов. В ОФС.1.2.3.0019.15 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом» предусмотрено использование трех вариантов: с пикриновой кислотой (цветная реакция с образованием пикраминовой кислоты в результате восстановления нитрогруппы до аминогруппы желто-оранжевого цвета); с антроном (образование комплекса сине-зеленого цвета с продуктами окисления моносахаридов); с орцином (образование комплекса зеленого цвета с продуктами окисления пентоз) [11–13].

Перечисленные методы определения полисахаридов не лишены недостатков: с пикриновой кислотой определяются только восстанавливающие сахара, а результаты могут быть несколько завышенными ввиду химической неизбирательности используемого реактива; с орцином можно определить только пентозы. К более универсальным методам можно отнести реакцию с антроном из-за редкого присутствия альдегидных групп в других классах соединений в растительных объектах [14,15].

В связи с вышеизложенным **цель** нашей работы — определение содержания полисахаридов в объекте исследования спектрофотометрическими методами и их сравнительная характеристика.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась повилика полевая, произрастающая на разных растениях (табл. 1). Сбор стеблей анализируемых образцов проводился методом средней пробы.

Количественное определение суммы полисахаридов и простых сахаров в стеблях повилики полевой

**Пикриновый метод [10,11].** Содержание суммы полисахаридов и свободных сахаров в пересчете на глюкозу в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле 1:

$$X_{\%} = \frac{A_{x} \cdot W_{x}' \cdot W_{x}'' \cdot W_{x}''' \cdot a_{0} \cdot V_{a0}' \cdot V_{a0}'' \cdot 100 \cdot P}{a_{x} \cdot V_{ax}' \cdot V_{ax}'' \cdot A_{0} \cdot W_{0}' \cdot W_{0}'' \cdot W_{0}''' \cdot (100 - W)}; \quad (1)$$

где:  $A_x$  — оптическая плотность раствора В;  $A_0$  — оптическая плотность раствора стандартного образца глюкозы;  $a_x$  — навеска сырья, г;  $a_0$  — навеска стандартного образца (СО) глюкозы, г;  $W_x$ ,  $W_0$  и  $V_{ax}$ ,  $V_{a0}$  — объемы мерных колб и аликвоты, мл; P — концентрация глюкозы в СО, 99%.

Таблица 1

СТЕБЛИ С. CAMPESTRIS, СОБРАННЫЕ С РАЗЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ

| Растение-хозяин   | Сокращение      | Место произрастания                        | Время сбора      |
|---|-----------------|--|------------------|
| Колючка обыкновенная<br>(Alhagi pseudalhagi (M. Bieb.) Desv.) | $Al_p$          | с. Новкус-Артезиан<br>Нефтекумского района | 11-12.08.2024    |
| Свекла обыкновенная (Beta vulgaris L.)                        | Be <sub>v</sub> | Ставропольского края                       |                  |
| Нивяник обыкновенный (Leucanthemum vulgare Lam.)              | Le <sub>v</sub> |  |                  |
| Люцерна посевная (Medicago sativa L.)                         | Me <sub>s</sub> |  |                  |
| Морковь посевная (Daucus carota subsp. sativus (Hoffm.)       | Da <sub>c</sub> | ст. Новосергиевская,<br>Краснодарский край | 31.07-03.08.2024 |
| Горец птичий (Polygonum aviculare L.)                         | Po <sub>a</sub> |  |                  |
| Молочай древний (Euphorbia antiquorum L.)                     | Eu <sub>a</sub> |  |                  |
| Вьюнок полевой (Convōlvulus arvensis L.)                      | Co <sub>a</sub> |  |                  |
| Хмель обыкновенный (Humulus lupulus L.)                       | Hu <sub>l</sub> |  |                  |

Объем аликвоты для извлечений, полученных из H. lupulus и P. aviculare до и после гидролиза, составил 5,0 мл, а для других анализируемых образцов — 3,0 мл.

Приготовление раствора СО глюкозы. Около 0,05 г (точная навеска) глюкозы, предварительно высушенной при температуре 100–105°С до постоянной массы, растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят водой до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

**Антроновый метод [16,17].** Содержание полисахаридов в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле 2:

$$X_{\%} = \frac{C \cdot W_{x}' \cdot W_{x}'' \cdot 100 \cdot P}{a_{x} \cdot V_{ax}' \cdot 10^{6} \cdot (100 - W)};$$
 (2)

где: C — количество глюкозы, найденное по калибровочному графику, мкг/мл;  $a_x$  — масса навески сырья, г;  $10^6$  — пересчет микрограммов в граммы;  $W_x$ ,  $W_0$  и  $V_{ax}$ ,  $V_{a0}$  — объемы мерных колб и аликвоты, мл; W — потеря в массе при высушивании сырья, %; P — концентрация глюкозы в CO, 99%.

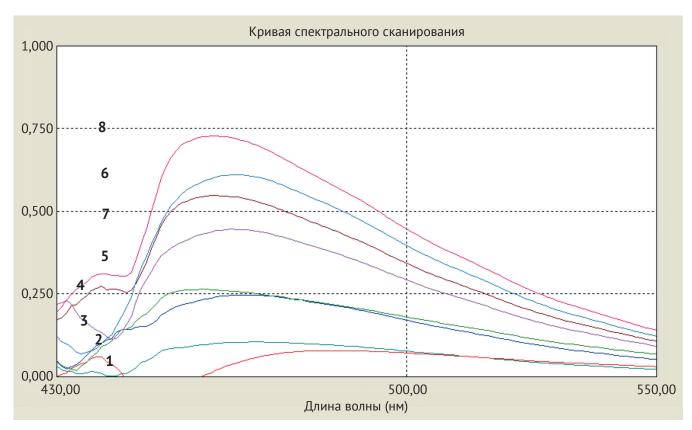
Объем аликвоты для всех извлечений, полученных из стеблей С. campestris после гидролиза, составил 2.0 мл, до гидролиза — 5.0 мл.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что при взаимодействии извлечений из стеблей С. campestris с пикриновой кислотой находится максимум поглощения в диапазоне 454–462 нм. В качестве СО использовали глюкозу.

Определяли сумму полисахаридов и свободных простых сахаров до и после гидролиза и свободных моносахаридов до гидролиза. Полнота гидролиза полисахаридов зависит от времени, массы анализируемого объекта и т. д. В связи с этим нами на первом этапе было изучено влияние этих параметров. Результаты представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Определение оптимального времени нагревания для проведения гидролиза полисахаридов показало, что при увеличении времени с 30 до 60 минут происходит увеличение содержания суммы полисахаридов и свободных моносахаров. Поэтому по данной методике рекомендуем



**Рис. 1.** УФ-спектры поглощения продуктов кислотного гидролиза реакции извлечений из  $Me_s$  с пикриновой кислотой в течение времени: 0,5 г — 30 мин. (1); 0,5 г — 60 мин. (2); 1,0 г — 30 мин. (3); 1,0 г — 60 мин. (4); 1,5 г — 30 мин. (5); 1,5 г — 60 мин. (6); 2,0 г — 30 мин. (7); 2,0 г — 60 мин. (8)

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ И СВОБОДНЫХ ПРОСТЫХ САХАРОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ МЕS, ПОЛУЧЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА С ПИКРИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ И МАССЫ СЫРЬЯ

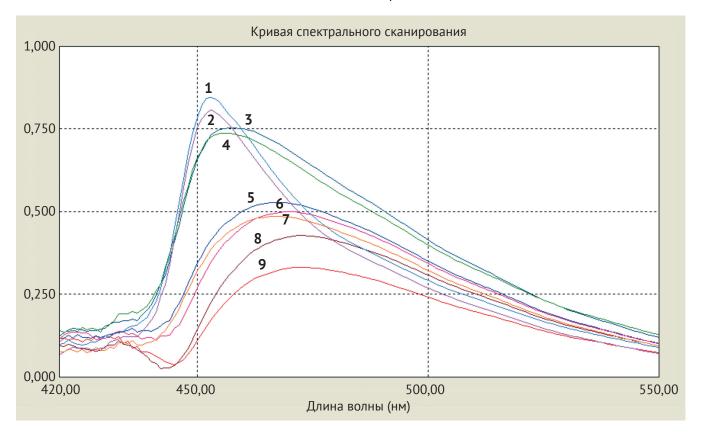
| Масса навески<br>сырья, г,<br>время гидролиза,<br>мин. | Сумма полисахаридов и свободных простых сахаров, % (после гидролиза) (n=1) |
|--|--|
| 0,5 г, 30 мин.   | 4,66   |
| 0,5 г, 60 мин.   | 6,15   |
| 1,0 г, 30 мин.   | 7,53   |
| 1,0 г, 60 мин.   | 8,10   |
| 1,5 г, 30 мин.   | 8,95   |
| 1,5 г, 60 мин.   | 10,45  |
| 2,0 г, 30 мин.   | 9,30   |
| 2,0 г, 60 мин.   | 11,09  |

использовать время нагревания 60 минут, массу анализируемого объекта 2,0 г (табл. 2).

Экспериментально установили содержание суммы свободных и связанных сахаров в условиях кислотного гидролиза, а также сумму свободных моносахаров до гидролиза в стеблях C. campestris, собранных с различных растений-хозяев. Обнаружено высокое содержание суммы полисахаридов в извлечениях из  $Me_s$  и  $Da_c$ , которое составило  $11,24\pm0,26\%$  и  $11,32\pm0,39\%$  соответственно. УФспектры анализируемых извлечений с пикриновой кислотой в условиях гидролиза представлены на рис. 2, а содержание приведено в **табл. 3**.

**Антроновый метод.** При построении калибровочного графика использовался стандартный раствор глюкозы в семи разведениях. Определение линейности методики и построение градуировочного графика представлены в **табл. 4** и на **рис. 3**.

Уравнение градуировочного графика имеет следующий вид: у = 0,014х + 0,012, характеризуется линейной зависимостью и высоким коэффициентом корреляции (R2 = 0,997), что позволяет использовать данную методику для количественного определения свободных и связанных моносахаридов.



**Рис. 2.** УФ-спектры поглощения продуктов реакции извлечений из C. campestris, произрастающей на:  $1-Po_a$ ;  $2-Hu_l$ ;  $3-Me_s$ ;  $4-Da_c$ ;  $5-Be_v$ ;  $6-Le_v$ ;  $7-Eu_a$ ;  $8-Al_p$ ;  $9-Co_o$ , полученных после кислотного гидролиза с пикриновой кислотой

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ И СВОБОДНЫХ ПРОСТЫХ **CAXAPOB** 

| Объекты исследования — стебли <i>С. campestris,</i> произрастающей на: | Сумма полисахаридов и свободных простых сахаров после гидролиза, % (n=6)                     | Сумма<br>простых<br>сахаров<br>до гидролиза,<br>% ( <i>n</i> =6)                             |
|--|--|--|
| A. pseudalhagi   | $\bar{X} = 6,51\pm0,15$<br>S = 0,1450<br>$\bar{S} = 0,0592$<br>$\epsilon = 2,34\%$           | $\overline{X} = 3,21\pm0,06$<br>S = 0,0587<br>$\overline{S} = 0,0239$<br>$\epsilon = 1,92\%$ |
| B. vulgaris  | $\bar{X} = 8,12\pm2,49$<br>S = 0,1925<br>$\bar{S} = 0,0786$<br>$\epsilon = 2,49\%$           | $\overline{X} = 3,78\pm0,13$<br>S = 0,1265<br>$\overline{S} = 0,0516$<br>$\epsilon = 3,51\%$ |
| L. vulgare   | $\overline{X} = 7,43\pm0,17$<br>S = 0,1575<br>$\overline{S} = 0,0643$<br>$\epsilon = 2,23\%$ | $\overline{X}$ = 3,14±0,12<br>S = 0,1178<br>$\overline{S}$ = 0,0481<br>$\epsilon$ = 3,93%    |
| D. carota  | $\bar{X} = 11,24 \pm 0,26$<br>S = 0,2466<br>$\bar{S} = 0,1007$<br>$\epsilon = 2,26\%$        | $\bar{X} = 7,25 \pm 0,11$<br>S = 0,1049<br>$\bar{S} = 0,0428$<br>$\epsilon = 1,52\%$         |
| M. sativa  | $\bar{X} = 11,32\pm0,39$<br>S = 0,3678<br>$\bar{S} = 0,1501$<br>$\epsilon = 3,41\%$          | $\overline{X} = 5,64\pm0,13$<br>S = 0,1260<br>$\overline{S} = 0,0514$<br>$\epsilon = 2,34\%$ |
| P. aviculare   | $\bar{X}$ = 7,65±0,11<br>S = 0,1059<br>$\bar{S}$ = 0,0432<br>$\epsilon$ = 1,45%              | $\bar{X} = 3,08 \pm 0,103$<br>S = 0,0983<br>$\bar{S} = 0,0401$<br>$\epsilon = 3,35\%$        |
| E. antiquorum  | $\overline{X} = 4,60\pm0,11$<br>S = 0,1049<br>$\overline{S} = 0,0428$<br>$\epsilon = 2,42\%$ | $\overline{X}$ = 2,12±0,08<br>S = 0,0753<br>$\overline{S}$ = 0,0307<br>$\epsilon$ = 3,73%    |
| C. arvensis  | $\bar{X} = 5,12\pm0,12$<br>S = 0,1131<br>$\bar{S} = 0,0462$<br>$\epsilon = 2,32\%$           | $\overline{X}$ = 2,81±0,08<br>S = 0,0801<br>$\overline{S}$ = 0,0327<br>$\epsilon$ = 2,99%    |
| H. lupulus   | $\bar{X} = 7,38\pm0,24$<br>S = 0,2317<br>$\bar{S} = 0,0946$<br>$\epsilon = 3,29\%$           | $\overline{X} = 4,00\pm0,15$<br>S = 0,1414<br>$\overline{S} = 0,0577$<br>$\epsilon = 3,71\%$ |

# Таблица 4

# ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ АНАЛИЗИРУЕМЫХ РАСТВОРОВ ГЛЮКОЗЫ С АНТРОНОВЫМ РЕАКТИВОМ

| № п/п      | Концентрация<br>глюкозы, г/мл | Оптическая<br>плотность |
|------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 (0,4 мл) | 0,000016                      | 0,248                   |
| 2 (0,5 мл) | 0,000020                      | 0,317                   |
| 3 (0,6 мл) | 0,000024                      | 0,365                   |
| 4 (0,7 мл) | 0,000028                      | 0,419                   |
| 5 (0,8 мл) | 0,000032                      | 0,461                   |
| 6 (0,9 мл) | 0,000036                      | 0,522                   |
| 7 (1,0 мл) | 0,000040                      | 0,587                   |

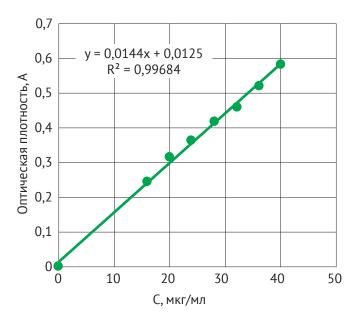
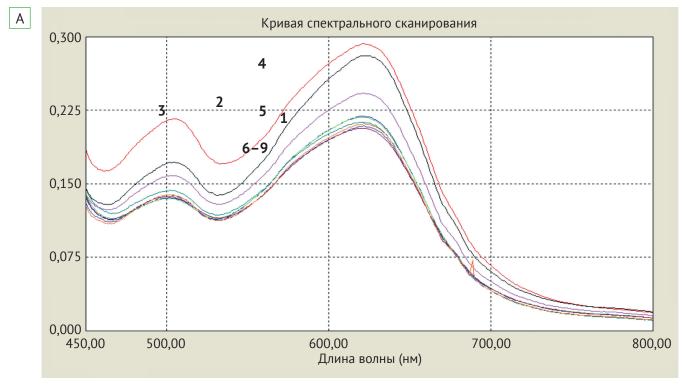
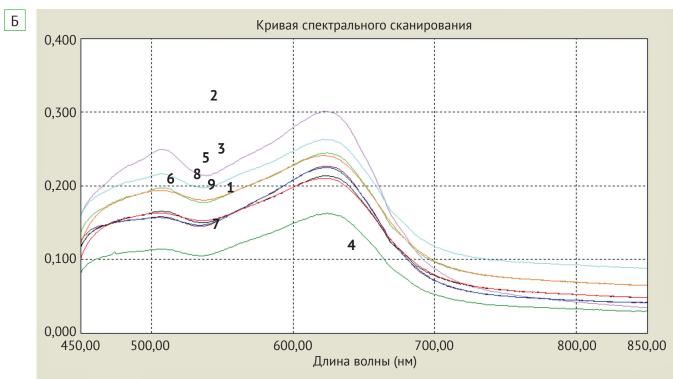


Рис. 3. Градуировочный график взаимодействия растворов глюкозы, мкг/мл, с антроновым реактивом

Нами установлено, что стебли C. campestris, coбранные с различных растений-хозяев, характеризуются примерным содержанием суммы свободных и связанных сахаров в условиях до и после кислотного гидролиза. УФ-спектры анализируемых извлечений с антроновым реактивом в условиях гидролиза и без гидролиза представлены на рис. 4, а содержание приведено в табл. 5.

Установили, что содержание как суммы полисахаридов и свободных моносахаридов, так и суммы свободных восстанавливающих простых сахаров в стеблях С. campestris, согласно экспе-





**Рис. 4.** УФ-спектры поглощения продуктов реакции извлечений из С. campestris, произрастающей на:  $1-Po_a$ ;  $2-Hu_l$ ;  $3-Me_s$ ;  $4-Da_c$ ;  $5-Be_v$ ;  $6-Le_v$ ;  $7-Eu_a$ ;  $8-Al_p$ ;  $9-Co_a$ , полученных после кислотного гидролиза с антроном; A) после гидролиза, Б) до гидролиза

риментальным данным, представленным в **табл. 3** и **4**, ниже при использовании антронового реактива, чем с пикриновой кислотой. Это согласуется с данными литературы, так как при определении количественного содержания полисахаридов и свободных сахаров есть недостатки [14,15].

Наши данные подтверждаются тем, что растительные паразиты не могут сами синтезировать органические вещества, а низкое содержание полисахаридов связано с их гетеротрофным образом жизни, так как они получают органические вещества от растений-хозяев [17,18].

Таблица 5

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ И СВОБОДНЫХ ПРОСТЫХ САХАРОВ С АНТРОНОВЫМ РЕАКТИВОМ

| Объекты<br>исследова-<br>ния — стебли<br><i>C. campestris,</i><br>произрастаю-<br>щей на: | Сумма полисахаридов и свободных простых сахаров после гидролиза, % (n=6)                     | Сумма про-<br>стых саха-<br>ров до ги-<br>дролиза, %<br>(n=6)                                  |  |
|---|--|--|--|
| A. pseudalhagi  | $\bar{X}$ = 2,18±0,07<br>S = 0,0675<br>$\bar{S}$ = 0,0275<br>$\epsilon$ = 3,10%              | $\bar{X} = 1,02\pm0,02$<br>S = 0,0223<br>$\bar{S} = 0,0091$<br>$\epsilon = 2,30\%$             |  |
| B. vulgaris   | $\bar{X} = 2,29\pm0,07$<br>S = 0,0675<br>$\bar{S} = 0,0275$<br>$\epsilon = 3,10\%$           | $\bar{X} = 0.97 \pm 0.03$<br>S = 0.0264<br>$\bar{S} = 0.0108$<br>$\epsilon = 2.86\%$           |  |
| L. vulgare  | $\overline{X}$ = 2,20±0,06<br>S = 0,0592<br>$\overline{S}$ = 0,0242<br>$\varepsilon$ = 2,83% | $\bar{X} = 0.95 \pm 0.01$<br>S = 0.0105<br>$\bar{S} = 0.0043$<br>$\epsilon = 1.16\%$           |  |
| D. carota   | $\bar{X} = 2,89\pm0,08$<br>S = 0,0747<br>$\bar{S} = 0,0305$<br>$\epsilon = 2,72\%$           | $\overline{X} = 1,07\pm0,03$<br>S = 0,0240<br>$\overline{S} = 0,0098$<br>$\epsilon = 2,35\%$   |  |
| M. sativa   | $\bar{X} = 3,64 \pm 0,11$<br>S = 0,1063<br>$\bar{S} = 0,0434$<br>$\epsilon = 3,06\%$         | $\overline{X} = 1,01\pm0,03$<br>S = 0,0284<br>$\overline{S} = 0,0116$<br>$\epsilon = 2,94\%$   |  |
| P. aviculare  | $\bar{X}$ = 2,65±0,04<br>S = 0,0373<br>$\bar{S}$ = 0,0152<br>$\epsilon$ = 1,48%              | $\overline{X} = 0.84 \pm 0.03$<br>S = 0.0243<br>$\overline{S} = 0.0099$<br>$\epsilon = 3.05\%$ |  |
| E. antiquorum   | $\bar{X} = 2,15\pm0,05$<br>S = 0,0427<br>$\bar{S} = 0,0174$<br>$\epsilon = 2,08\%$           | $\overline{X} = 0,64\pm0,02$<br>S = 0,0210<br>$\overline{S} = 0,0086$<br>$\epsilon = 3,44\%$   |  |
| C. arvensis   | $\bar{X}$ = 2,16±0,03<br>S = 0,0261<br>$\bar{S}$ = 0,0106<br>$\varepsilon$ = 1,27%           | $\overline{X} = 0.86 \pm 0.02$<br>S = 0.0232<br>$\overline{S} = 0.0095$<br>$\epsilon = 2.83\%$ |  |
| H. lupulus  | $\bar{X}$ = 2,55±0,06<br>S = 0,0603<br>$\bar{S}$ = 0,0246<br>$\varepsilon$ = 2,48%           | $\bar{X}$ = 1,26±0,04<br>S = 0,0393<br>$\bar{S}$ = 0,0161<br>$\varepsilon$ = 3,27%             |  |

# выводы

По ходу исследования нами установлены оптимальные условия для определения содержания полисахаридов и свободных сахаров пикриновым методом. Проведена сравнительная оценка результатов количественного определения полисахаридов в *С. сатреstris*, собранных с различных растений-хозяев, спектрофотометрическими методами с пикриновой кислотой и антроновым реактивом. При использовании пикриновой кислоты получены завышенные результаты, в отличие от более универсального метода, основанного на реакции с антроном.

В анализируемых образцах стеблей С. campestris, собранных с различных растений-хозяев, содержание суммы полисахаридов и свободных моносахаридов варьирует от 2,18±0,07% до 3,64±0,11%.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Jiao R. Liu Y., Gao H., Xiao J., So K.F. The anti-oxidant and antitumor properties of plant polysaccharides // The American J. of Chinese Medicine. 2016; 44(3): 463–88. DOI: 10.1142/S0192415X16500269.
- 2. Fiorito S., Epifano F., Preziuso F., Taddeo V.A., Genovese S. Selenylated plant polysaccharides: A survey of their chemical and pharmacological properties // Phytochemistry. 2018; 153: 1–10. DOI: 10.1016/j.phytochem.2018.05.008.
- 3. Chen F., Huang G., Yang Z., Hou Y. Antioxidant activity of Momordica charantia polysaccharide and its derivatives // Int.J. Biol. Macromol. 2019; 138: 673–680. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.129.
- 4. Qu J., Huang P., Zhang L., Qiu Y., Qi H., Leng A., Shang D. Hepatoprotective effect of plant polysaccharides from natural resources: A review of the mechanisms and structure-activity relationship // International J. of Biological Macromolecules. 2020; 161: 24–64. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.196.
- 5. Zhou S., Huang G. Preparation, structure and activity of polysaccharide phosphate esters // Biomed. Pharmacother. 2021; 144: 112332. DOI: 10.1016/j. biopha.2021.112332.
- 6. Chen Y., Zhang H., Wang Y., Nie S., Li C., Xie M. Acetylation and carboxymethylation of the polysaccharide from Ganoderma atrum and their antioxidant and immunomodulating activities // Food Chem. 2014. 156. 279–288. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.111.
- 7. Chen Y., Zhang H., Wang Y., Nie S., Li C., Xie M. Sulfated modification of the polysaccharides from

- Ganoderma atrum and their antioxidant and immunomodulating activities // Food Chem. 2015. 186. 231–238. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.10.032.
- 8. Chen F., Huang G. Preparation and immunological activity of polysaccharides and their derivatives // Int.J. Biol. Macromol. 2018; 112: 211–216. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.169.
- 9. Xiao L., Han S., Zhou J., Xu Q., Dong M., Fan X., Li W. Preparation, characterization and antioxidant activities of derivatives of exopolysaccharide from Lactobacillus helveticus MB2-1 // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. 145, 1008-1017. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.19.
- 10. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. — М., 2018; 4: 7019. На сайте: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.
- 11. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Определение суммы полисахаридов и простых сахаров в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017; 1: 164–169.
- 12. Бубенчикова В.Н., Степнова И.В., Шкабунова М.С. Разработка методики количественного определения полисахаридов в траве горлюхи ястребинковой // Фармация. 2018; 67(5): 19–23.
- 13. Кахраманова С.Д., Боков Д.О., Самылина И.А. Количественное определение полисахаридов в лекарственном растительном сырье // Фармация, 2020; 69(8): 5–12. DOI: 10/29296/25419218-2020-08-01.

- 14. Самылина И.А., Рудакова И.П., Аладышева Ж.И., Ковалева С.В. Определение сахаров спектрофотометрическими методами // Фармация. 2009; 4: 3–5.
- 15. Тринеева О.В. Сравнительная характеристика определения сахаров различными методами в листьях крапивы двудомной // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9(2): 91–97.
- 16. Решетов Я.Е., Авдеева Е.Ю., Шурупова М.Н. Спектрофотометрическое определение полисахаридов в растениях рода Saussurea DC. Сибирского региона // Молодые ученые и фармация XXI века. 2016: 306–309.
- 17. Авдеева Е.Ю., Краснов Е.А., Семенов А.А. Содержание полисахаридов в надземной части Saussurea controversa DC. // Химия растительного сырья. 2015; 3: 43–48. DOI: 10.14258/ jcprm.201503583
- 18. Ahmad A., Tandon S., Xuan T.D., Nooreen Z. A Review on Phytoconstituents and Biological activities of Cuscuta species // Biomed. Pharmacother. 2017; 92: 772–795. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.124.
- 19. Ibrahim M., Rehman K., Hussain I., Farooq T., Ali B., Majeed I., Akash M.S.H. Ethnopharmacological Investigations of Phytochemical Constituents Isolated from the Genus Cuscuta // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. 2017; 27, 2: 113–150. DOI: 10.1615/critreveukaryotgeneex.

# DEVELOPMENT OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE TOTAL POLYSACCHARIDES AND SIMPLE SUGARS IN CORDSWORM STEMS AS A BASIS FOR TECHNOLOGICAL RESEARCH

# S.L. Adzhiakhmetova, A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganesyan

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of the Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Stavropol Krai,

This paper presents experimental data on the study of dodder monosaccharides before and after hydrolysis using spectrophotometric methods. The raw material was collected from host plants including common Alhagi pseudalhagi (M. Bieb.) Desv., Beta vulgaris L., Leucanthemum vulgare Lam., Medicago sativa L., Daucus carota subsp. sativus (Hoffm)., Polygonum aviculare L., Euphorbia antiquorum L., Convōlvulus arvensis L., Humulus lupulus L. It was experimentally established that the content of total free and bound sugars before and after acid hydrolysis using picric acid ranged from 4.60±0.11% to 11.32±0.39%. Results for determining the total polysaccharide and free monosaccharide content, as well as the total free reducing monosaccharides, were significantly lower when using the anthrone reagent in dodder stems than when using picric acid. In the analyzed dodder stem samples collected from various host plants, the total polysaccharide and free monosaccharide content varied from 2.18±0.07% to 3.64±0.11%.

**Key words:** Cuscuta stems, polysaccharides, simple sugars, spectrophotometry

УДК 615.322 https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.75.14.004

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ ХРИЗАНТЕМЫ УВЕНЧАННОЙ И ХРИЗАНТЕМЫ КОРЕЙСКОЙ

**Л.И. Магомедова,** младший научный сотрудник отдела химии природных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва e.liaa@bk.ru

**О.Л. Сайбель,** доктор фарм. наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва olster@mail.ru

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

**Л.Д. Раднаева,** доктор хим. наук, профессор, заведующая кафедрой фармации Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», Республика Бурятия, г. Улан-Удэ radld@mail.ru

Проведено сравнительное изучение жирнокислотного состава травы хризантемы увенчанной и хризантемы корейской методом газовой хроматографии с хромато-масс-спектрометрическим детектированием. В результате проведенного исследования было установлено наличие насыщенных и ненасыщенных (мононенасыщенных и полиненасыщенных) жирных кислот (ЖК). Наибольшее количество насыщенных ЖК, среди которых доминирует пальмитиновая кислота, обнаружили в траве хризантемы корейской. Содержание полиненасыщенных ЖК в 1,79 раза больше в траве хризантемы увенчанной. Полиненасыщенные ЖК данного сырья представлены линолевой и линоленовой кислотами. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований травы хризантемы увенчанной в качестве источника биологически активных веществ для разработки на ее основе профилактических и лечебных средств.

**Ключевые слова:** хризантема увенчанная, хризантема корейская, хромато-масс-спектрометрия, жирные кислоты

На протяжении многих лет растения используются человеком в качестве источника питательных веществ, а также сырья для получения

лечебных средств. Примером таких растений могут служить представители рода Хризантема (*Chrysanthemum* L.). Родиной данных видов считается Китай, где они со времен Конфуция выращиваются не только как декоративные, но и как ценные пищевые и лекарственные культуры [1,2].

Род Хризантема относится к семейству астровые (Asteraceae) и насчитывает более 70 видов. Наряду с этим в результате многовековой селекции, проводимой в Китае, Японии, странах Европы и Америки, было выведено более 10 тыс. сортов [1,3]. Растения рода Chrysanthemum и близкородственные ему виды являются ценными источниками разнообразных биологически активных соединений, благодаря которым они проявляют широкий спектр фармакологической активности [4].

Хризантема шелковицелистная (Chrysanthemum morifolium Ramat.) и хризантема индийская (Chrysanthemum indicum L.) включены в фармакопеи Китая и Японии и наиболее широко применяются с лечебной целью в странах Азии [5,6]. Однако на территории Российской Федерации успешно культивируются другие виды: хризантема увенчанная (или хризантема овощная) — Glebionis coronarium L. Cass. ex Spach syn. Chrysanthemum coronarium L. и хризантема корейская (Chrysanthemum×koreanum hort.).

Хризантема увенчанная — однолетнее травянистое растение, которое больше известно как пищевая культура. Вместе с тем в работах зарубежных авторов представлены результаты, свидетельствующие о наличии противомикробных, противовоспалительных, антиоксидантных и антимутагенных свойств экстрактов, полученных на ее основе [6,7].

Хризантема корейская — многолетнее травянистое растение. Ввиду недостаточной изученности химического состава и фармакологического действия данное растение широко культивируется на территории нашей страны больше как декоративное растение [8,9]. Однако немногочисленные опубликованные данные показывают, что извлечения из ее цветков обладают гипотензивной, антигипоксической и актопротекторной активностью [8,10].

По литературным данным и нашим предварительным исследованиям установлено, что в траве хризантемы увенчанной преобладают вещества фенольного характера [7,11]. Трава и цветки хризантемы увенчанной содержат фенольные соединения (фенолокислоты и флавоноиды) и вещества терпеновой природы (монотерпены, сесквитерпены) [4,7]. Цветки хризантемы корейской содержат аминокислоты и фенольные соединения, представленные флавоноидами (гесперидином, гиперозидом, рутином, кверцетином), фенолокислотами (хлорогеновой, кофейной, феруловой) [8]. Известно, что хризантема увенчанная и хризантема корейская содержат эфирное масло, которое накапливается во всех частях растения, но наибольшее его количество отмечается в цветках [7,8,12]. Однако сведения о составе жирных кислот (ЖК) данных видов ограниченны или отсутствуют вовсе.

ЖК являются неотъемлемой частью питания человека и играют важнейшую роль в различных процессах организма: входят в состав фосфолипидов; являются частью нейтральных липидов, которые служат источником энергии для клеток; выступают в качестве сигнальных соединений в ряде метаболических путей [13,14].

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось сравнительное изучение жирнокислотного состава травы хризантемы увенчанной и хризантемы корейской для выявления наиболее ценных источников данных соединений.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила высушенная надземная часть (трава) хризантемы корейской

и хризантемы увенчанной. Заготовку хризантемы увенчанной проводили в сентябре 2023 года в фазе массового цветения на опытном поле ФГБНУ ВИЛАР (г. Москва), сорт «Мираж»; хризантемы корейской — в 2023 году в ГБОУ ВПО Баш-ГМУ (г. Уфа), сорт «Уральская Осень».

Для определения жирнокислотного состава высушенное сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. Измельченное сырье экстрагировали смесью хлороформ — метанол в соотношении (1:2 по объему) при комнатной температуре на встряхивателе. Извлечение фильтровали, сырье промывали на фильтре смесью хлороформ – метанол, фильтрат переносили в делительную воронку, добавляли эквивалентное количество хлороформа и воды. Хлороформный слой (липидная фракция) отделяли и упаривали досуха на ротационном испарителе. К аликвоте липидной фракции добавляли раствор 2 М соляной кислоты в метаноле и выдерживали 2 ч при температуре 90°C. Полученный раствор упаривали, к остатку добавляли равное количество воды очищенной и гексана. Верхний слой (гексановый) отделяли и процедуру повторяли трехкратно. Гексановые извлечения объединяли и использовали для анализа.

Жирнокислотный состав исследовали методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent Packard HP 6890 с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5973 N). Идентификацию ЖК проводили путем сравнения времен удерживания и полных масс-спектров соответствующих чистых соединений с использованием библиотеки данных NIST14 и стандартных смесей Bacterial Acid Methyl Esters (CP Mix, Supelco, Bellefonte, PA, USA) и Fatty Acid Methyl Esters (Supelko 37 comp. FAME Mix 10 mg/ml in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Содержание ЖК вычисляли по площадям хроматографических пиков.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение жирнокислотного состава проводили методом хромато-масс-спектрометрии в хлороформном извлечении из сырья после предварительного гидролиза и метилирования. При обработке данных фиксировали следующие показатели: время удерживания; величины количественного вклада в смесь; индекс сходства NIST14 библиотечного и полученного спектров.

В результате анализа образцов травы хризантемы корейской и хризантемы увенчанной было

установлено, что в полученном извлечении присутствуют насыщенные и ненасыщенные ЖК. Результаты исследования представлены в **табл. 1.** 

Анализ полученных хроматограмм показал наличие насыщенных и ненасыщенных (мононенасыщенных и полиненасыщенных) ЖК. В траве хризантемы корейской идентифицировано 10 ЖК, в траве хризантемы увенчанной — 5, при этом в обоих образцах по содержанию преобладает пальмитиновая кислота. Наличие мононенасыщенной олеиновой кислоты установлено только в хризантеме корейской. В исследуемых ви-

Таблица 1 ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ ХРИЗАНТЕМЫ УВЕНЧАННОЙ И КОРЕЙСКОЙ

| № п/п | Соединение                                  | Хризантема<br>корейская | Хризантема<br>увенчанная |  |  |
|-------|---|-------------------------|--------------------------|--|--|
|       | Насыщенные жирные кислоты                   |                         |                          |  |  |
| 1     | Циклопентанундекановая кислота              | 0,4                     | _*                       |  |  |
| 2     | 9-оксононановая кислота —                   |                         | _                        |  |  |
| 3     | Каприловая кислота                          | 1,0                     | _                        |  |  |
| 4     | Лауриновая кислота                          | _                       | 1,6                      |  |  |
| 5     | Азелаиновая кислота                         | _                       | _                        |  |  |
| 6     | Миристиновая кислота                        | 4,8                     | _                        |  |  |
| 7     | Изомиристиновая кислота                     | _                       | 2,3                      |  |  |
| 8     | Пентадекановая кислота                      | _                       | _                        |  |  |
| 9     | Пальмитиновая кислота                       | 35,3                    | 29,8                     |  |  |
| 10    | Пальмитиновая кислота, 2-гидроксиацетат 1.3 |                         | _                        |  |  |
| 11    | 14-метил-пальмитиновая кислота              | 0,7                     |                          |  |  |
| 12    | Стеариновая кислота                         | 3,7                     | 3,0                      |  |  |
| 13    | Арахидоновая кислота                        | 3,4                     | 2,7                      |  |  |
| 14    | Бегеновая кислота                           | 4,2                     | _                        |  |  |
| 15    | Лигноцериновая кислота                      | 6,6 –                   |                          |  |  |
|       | Суммарное содержание                        | 61,3                    | 39,4                     |  |  |
|       | Мононенасыщенные жирнь                      | іе кислоты              |                          |  |  |
| 16    | Олеиновая кислота                           | 4,8                     | _                        |  |  |
|       | Суммарное содержание                        | 4,8                     | _                        |  |  |
|       | Полиненасыщенные жирны                      | е кислоты               |                          |  |  |
| 17    | Линолевая кислота                           | _                       | 35,8                     |  |  |
| 18    | 10,13-октадекадиеновая кислота              | _                       | _                        |  |  |
| 19    | 8,11-октадекадиеновая кислота               | 18,6                    | _                        |  |  |
| 20    | Линоленовая кислота                         | 15,3                    | 24,8                     |  |  |
|       | Суммарное содержание                        | 33,9                    | 60,6                     |  |  |

<sup>\*</sup> Данная кислота не обнаружена в исследуемом извлечении.

дах обнаружены по две полиненасыщенные ЖК: в хризантеме корейской 8,11-октадекадиеновая и линоленовая, тогда как в хризантеме увенчанной — линолевая и линоленовая. Также стоит отметить, что суммарное содержание полиненасыщенных ЖК в хризантеме увенчанной в 1,79 раза превышает таковое в хризантеме корейской.

Пальмитиновая кислота является естественным продуктом синтеза ЖК, поступающих в организм человека, она используется клетками в качестве источника энергии, а также является предшественником сигнальных молекул и белков, перемещающихся через мембрану [15].

Линолевая (С 18:2; ω-6) и линоленовая (С  $18:3; \omega-3$ ) кислоты не синтезируются в организме человека, поэтому относятся к незаменимым или эссенциальным ЖК [16,17]. Они участвуют в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе биологически активных веществ, тканевых гормонов (эйкозаноидов) - простациклинов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, которые, в свою очередь, имеют существенное значение в становлении и регуляции функций всего организма, способствуя нормальному развитию и адаптации к неблагоприятным факторам окружающей среды и обеспечению иммунной защиты организма в целом [16-18]. Линолевая и линоленовая кислота участвуют в нормализации кровяного давления, агрегации тромбоцитов; влияют на обмен холестерина, стимулируя его окисление и выведение из организма, и оказывают нормализующее действие на стенки кровеносных сосудов [19]. Известно, что они способствуют улучшению чувствительности клеток к инсулину и нормализации митохондриальной дисфункции нейронов, ослабляют нейровоспаление, регулируя функцию микроглии, выработку воспалительных цитокинов и активацию воспалительных сигналов [20]. Также линолевая и линоленовая кислоты снижают риск развития кардиометаболических заболеваний [21,22]. Линолевая кислота проявляет антипролиферативную и антиинвазивную активность в клеточных линиях рака эндометрия и мышиной модели рака эндометрия [23].

### выводы

В результате проведенного исследования установлено, что в траве хризантемы увенчанной и хризантемы корейской присутствуют насыщенные и ненасыщенные ЖК. Наибольшее количество

насыщенных ЖК, среди которых доминирует пальмитиновая кислота, обнаружили в траве хризантемы корейской. Содержание полиненасыщенных ЖК в траве хризантемы увенчанной в 1,79 раза больше, чем в траве хризантемы корейской. Полиненасыщенные ЖК данного сырья представлены линолевой и линоленовой кислотами.

Среди исследованных видов сырья трава хризантемы увенчанной является более ценным источником полиненасыщенных ЖК — линолевой и линоленовой кислот, которые относятся к незаменимым для организма человека.

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований травы хризантемы увенчанной в качестве источника биологически активных веществ для разработки на ее основе профилактических и лечебных средств.

Исследования проведены в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР «Разработка технологий рационального использования растительного сырья при создании новых лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов» (FGUU-2025-0002).

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Тухватуллина Л.А., Миронова Л.Н. Результаты селекции хризантемы корейской в Республике Башкортостан // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016. №2(58). С. 37–39.
- 2. Шмыгун В.Н. Хризантемы. М.: Наука. 1972. 116 с.
- 3. WFO (2024): Chrysanthemum L. Published on the Internet; http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-4000008177. Accessed on: 16 Sep 2024.
- 4. Jiang S., Wang M., Jiang Z. et al. Chemistry and Pharmacological Activity of Sesquiterpenoids from the Chrysanthemum Genus // Molecules. 2021 May 19; 26(10): 3038. DOI: 10.3390/molecules26103038.
- 5. Shao Y., Sun Y., Li D., Chen Y. Chrysanthemum indicum L.: A Comprehensive Review of its Botany, Phytochemistry and Pharmacology // Am.J. Chin. Med. 2020; 48(4): 871–897. DOI: 10.1142/S0192415X20500421
- 6. Hao D.C., Song Y., Xiao P., Zhong Y., Wu P., Xu L. The genus Chrysanthemum: Phylogeny, biodiversity, phytometabolites, and chemodiversity // Front. Plant. Sci. 2022; 11; 13: 973197. DOI: 10.3389/fpls.2022.973197

- 7. Магомедова Л.И., Сайбель О.Л., Цицилин А.Н., Даргаева Т.Д. Перспективы использования некоторых видов хризантем в качестве источника получения биологически активных веществ // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2025. Т. 28. №1. С. 12–22.
- 8. Кодониди М.И. Химическое исследование цветков хризантемы корейской (Chrysanthemum koreanum Makai) с целью получения фармакологически активных суммарных фитокомплексов: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». Пятигорск, 2009. 24 с.
- 9. Тарасова М.И. Хризантема увенчанная новое перспективное лекарственное растение // Плодоводство и ягодоводство России. 2021. №64. С. 61 67.
- 10. Тухватуллина Л.А. Интродукция и селекция хризантемы корейской в Ботаническом садуинституте Уфимского научного центра РАН // Известия Уфимского научного центра РАН. — 2011. — №3-4. — С. 61-67.
- 11. Chen S., Liu J., Dong G., Zhang X., Liu Y., Sun W., Liu A. Flavonoids and caffeoylquinic acids in Chrysanthemum morifolium Ramat flowers: A potentially rich source of bioactive compounds // Food Chem. 2021; 344: 128733. DOI: 10.1016/j.food-chem.2020.128733
- 12. Zhou Z., Xian J., Wei W. et al. Volatile metabolic profiling and functional characterization of four terpene synthases reveal terpenoid diversity in different tissues of Chrysanthemum indicum L.// Phytochemistry. 2021 May; 185: 112687. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112687
- 13. Guimarães A., Venâncio A. The Potential of Fatty Acids and Their Derivatives as Antifungal Agents: A Review // Toxins (Basel). 2022 Mar 3; 14(3): 188. DOI: 10.3390/toxins14030188. PMID: 35324685; PMCID: PMC8954725.
- 14. De Carvalho C.C. C. R., Caramujo M.J. The various roles of fatty acids // Molecules.  $-2018. V.23. N^{\circ}10. C.2583$ .
- 15. Vesga-Jiménez D.J., Martin C., Barreto G.E., Aristizábal-Pachón A.F., Pinzón A., González J. Fatty Acids: An Insight into the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Potential //

- Int.J. Mol. Sci. 2022 Feb 25; 23(5): 2577. DOI: 10.3390/ijms23052577. PMID: 35269720; PMCID: PMC8910658.
- 16. Whelan J., Fritsche K. Linoleic acid // Advances in nutrition.  $-2013. V.4. N^{\circ}3. P.311-312.$
- 17. Боровик Т.Э. и др. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11. №4. С. 21–28.
- 18. Einerhand A.W.C., Mi W., Haandrikman A., Sheng X.Y., Calder P.C. The Impact of Linoleic Acid on Infant Health in the Absence or Presence of DHA in Infant Formulas // Nutrients. 2023 May 4; 15(9): 2187. DOI: 10.3390/nu15092187. PMID: 37432333; PMCID: PMC10180831.
- 19. Субботина М.А. Физиологические аспекты использования жиров в питании // Техника и технология пищевых производств. 2009. №4.
- 20. Kim O.Y., Song J. Important roles of linoleic acid and α-linolenic acid in regulating cognitive impairment and neuropsychiatric issues in metabolic-related dementia // Life Sci. 2024 Jan 15; 337: 122356. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122356. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38123015.
- 21. Belury M.A. Linoleic acid, an omega-6 fatty acid that reduces risk for cardiometabolic diseases: premise, promise and practical implications // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2023 May 1; 26(3): 288–292. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000919. Epub 2023 Mar 2. PMID: 37017716.
- 22. Bertoni C., Abodi M., D'Oria V., Milani G.P., Agostoni C., Mazzocchi A. Alpha-Linolenic Acid and Cardiovascular Events: A Narrative Review // Int.J. Mol. Sci. 2023 Sep 20; 24(18): 14319. DOI: 10.3390/ijms241814319. PMID: 37762621; PMCID: PMC10531611.
- 23. Qiu J., Zhao Z., Suo H., Paraghamian S.E., Hawkins G.M., Sun W., Zhang X., Hao T., Deng B., Shen X., Zhou C., Bae-Jump V. Linoleic acid exhibits anti-proliferative and anti-invasive activities in endometrial cancer cells and a transgenic model of endometrial cancer // Cancer. Biol. Ther. 2024 Dec 31; 25(1): 2325130. DOI: 10.1080/15384047.2024.2325130. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38465855; PMCID: PMC10936646.

# DETERMINATION OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF CHRYSANTHEMUM CORONARIUM AND CHRYSANTHEMUM KOREANUM HORT

# L.I. Magomedova<sup>1</sup>, O.L. Saybel<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>1</sup>, L. D Radnaeva<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia
- <sup>2</sup> Buryat State University named after Dorji Banzarov, Ulan-Ude, Russia

A comparative study of the fatty acid composition of Chrysanthemum coronarium and Chrysanthemum koreanum hort. was conducted using gas chromatography with chromatographic-mass spectrometric detection. The study found the presence of saturated and unsaturated (monounsaturated and polyunsaturated) fatty acids (FA). The highest amount of saturated FA, among which palmitic acid dominates, was found in Chrysanthemum coreanum hort. herb. The content of polyunsaturated FA is 1.79 times higher in crown chrysanthemum herb. Polyunsaturated FA in this raw material are represented by linoleic and linolenic acids. Our data indicate the promise of further research on Chrysanthemum coronarium herb as a source of biologically active substances for the development of preventive and therapeutic agents based on it.

**Keywords:** Chrysanthemum coronarium, Chrysanthemum koreanum hort., chromatography-mass spectrometry, fatty acids

УДК 615.014 https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.65.10.005

# ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ «КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТ, РАСТВОР 5% ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

**И.М.** Фардиева, ординатор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань

irina.fardieva@kazangmu.ru

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань svetlana.egorova@kazangmu.ru

В статье представлены результаты исследования стабильности раствора калия перманганата 5%-ного для наружного применения аптечного изготовления. Оценка стабильности проводилась по показателям качества: «Описание», «Подлинность», «Содержание калия перманганата» после изготовления раствора и в процессе его хранения на 5-й, 10-й, 15-й и 20-й день в защищенном от света месте при температуре 23±2°С. На основании экспериментальных данных установлена возможность продления срока годности данного раствора с двух до семи суток.

**Ключевые слова:** сроки годности, растворы окислителей, раствор калия перманганата, аптечное изготовление

Аптечное изготовление является неотъемлемым компонентом системы лекарственного обеспечения. Так, некоторые востребованные здравоохранением лекарственные препараты (ЛП) не могут быть изготовлены промышленностью вследствие химических свойств, обусловливающих их неустойчивость в лекарственных формах (ЛФ) [1]. К таким ЛП относятся растворы калия перманганата различных концентраций, широко использующиеся в качестве антисептического средства. В концентрациях 0,01-0,025% данный ЛП используется для антисептической обработки наружных половых органов, спринцеваний и промываний в акушерско-гинекологической [2] и урологической практике [3], для орошений в ЛОРпрактике [4] и в других областях медицины.

В здравоохранении широко используется 5%-ный раствор калия перманганата для наружного применения: в акушерстве для обработки

пуповины новорожденных (при инфицировании) [5,6], для обработки раневой поверхности после удаления новообразований на коже и слизистых в дерматокосметологии [7] и онкологии [8–10], при лечении язв диабетической стопы [11,12].

Вопросы технологии изготовления в асептических условиях, контроля качества и сроков годности раствора калия перманганата 5%-ного отражены в приказе Минздрава России №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [13], ОФС 1.8.0002 «ЛП аптечного изготовления для детей» [14], ФС «Калия перманганата раствор для наружного применения 5%, для детей» (проект) [15], однако регламентированный срок годности данного ЛП — не более 2 суток — обусловливает риски использования ЛФ с истекшим сроком годности, неполного использования содержимого упаковки и, соответственно, материальных потерь потребителя ЛП. В связи с вышеотмеченным является актуальным изучение возможности увеличения срока годности 5%-ного раствора калия перманганата.

**Цель** данного исследования — экспериментальное изучение возможности увеличения срока годности ЛП «Калия перманганат, раствор 5%, 10,0 для наружного применения», изготовленного в асептических условиях аптеки.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки динамики показателей аптечного изготовления раствора калия перманганата

5%-ного использованы данные «Журнала регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля ЛП, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки; концентрированных растворов, тритурации, спирта этилового и фасовки лекарственных средств» аптеки №361 г. Казани ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» — одной из крупнейших производственных аптек Республики Татарстан, обеспечивающей экстемпоральными ЛФ население и медицинские организации г. Казани и близлежащих районов.

В исследовании были использованы ЛП «Калия перманганат, порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения» следующих производителей:

- образец № 1 ООО «Фармацевтическая фабрика», г. Пенза, серия 011222;
- образец № 2 АО «Татхимфармпрепараты»,
   г. Казань, серия 60723;
- образец № 3 ПФК «Обновление RENEWAL»,
   г. Новосибирск, серия 71023.

В качестве тары были использованы стеклянные флаконы ФСИ 10−18-ОС № 1 производства Солнечногорского стекольного завода (Россия), серия 0618, объемом 10 мл.

Флаконы укупоривали резиновыми пробками ПР-ОЗРИ по ТУ 9467-05769082-99, тип 1-1, № 1 производства ООО «Объединение Альфапластик», г. Казань (Россия), серия 5 и алюминиевыми колпачками (под обкатку) К-12A20 № 1 производства ООО «Альфа», г. Санкт-Петербург (Россия), серия 040924/12411670.

Растворы калия перманганата 5%-ные готовили массо-объемным методом в асептических условиях аптеки №361 г. Казани с использованием мерной посуды.

Определение подлинности ЛП проводили по реакции: к 2 каплям испытуемого образца прибавляли 0,5 мл серной кислоты разведенной 16%-ной и 0,5 мл водорода пероксида раствора разведенного; раствор обесцвечивался [15].

### Количественное определение

Для проведения анализа 5 мл испытуемого образца ЛП доводили водой очищенной до 100 мл. Затем 5 мл испытуемого раствора помещали в колбу с притертой пробкой, прибавляли 2 мл раствора калия йодида 16,6%-ного и 1 мл серной кислоты разведенной 16%-ной, закрывали пробкой и выдерживали в течение 10 мин. в защищенном от света месте. Титровали 0,1М раствором натрия тиосульфата в присутствии раствора крахмала

1%-ного в качестве индикатора, до обесцвечивания. 1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствовал 0,003161 г  $KMnO_4$  [15].

Содержание калия перманганата в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot V_1 \cdot 100}{a \cdot V_2}$$

где: V — объем титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; K — поправочный коэффициент титрованного раствора; T — титр по определяемому компоненту, г/мл; A — объем раствора ЛП, взятый для титрования, г или мл;  $V_1$  — объем разведенного ЛП, мл;  $V_2$  — объем разведенного ЛП, взятый для титрования, мл [16].

Содержание калия перманганата в 10 мл 5%-ного раствора должно быть 0,5 г  $\pm$  8% = [0,46–0,54] г [17].

В исследовании были использованы реактивы и титрованные растворы, соответствующие требованиям ОФС.1.3.0002 Государственной фармакопеи РФ XV издания [18].

Изучение стабильности 5%-ных растворов калия перманганата проводили согласно ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», ОФС.1.8.0008 «Стабильность и сроки годности ЛП аптечного изготовления» [19,20] в течение 20 дней при температуре хранения 23±2°С в защищенном от света месте. Растворы калия перманганата оценивали по внешнему виду (показатель «Описание»), по показателю «Подлинность» и по содержанию калия

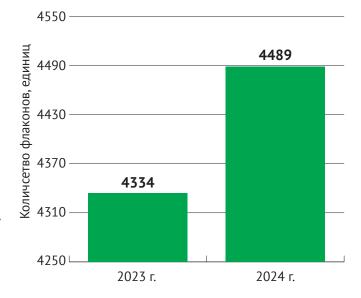


Рис. 1. Оборот экстемпоральной ЛФ — раствора калия перманганата 5%-ного в аптеке №361 г. Казани за 2023–2024 гг.

перманганата (показатель «Количественное определение») в день изготовления, на 5-й, 10-й, 15-й и 20-й дни хранения. Пробы 5%-ного раствора калия перманганата для анализа отбирались из флакона однократно, при каждом исследовании использовался новый флакон.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был изучен опыт изготовления растворов калия перманганата в аптеке №361 ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» г. Казани.

Анализ данных «Журнала регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля ЛП, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки; концентрированных растворов, тритурации, спирта этилового и фасовки лекарственных средств» аптеки №361 г. Казани показал, что в 2023 году по требованиям медицинских организаций и по индивидуальным рецептам было реализовано 4334 единицы раствора калия перманганата 5%-ного, а в 2024 году — 4489 единиц (рис. 1), что свидетельствует о потребности здравоохранения в данном ЛП.

Таблица 1

# ПЕРЕЧЕНЬ КРИТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СТАДИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ 5%-НОГО РАСТВОРА КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТА

| Наименование критической технологической стадии  | Контролируемый параметр  | Предупредительные мероприятия  | Обоснование  |  |
|--|--|--|--|--|
| ВР1. Подготовительные работы (подготовка помещений, оборудования, посуды, вспомогательного материала, персонала, специальной одежды) | Контроль чистоты оборудования и помещений. Проверка стерильности посуды, вспомогательного материала. Контроль санитарной обработки персонала. Проверка стерильности и целостности специальной одежды | Изготовление в асептических условиях. Проведение микробиологического контроля                                    | Нарушение условий приведет к контаминации продукции, окислению загрязнений и снижению концентрации калия пермангана-                 |  |
| ВР 2. Подготовка ководы очищенной по   | Контроль качества воды свеже-<br>перегнанной очищенной: • Аптечная организация (про-<br>визор-аналитик) — ежеднев-   | Проведение анализа воды на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция   | та в растворе  |  |
|  | но (из каждого баллона или на каждом рабочем месте)  Территориальная контрольноаналитическая лаборатория — ежеквартально  ЦГСЭН — 2 раза в квартал   | Проведение полного химического анализа   |  |  |
|  |  | Проведение анализа<br>на микробиологическую<br>чистоту   |  |  |
| ТП 3. Изготовление раствора калия перманганата 5%-ного   | Контроль точности взвешива-<br>ния и чистоты субстанции<br>Под наблюдением провизора-<br>аналитика   | Контролировать недо-<br>пустимость перемеще-<br>ния излишков перман-<br>ганата калия с чашки<br>весов в штанглас | Нарушение отвешивания, растирания и перемешивания, температуры воды приведет к отклонению концентрации калия перманганата в растворе |  |
|  | Время растирания и перемешивания. Температура воды от +80°С до +90°С. Под наблюдением провизорананалитика  | Контролировать полное измельчение субстанции калия перманганата и его растворение в воде                         |  |  |

Технология изготовления раствора калия перманганата 5%-ного включала следующие стадии: подготовительные работы (подготовка помещений, посуды, оборудования «для пахучих и красящих», персонала, специальной одежды, получение воды с помощью аквадистиллятора медицинского электрического АЭ-25, приготовление раствора калия перманганата 5%-ного.

При изготовлении 5%-ного раствора калия перманганата учитывали его медленную растворимость в холодной воде (1:18) [21]. Поэтому калия перманганат вначале измельчали в ступке, затем растирали с частью горячей свежеперегнанной воды и постепенно добавляли оставшееся количество воды очищенной. Дожидались остывания раствора и разливали во флаконы по 10,0 мл. Полученный ЛП представлял собой темно-фиолетовую жидкость.

Высокая окислительная способность 5%-ного раствора перманганата калия обусловливает ри-

ски технологии изготовления данного ЛП. Критические технологические стадии аптечного изготовления 5%-ного раствора перманганата калия, контролируемые параметры и предупредительные мероприятия представлены в **табл. 1.** 

Данные о стабильности полученных растворов калия перманганата 5%-ного представлены в **табл. 2**.

В результате исследования установлено, что по показателю «Описание» внешний вид 5%-ных растворов калия перманганата на протяжении всего периода хранения не претерпел изменения. Полученные растворы имели темно-фиолетовую окраску.

5%-ные растворы калия перманганата прошли испытания по показателю «Подлинность», что соответствует требованиям проекта ФС «Калия перманганата раствор для наружного применения 5%, для детей» [15]: при воздействии пероксида водорода в кислой среде растворы обесцветились.

Таблица 2
ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА РАСТВОРА КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТА 5%-НОГО

| Наименование                     | Растворы калия          | Срок хранения (суток)      |          |          |          |          |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| показателей<br>качества          | перманганата<br>5%-ного | На момент<br>приготовления | 5        | 10       | 15       | 20       |
| Описание:                        | Nº 1                    | соответствует              | соответ- | соответ- | соответ- | соответ- |
| темно-фиолетовая<br>жидкость     | Nº 2                    |                            | ствует   | ствует   | ствует   | ствует   |
|                                  | Nº 3                    |                            |          |          |          |          |
| Определение<br>подлинности       | Nº 1                    | соответствует              | соответ- | соответ- | соответ- | соответ- |
|                                  | Nº 2                    |                            | ствует   | ствует   | ствует   | ствует   |
|                                  | Nº 3                    |                            |          |          |          |          |
| Количественное                   | Nº 1                    | 0,489                      | 0,489    | 0,489    | 0,483    | 0,480    |
| содержание калия перманганата, г |                         | 0,489                      | 0,489    | 0,489    | 0,483    | 0,480    |
| [0,46-0,54] г                    |                         | 0,489                      | 0,489    | 0,489    | 0,483    | 0,480    |
|                                  | Nº 2                    | 0,490                      | 0,490    | 0,490    | 0,484    | 0,481    |
|                                  |                         | 0,491                      | 0,491    | 0,491    | 0,485    | 0,482    |
|                                  |                         | 0,491                      | 0,491    | 0,491    | 0,485    | 0,482    |
|                                  | Nº 3                    | 0,492                      | 0,492    | 0,492    | 0,486    | 0,483    |
|                                  |                         | 0,492                      | 0,492    | 0,492    | 0,486    | 0,483    |
|                                  |                         | 0,493                      | 0,493    | 0,493    | 0,487    | 0,484    |

Количественное содержание калия перманганата оставалось в пределах допустимых норм отклонений в течение 20 суток для образцов фармацевтической субстанции 3-х производителей, что подтверждает возможность продления сроков годности исследуемого ЛП. Тенденция к уменьшению количественного содержания калия перманганата в растворе была выявлена после 10 суток хранения.

Полученные результаты явились обоснованием возможности продления сроков годности 5%-ного раствора калия перманганата, изготовленного в асептических условиях аптеки №361 г. Казани, до 7 суток.

В настоящее время в медицинских организациях, как правило, отсутствуют производственные аптеки. Экстемпоральные ЛФ изготавливаются в аптеках по требованиям медицинских организаций и по рецептам врачей. В этом случае от момента поступления рецепта и (или) требования и до транспортировки экстемпорально изготовленного ЛП в медицинскую организацию или отпуска пациенту проходит 1-2 суток. Таким образом, по существующим нормативам сроков годности для 5%-ного раствора калия перманганата – 2 суток – ЛП должен быть утилизирован в день получения потребителем или на следующий день. Остается нерешенным вопрос обеспечения пациентов данным ЛП в выходные и праздничные дни. Предлагаемый срок годности асептически изготовленного 5%-ного раствора калия перманганата для наружного применения – 7 суток – позволит обеспечить еженедельное поступление ЛП в медицинские организации и бесперебойное обеспечение им амбулаторных больных.

#### выводы

- 1. Экспериментальное исследование стабильности асептически изготовленных образцов раствора калия перманганата 5%-ного для наружного применения подтвердило возможность продления срока его годности при аптечном изготовлении.
- 2. Рекомендуемый срок годности раствора калия перманганата 5%-ного для наружного применения, асептически изготовленного в аптеке №361 г. Казани, составляет 7 суток, что является достаточным для бесперебойного обеспечения данным ЛП медицинских организаций и амбулаторных больных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Егорова С.Н. Может ли медицинская организация обойтись без экстемпоральных лекарственных препаратов? / С.Н. Егорова // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8, №1. С. 42–46. DOI: 10.30809/solo.1.2021.11.
- 2. Гуркин Ю.А. Лечение вульвовагинитов у девочек / Ю.А. Гуркин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7, №2. С. 92–98.
- 3. Мазо Е.Б. Монодозная терапия кандидозного баланопостита / Е.Б. Мазо, С.В. Попов // РМЖ. –2006; — №12. — С. 906.
- 4. Оптимизация интраоперационного удаления эозинофильно индуцированного содержимого околоносовых пазух с использованием местных антисептиков / М.А. Афлитонов, С.Ю. Наумов, Е.В. Безрукова и др. // Журнал оториноларингологии и респираторной патологии (Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae). 2020. Т. 26, №4. С. 65-73. DOI: 10.33848/foliorl23103825-2020-26-4-65-73
- 5. Использование лазерного луча для лечения хирургической инфекции у детей раннего возраста / В.М. Чекмарев, М.Т. Александров, А.Е. Машков и др. // Альманах клинической медицины. 2006. №11. С. 151–157.
- 6. Рюмина И.И. Профилактика, диагностика и лечение омфалита у новорожденных / И.И. Рюмина, В.В. Зубков, Н.В. Евтеева // Акушерство и гинекология.  $2012. N^{\circ}5. C.68-74.$
- 7. Вирусные бородавки: В07: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. С. 11. Текст: электронный / [caŭm]. —https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/ (Дата обращения: 20.12.2024).
- 8. Третьякова Е.И. Опыт лечения множественной базалиомы при синдроме Горлина Гольтца / Е.И. Третьякова // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, №1. С. 88–95. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-88-95.
- 9. Вельшер Л.З. Лечение больных предопухолевыми заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных гениталий и промежности с помощью низкоинтенсивного и высокоэнергетического лазерного излучения / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, Е.Н. Крылова // Лазерная медицина. 2008. Т. 12, №1. С. 21–25.
- 10. Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия различных клинических форм базальноклеточного

- рака кожи / О.В. Матвеева, Т.Е. Сухова, Е.И. Третьякова // Альманах клинической медицины. — 2014. — №34. — С. 56–59.
- 11. Delgado-Enciso I., Madrigal-Perez V.M., Lara-Esqueda A., Diaz-Sanchez M.G., Guzman-Esquivel J., Rosas-Vizcaino L.E., Virgen-Jimenez O.O., Kleiman-Trujillo J., Lagarda-Canales M.R., Ceja-Espiritu G., Rangel-Salgado V., Lopez-Lemus U.A., Delgado-Enciso J., Lara-Basulto A.D., Soriano Hernández A.D. Topical 5% potassium permanganate solution accelerates the healing process in chronic diabetic foot ulcers // Biomed. Rep. 2018 Feb; 8(2): 156–159. DOI: 10.3892/br.2018.1038. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29435274; PMCID: PMC5778841.
- 12. Haghdoost A., Mobayen M., Baghi I., Haghani-Dogahe Z., Zarei R., Pirooz A., Balou H.A., Feizkhah A. Potassium permanganate in treatment of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial // Health. Sci. Rep. 2024 Apr 21; 7(4): e2073. DOI: 10.1002/hsr2.2073. PMID: 38650725; PMCID: PMC110333332.
- 13. Приказ Минздрава России от 22.05.2023 №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/ (Дата обращения: 20.12.2024).
- 14. ОФС.1.8.0002. Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-7/lekarstvennye-preparaty-aptechnogo-izgotovleniya-dlya-detey (Дата обращения: 20.12.2024).
- 15. ФС «Калия перманганата раствор для наружного применения 5%, для детей» (проект, обсуждение завершено 20.09.2024) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/kaliya-permanganata-rastvor-dlya-naruzhnogoprimeneniya-5-dlya-detey/?vers=6711&ysclid=m6xe4txtpd138062882 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 16. ОФС «Экспресс-анализ лекарственных препаратов, воды очищенной и воды для инъекций

- в аптечных организациях» (проект, обсуждение завершено 31.07.2024) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/ekspress-analiz-lekarstvennykh-preparatov-vodyochishchennoy-i-vody-dlya-inektsiy-v-aptechnykhorgan/?vers=6528&ysclid=m6xe7iluy6101218241 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 17. ОФС.1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-7/lekarstvennye-preparaty-aptechnogo-izgotovleniya/?ysclid=m71fwg6q17278467075 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 18. ОФС.1.3.0002. Титрованные растворы [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/titrovannye-rastvory/?vers=4477&ysclid=m6xe5yhox9146878119 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 19. ОФС.1.1.0009. Стабильность и сроки годности лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/?ysclid=m6xe9d6ckt837921227 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 20. ОФС.1.8.0008. Стабильность и сроки годности лекарственных препаратов аптечного изготовления [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-7/stabilnost-isroki-godnosti-lekarstvennykh-preparatovaptechnogo-izgotovleniya/?ysclid=m6xeas 5d61836610544 (Дата обращения: 20.12.2024).
- 21. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 544 с. ISBN 978-5-9704-2529-9. URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970425299.html (Дата обращения: 20.12.2024). Режим доступа: ЭБС «Консультант студента». Текст: электронный.

## STUDY OF THE POSSIBILITY OF EXTENDING THE SHELF LIFE OF A PHARMACEUTICAL MEDICINAL PRODUCT "POTASSIUM PERMANGANATE, 5% SOLUTION FOR EXTERNAL USE"

#### I.M. Fardieva, S.N. Egorova

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

The article presents the results of a study of the stability of a 5% solution of potassium permanganate of pharmaceutical manufacture, which meets the requirements of regulatory documentation for the indicators "Description", "Authenticity", "Quantification". The studies were carried out immediately after the preparation of the solution and during its storage on the 5th, 10th, 15th and 20th days in a place protected from light at a temperature of 23±2°C. Based on experimental data, the possibility of extending the shelf life of this solution from 2 to 7 days has been established.

**Keywords:** expiration dates, solutions of oxidizing agents, potassium permanganate solution, pharmacy manufacture

УДК 615.322

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.90.22.006

#### ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ МАРЬЯННИКА ДУБРАВНОГО (*MELAMPYRUM NEMOROSUM* L.) И НАСТОЯ НА ЕГО ОСНОВЕ

**Т.Ю. Ковалева,** канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0000-0002-5961-9030 kovaleva\_t\_yu@staff.sechenov.ru

**H.A. Шилин,** студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва; ORCID: 0009-0001-1220-6618 gto.nikita.shilin@gmail.com

**Е.А. Абизов,** доктор фарм. наук, доцент кафедры экспертизы в допинге и наркоконтроле факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва; ORCID: 0000-0003-1650-7538 abizov963@yandex.ru

**Т.С. Шилина,** канд. фарм. наук, доцент кафедры биологии и медицинской генетики НОУ ВПО «Московский финансово-промышленный университет "Синергия"», г. Москва; ORCID: 0009-0008-6881-5405 tshipr@gmail.com

Всегда существует потребность в расширении ассортимента лекарственного растительного сырья, что связано с ухудшением экологической обстановки и небольшой сырьевой базой некоторых растений. Для включения новых растений в практику и получения из них лекарственных средств необходимо изучить ряд вопросов, одним из которых является определение критериев доброкачественности лекарственного растительного сырья.

Марьянник дубравный (Melampyrum nemorosum L.), семейство заразиховые (Orobanchaceae), содержит флавоноиды (идентифицированы 9); фенолкарбоновые кислоты (идентифицированы 5); следы алкалоидов и иридоидов [аукубин (ринантин)]; стероидные сапонины; крахмал; пектин, сахара, включая ксилозу, мальтозу, глюкозу и дульцит; аскорбиновую кислоту [2,3,8].

Благодаря богатому химическому составу и довольно широкому спектру применения в народной медицине как нейролептическое, седативное, гипотензивное, противосудорожное, ранозаживляющее, кардиотоническое, противовоспалительное средство является перспективным объектом для введения в медицинскую практику и расширения ассортимента лекарственных средств растительного происхождения [4–6,9]. Марьянник дубравный распространен почти на всей европейской

части России и обладает значительной сырьевой базой [3,7]. На сегодняшний день научные исследования по лекарственному растению марьянник дубравный только начинают проводиться, поэтому существует дефицит данных по его точному химическому составу и количественному содержанию биологически активных веществ. Трава марьянника дубравного не является в Российской Федерации официнальным лекарственным сырьем и не входит в Государственную фармакопею, что обусловливает необходимость изучения растения с целью стандартизации сырья и последующего внедрения травы марьянника дубравного на фармацевтический рынок.

**Ключевые слова:** марьянник дубравный (*Melampyrum nemorosum* L.), аскорбиновая кислота, флавоноиды, танин, лютеолин, спектрофотометрия, аминокислоты, микроэлементы

**Целью** данной работы явилось определение содержания дубильных веществ, суммы флавоноидов, аскорбиновой кислоты, а также изучение микроэлементного и аминокислотного состава травы марьянника дубравного (*Melampyrum nemorosum* L.), заготовленной во Владимирской и Тверской областях, получение настоя на ее основе и определение содержания основных групп БАВ в нем.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужила трава марьянника дубравного, заготовленная летом 2023 года, в период от начала цветения до начала плодоношения, в Кольчугинском районе Владимирской области и Оленинском районе Тверской области. Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом, раскладывая его тонким слоем и часто вороша. Определение содержания дубильных веществ проводили по методике ГФ XV. Определение содержания аскорбиновой кислоты проводили титриметрически по адаптированной методике ГФ XIV ФС 2.5.0106.18 «Шиповника плоды». Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрически по адаптированной методике ГФ XV ФС 2.5.0015.15 «Зверобоя трава». Спектрофотометрическое определение осуществляли на спектрофотометре ПЭ-5400УФ (производитель – группа компаний «Экрос», Россия). Измерения проводили в диапазоне длин волн от 350 до 450 нм. Анализ элементного состава (металлов) осуществляли на спектрометре атомно-абсорбционном «Квант-АФА» (изготовитель - ТОО «Кортэк», Россия). Определение содержания аминокислот в траве марьянника дубравного проводилось методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Gilson-321 (Франция) и спектрофлюориметрического детектора Jasco 821-FP (США). Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с требованиями ГФ XV ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов эксперимента».

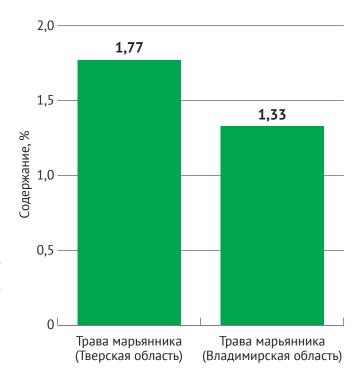
#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения количественного состава биологически активных веществ в траве марьянника дубравного необходимо знать влажность изучаемого объекта.

Определение влажности проводили в соответствии с методикой Государственной фармакопеи XV издания ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

В результате исследования установлено, что влажность травы марьянника дубравного составила 5,90±0,03% (Тверская область) и 6,19±0,03% (Владимирская область) соответственно.

Содержание дубильных веществ в пересчете на танин в траве марьянника дубравного составило 1,77±0,06% (Тверская область) и 1,33±0,05% (Владимирская область) соответственно (рис. 1).



**Рис. 1.** Содержание дубильных веществ в траве марьянника дубравного

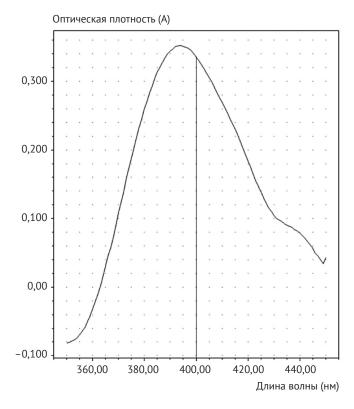
Флавоноиды являются одной из групп природных биологически активных соединений, определяющих фармакологический эффект травы марьянника дубравного, поэтому нами было проведено определение содержания флавоноидов спектрофотометрически после реакции комплексообразования с AlCl3.

Обнаружено, что спектр поглощения данного комплекса для травы марьянника дубравного близок к спектру поглощения комплекса лютеолина, поэтому пересчет вели на лютеолин. Спектры представлены на рис. 2 и 3.

Таким образом, в траве марьянника дубравного содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин составляет 0,54±0,02% (Тверская область) и 0,71±0,03% (Владимирская область) соответственно (рис. 4). Это достаточно высокое содержание, что говорит о перспективности использования травы марьянника дубравного в качестве источника флавоноидов.

Проводя определение аскорбиновой кислоты в траве марьянника дубравного, было установлено, что ее содержание составило 0,0056±0,0001% (Тверская область) и 0,0054±0,0002% (Владимирская область) соответственно. Результаты представлены на рис. 5.

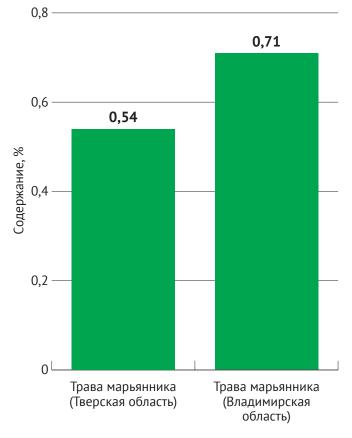
Изучен элементный состав, а также определено содержание свободных и связанных аминокислот травы марьянника дубравного. Результаты представлены в **табл. 1.** 

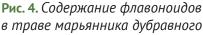


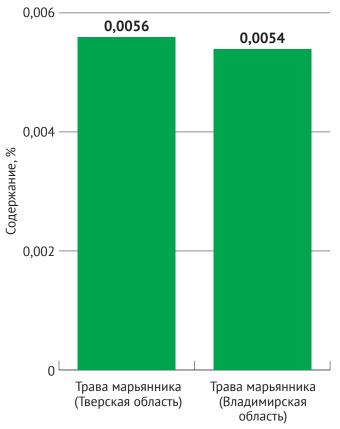
О,400 О,400 О,200 О,200 О,000 З80,00 400,00 420,00 440,00 Длина волны (нм)

Рис. 2. Спектр поглощения водно-спиртового извлечения (70% спирт) травы марьянника дубравного (Тверская область) после реакции комплексообразования с хлоридом алюминия

Рис. 3. Спектр поглощения водно-спиртового извлечения (70% спирт) травы марьянника дубравного (Владимирская область) после реакции комплексообразования с хлоридом алюминия







**Рис. 5.** Содержание аскорбиновой кислоты в траве марьянника дубравного

#### Таблица 1

#### Таблица 2

#### СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ТРАВЕ МАРЬЯННИКА ДУБРАВНОГО

| Название                      | Содержание, %  |                |  |  |  |  |
|-------------------------------|----------------|----------------|--|--|--|--|
| амино-<br>кислоты             | свободные      | связанные      |  |  |  |  |
| Аспара-<br>гиновая<br>кислота | 0,010±0,0003   | 0,084±0,03     |  |  |  |  |
| Глицин                        | 0,005±0,0002   | 0,047±0,02     |  |  |  |  |
| Серин                         | 0,013±0,0003   | 0,026±0,0004   |  |  |  |  |
| Гистидин                      | 0,006±0,002    | 0,052±0,03     |  |  |  |  |
| Треонин                       | 0,018±0,0004   | 0,017±0,04     |  |  |  |  |
| Аланин                        | 0,015±0,0004   | 0,054±0,030    |  |  |  |  |
| Цистеин                       | 0,009±0,0003   | 0,012±0,0005   |  |  |  |  |
| Тирозин                       | 0,012±0,0005   | 0,018±0,0004   |  |  |  |  |
| Гидроокси-<br>лизин-1         | 0,0042±0,0002  | 0,0093±0,003   |  |  |  |  |
| Валин                         | 0,012±0,00003  | 0,017±0,0004   |  |  |  |  |
| Гидроокси-<br>лизин-2         | 0,0006±0,00003 | 0,0012±0,00003 |  |  |  |  |
| Метионин                      | 0,000          | 0,007±0,00003  |  |  |  |  |
| Аргинин                       | 0,004±0,0002   | 0,011±0,04     |  |  |  |  |
| Лейцин                        | 0,003±0,0002   | 0,009±0,0002   |  |  |  |  |
| Фенил-<br>аланин              | 0,014±0,0005   | 0,021±0,03     |  |  |  |  |
| Пролин                        | 0,001±0,00004  | 0,0007±0,00002 |  |  |  |  |
| Лизин                         | 0,007±0,0003   | 0,013±0,04     |  |  |  |  |
| Изолейцин                     | 0,014±0,02     | 0,017±0,04     |  |  |  |  |
| Суммарное<br>содержание       | 0,1361±0,05    | 0,4162±0,02    |  |  |  |  |

В ходе эксперимента установлено присутствие 18 аминокислот, 8 из них являются незаменимыми. Доминирующими свободными кислотами являются треонин, аланин, изолейцин, фенилаланин. Доминирующие связанные аминокислоты: аспарагиновая кислота, аланин, гистидин, глицин, серин.

Кроме того, проведено изучение элементного состава. Результаты представлены в **табл. 2.** 

Как видно из **табл. 2**, в траве марьянника присутствуют эссенциальные микроэлементы, которые

#### ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ МАРЬЯННИКА ДУБРАВНОГО

| Элемент | Содержание, мкг/г |
|---------|-------------------|
| Ca      | 2288,52±63,69     |
| K       | 2596,74±59,20     |
| Mg      | 2409,05±64,58     |
| Na      | 2001,33±61,83     |
| Fe      | 75,78±1,15        |
| Mn      | 32,84±0,85        |
| Zn      | 37,21±1,02        |
| Cu      | 8,05±0,26         |
| Pb      | 0,42±0,01         |
| Со      | 0,09±0,001        |
| Cd      | 0,08±0,002        |
| Ni      | 4,11±0,06         |
| Hg      | 0,00028±0,00001   |
| Cr      | 0,59±0,02         |

будут усиливать фармакологическое действие БАВ марьянника дубравного.

Настой из травы марьянника готовили по методике ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» [1] с учетом коэффициента водопоглощения ( $K_{\circ}$ ).

В настое было проведено количественное определение тех же групп биологически активных веществ, что и в траве марьянника дубравного.

Содержание дубильных веществ в настое марьянника дубравного составило 0,087±0,002%. Результаты представлены на рис. 7.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в настое травы марьянника дубравного составило 0,0044±0,0002%. Результаты представлены на рис. 6 и 7.

Содержание аскорбиновой кислоты в настое травы марьянника дубравного составило 0,00028±0,00001%. (рис. 7).

#### выводы

На основании данных литературы можно сделать вывод, что трава марьянника дубравного

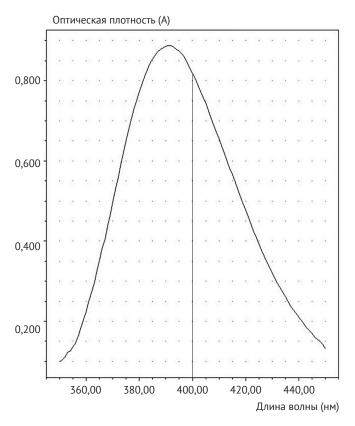
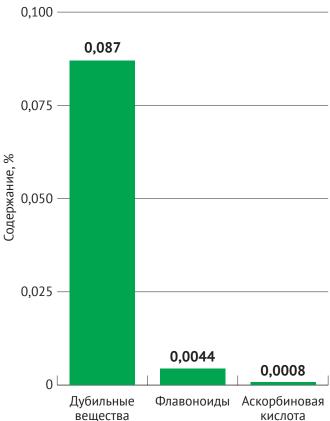


Рис. 6. Спектр поглощения настоя травы марьянника дубравного после реакции комплексообразования с хлоридом алюминия

обладает широким спектром фармакологического действия за счет богатого химического состава, поэтому может быть предложена для использования в официнальной медицине. В траве марьянника дубравного определена влажность — 5,90±0,03% (Тверская область) и 6,19±0,03% (Владимирская область) и проведено изучение количественного состава БАВ: дубильных веществ в пересчете на танин — 1,77±0,06% (Тверская область) и 1,33±0,05% (Владимирская область), суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин — 0,54±0,02% (Тверская область) и 0,71±0,03% (Владимирская область), содержание аскорбиновой кислоты — 0,0056±0,0001% (Тверская область) и 0,0054±0,0002% (Владимирская область).

В траве марьянника изучен аминокислотный состав и установлено присутствие 18 аминокислот. Изучен макро- и микроэлементный состав травы, преобладающими элементами являются калий, кальций, магний, натрий. Из микроэлементов доминируют железо и марганец.

В результате анализа установлено, что марьянник дубравный, заготовленный в Тверской области, незначительно превосходит марьянник дубравный, собранный во Владимирской области, по содержанию дубильных веществ



**Рис. 7.** Содержание БАВ в настое травы марьянника дубравного

и аскорбиновой кислоты, но немного уступает по количеству флавоноидов. В настое (1:10) установлено присутствие тех же групп БАВ, что и в траве марьянника дубравного. Проведенные исследования могут послужить материалом для создания фармакопейной статьи «Трава марьянника дубравного».

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Государственная фармакопея РФ XIV издания. Электронный ресурс. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php свободный, 27.09.23.
- 2. Епифанов В.С., Шелоп В.В., Карпова Н.В. Паразитические растения как источник лекарственного растительного сырья / Вавиловские чтения. — Саратов: Амирт, 2022. — С. 58–60.
- 3. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия / Н.И. Мазнев. — Москва: Эксмо, 2012. — 319 с.
- 4. Отинова Е.В., Петриченко В.М., Сыропятов Б.Я. и др. Влияние водных и спиртовых экстрактов различных видов марьянника на свертываемость крови // Український науково-медичный

- молодіжний журнал. Київ. 2011, №1. С. 29–31.
- 5. Петриченко В.М., Сухинина Т.В., Сыропятов Б.Я., Шестакова Т.С. Гипотензивная активность извлечений из некоторых видов сем. Scrophulariaceae, произрастающих в Пермском крае // Растительные ресурсы. 2009. №45. С. 140–146.
- 6. Петриченко В.М., Сыропятов Б.Я., Скрябина Е.Н. Гипотензивная и антикоагулянтная активность растений семейства норичниковые // Научно-методическая конференция «Гаммермановские чтения 2011»: сборник научных трудов. СПб.: Издательство СПХФА. 2011. С. 57–59.
- 7. Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайнатлас и определитель растений. 2007–2024. [Электронный ресурс] URL: https://www.hlantarium.ru (дата обращения:18.01.2024)
- 8. Скрябина Е.Н., Галишевская Е.Е., Белоногова В.Д. Аминокислоты растений рода Melampyrum L. // Медицинский альманах. — 2019. — №5(24). — С. 206–208.
- 9. Munteanu M., Dehelean C.A., Ionescu D. et al. Investigation of the use of Melampyrum Sp. Extract samples to assess metals contavination // Journal of agroalimetary "Processes and technologies". 2010. 16(3), Romania.

## STUDY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF BLUE COW-WHEAT PLANT (MELAMPYRUM NEMOROSUM L.) AND INFUSION ON ITS BASIS

#### T.Y. Kovaleva<sup>1</sup>, N.A. Shilin<sup>1</sup>, E.A. Abizov<sup>2</sup>, T.S. Shilina<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> D.I. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia
- <sup>3</sup> Synergy University

Based on the literature data, we can conclude that the blue cow-wheat plant has a wide range of pharmacological effects due to its rich chemical composition, and therefore can be used to create medicines. The moisture content was determined to be  $5.90\pm0.03\%$  (Tver region) and  $6.19\pm0.03\%$  (Vladimir region) and the quantitative composition of biologically active substances was studied: tannins in terms of tannin  $-1.77\pm0.06\%$  (Tver region) and  $1.33\pm0.05\%$  (Vladimir region), the amount of flavonoids in terms of luteolin  $-0.54\pm0.02\%$ . A study of amino acid composition and elemental composition blue cow-wheat plant was carried out of the quantitative composition of biologically active substances in the infusion: tannins in terms of tannin  $-0.087\pm0.002\%$ , the number of flavonoids in terms of luteolin  $-0.0044\pm0.0002\%$ , ascorbic acid content  $-0.00028\pm0.00001\%$ . The conducted research can serve as material for the creation of a pharmacopoeial article "Blue cow-wheat plant". A pharmacognostic study of the blue cow-wheat plant made to establish the presence of flavonoids, tannins, amino acids and determine the quantitative content of tannins in terms of tannin, the number of flavonoids in terms of luteolin, and the content of ascorbic acid.

**Keywords:** blue cow-wheat plant, *Melampyrum nemorosum* L., ascorbic acid, flavonoids, tannin, luteolin, spectrophotometric determination, amino acid composition, elemental composition

УДК: 615.242.45.

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.77.52.007

#### ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

**А.Л. Голованенко,** доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ; 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» МЗ РФ; ORCID 0000-0002-4122-2414 berezina@pfa.ru

**И.В. Алексеева,** доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ; ORCID 0000-0003-4357-5974 alekseeva@pfa.ru

Несмотря на большое количество разработанных к настоящему времени ополаскивателей для гигиены полости рта и методик их применения, поиск и апробация новых средств не теряют свою актуальность.

Целю работы являлась разработка ополаскивателя комплексного действия. Состав ополаскивателя разработан с учетом основных требований профилактики и терапии заболеваний полости рта. Дополнительно к ацизолу (цинк содержащему органическому соединению) препятствующему образованию минерализованных зубных отложений и способствующему их удалению, введен компонент с антисептическим действием — хлоргексидина биглюконат (ХГБ). При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения учитывалась особенность структуры лекарственных средств (ЛС) — наличие цинка в ионном состоянии и небольшая концентрация ацизола и ХГБ в ополаскивателе.

Проведенные исследования показали перспективность разработки ополаскивателя. Предложенные методики испытания на подлинность и количественного определения анализа ацизола и ХГБ в дальнейшем могут быть рекомендованы для оценки валидационных характеристик, а также к использованию для оценки качества ополаскивателя в процессе изготовления хранения и включения в нормативную документацию.

**Ключевые слова:** ополаскиватель, гигиена полости рта, ацизол, хлоргексидина биглюконат, кариес, разработка.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания полости рта являются одними из самых распространенных среди стоматологических патологий. В детском возрасте кариес занимает первое место среди хронических заболеваний и встречается в 5-8 раз чаще, чем бронхиальная астма. В России у детей в возрасте шести лет пораженность кариесом составляет 13%, а к 12 годам вырастает до 73%. В возрасте 35-44 года пораженность кариесом достигает 99%, у лиц старше 65 лет — 100% [1,2,3]. Основная причина заболевания кариесом и гингивитом — бактерии, образующие налет на зубах и деснах. 80% бактерий скапливаются не на зубах, поэтому ежедневной чистки зубов с помощью зубной пасты и щетки недостаточно. Для эффективного ухода необходимо использовать комплекс средств: зубную пасту, зубную щетку, зубную нить и ополаскиватель для полости рта [4].

Поэтому в последние годы среди многообразия дополнительных средств гигиены полости рта особое место занимают стоматологические ополаскиватели в связи с их широкой распространенностью и высокой эффективностью [5]. Несмотря на большое количество созданных к настоящему времени профилактических средств, препаратов, методик их применения, поиск и апробация новых средств для лечения заболеваний полости рта не теряют свою актуальность и востребованность в практическом здравоохранении.

**Целю** работы являлась разработка ополаскивателя комплексного действия для гигиены полости рта.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Объектами исследования являлись три серийных образца ополаскивателя. Для исследований использовали ополаскивателиь с активными фармацевтической субстанциями (АФС) и вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации: АФС — ацизол-бис — (1-винилимидазол) цинкдиацетат (ФС 000286 191211.2011), ХГБ — Раствор хлоргексидина биглюконат 20% (ФС 42-2945-93), ксилит, глицерол (ФС.2.2.0006.15, ЗАО «КУПАВНА РЕАКТИВ», Россия, 082019, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18), ароматизатор идентичный натуральному «Апельсин» [6–11].

Используемые реактивы: аммиачный буферный раствор, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; бромфенолового синего раствор 0,1%, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; железа (III) хлорида раствор 3%, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; йода раствор 0,05 M, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; уксусная кислота разведенная 30%, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; хлористоводородная кислота концентрированная, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; щавелевой кислоты раствор 5%, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; эриохрома черного Т индикаторная смесь, ГФ XV, ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»; 0,01 М раствор натрия додецилсульфата, ГФ XV, ОФС.1.3.0002 «Титрованные растворы»; 0,005М раствор натрия додецилсульфата готовили непосредственно перед титрованием, путем разведения 0,01М раствора; 0,05 М раствор натрия эдетата, ГФ XV, ОФС.1.3.0002 «Титрованные растворы»; 0,005 М раствор натрия эдетата готовили непосредственно перед титрованием, путем разведения 0,05М раствора.

Оборудование: весы лабораторные (точность 0,0001), HR-150 AG (зав. № 6А7605618), AND, Корея; микроскоп Биолам, ЛОМО, Россия (увеличение К 15x, 8/0,20); электроплитка одноконфорочная, Atlanta ATH-220, Китай.

**Методы.** Технология ополаскивателя включает основные стадии изготовления водных растовров [12].

Химические методы исследования. Апробацию методик проводили на шести модельных образцах ополаскивателя, для каждого образца проведено не менее трех определений, для статической обработки взяты средние результаты [13].

Для подтверждения подлинности ацизола использовали микрокристаллоскопическую реакцию на катион цинка с раствором щавелевой кислоты, обнаруживаемый минимум 5 мкг [14].

Методика: 1 каплю ополаскивателя помещают на предметное стекло, высушивают, сверху наносят 1 каплю раствора щавелевой кислоты 5%. Постепенно по краю капли образуются прозрачные кристаллы прямоугольной формы.

Идентификацию ХГБ рроводили реакциями на хлоргексидин и остаток глюконовой кислоты [15]. На хлоргексидин — реакция с раствором йода 0,05М.

*Методика:* к 0,5 мл ополаскивателя прибавляют 0,5 мл раствора йода 0,05 М образуется осадок темно-бурого света.

На остаток глюконовой кислоты — реакция с железа (Ш) хлоридом.

Методика: к 5 мл ополаскивателя прибавляют 3 мл раствора железа (III) хлорида и нагревают до кипения. Окраска раствор из светло-желтой должна стать темно-оранжевой, после прибавления 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной раствор должен стать желтым

**Количественное определение.** Ацизол определяли комплексонометрическим методом [14,16]. Метод основан на свойстве ионов цинка образовывать с натрия эдетатом прочные, бесцветные, растворимые в воде хелатные комплексы при рH=10.

Методика: к 2мл раствора (точный объем) прибавляют 5мл воды очищенной, 5мл аммиачного буферного раствора (рН=10), 0,02 г эриохрома черного Т (индикаторная смесь) и титруют раствором натрия эдетата 0,005М до синего фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт

Для количественного определения ХГБ использования лаурилсульфатный метод [15]. Титрант — натрия додецилсульфат (натрия лаурилсульфат) раствор 0,005 М. Индикатор — бромфеноловый синий. Среда — добавление уксусной кислоты разведенной.

Методика: к 5мл (точный объем) ополаскивателя прибавляют 2 капли бромфенолного синего раствора 0,1%, 0,5 мл уксусной кислоты разведенной и титруют раствором натрия додецилсульфата 0,005М до светлого зеленого окрашивания.

Статистическую обработку результатов проводили согласно ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний», ГФ XV издания [13].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной академии проводятся исследования по разработке стоматологических лекарственных форм с ацизолом [16–18].

Выбор ацизола в составе ополаскивателя обусловлен тем, что он укрепляет десны, уменьшает болезненость и кровоточивость десен, ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке полости рта, нормализует микроциркуляции в тканях десны. Важным является, что ионы цинка ингибируют образование фосфата кальция, снижая его преципитацию в матрицу зубного налета, подавляют кислотную активность бактерий, препятствуют образованию минерализованных зубных отложений и способствуют их удалению. Кроме того, ацизол не изменяет вкусовую чувствительность, не окрашивает ткани полости рта, не вызывает повышенную чувствительность зубов, не оказывает раздражающего действия в отношении мягких тканей полости рта. При введении больших доз ацизола не нарушается деятельность основных адаптационных систем организма и активность ферментов. Ацизол не влияет на репродуктивную функцию, не обладает сенсибилизирующим и мутагенным действием, безопасен при контакте с кожей и слизистыми оболочками [19].

В современных средствах гигиены полости рта в качестве антимикробных агентов против зубной бляшки используются преимущественно ХГБ. Условием использования ополаскивателей с ХГБ является соблюдение интервала между чисткой зубов и полосканием не менее 30 мин. Причиной этого является возможность взаимодействия между лаурилсульфатом натрия (ПАВ, входящим в состав большинства зубных паст) и катионным хлоргексидином. Возможно также антагонистическое взаимодействие ХГБ с ионом анионактивного фтористого соединения.

ХГБ вступает в прочный химический контакт на многих участках полости рта и действует как длительный по времени источник анти-бактериальной активности. Сила бактерицидного действия по многим данным превосходит таковую при использовании других антибактериальных агентов. Однако длительное применение ополаскивателеей с 0,2–0,4% ХГБ приводит к образованию желтого или желто-коричневого налета на зубах и языке, иногда — к повышенному камнеобразованию. Эти побочные эффекты значительно сузили сферу применения хлоргексидина в средствах индивидуальной гигиены полости рта, хотя

этот агент и является в настоящее время одним из самых активных в отношении микрофлоры зубных отложений [20].

Ксилит не ассимилируется большинством видов микроорганизмов. Сладость ксилита в 2 раза превышает сладость сахара. Обладает приятным вкусом и создает холодящее ощущение во рту. Стимулирует выработку слюны, чем способствует реминерализации эмали, а также повышает продукцию протеаз, вследствие чего снижается прикрепление микроорганизмов к пелликуле. Применение ксилита приводит к уменьшению количества зубного налета и уменьшению количества Str. mutans в составе зубного налета. В экспериментах in vitro было показано, что ксилит ингибирует рост Str. mutans в присутствии глюкозы и снижает образование кислых продуктов [21]. Антибактериальное влияние ксилита затрагивает не только стрептококки. При изучении влияния ксилита на бактерии Clostridium butyricum и Lactobacillus bulgaricus, так же было продемонстрировано замедление кислотопродукции этими бактериями. Выявлено, что ксилит ограничивает poct Porphyromonasqinqivalis. При использовании ксилита в концентрации 20% poct P.gingivalis ингибируется полностью [20].

Глицерин обеспечивает влагоудерживающий эффект. Применяется в составе для сохранения, удерживания влаги при хранении, увеличивает стабильность образующейся пены, улучшает вкусовые качества [22].

Разработанный ополаскиватель представляет собой бесцветный прозрачный раствор, вспенивающийся при взбалтывании, имеющий характерный запах апельсина и холодящий сладковатый вкус. Идентификацию ацизола проводили реакцией с щавелевой кислотой. Реакция основана на свойстве ионов цинка образовывать с щавелевой кислотой кристаллический осадок оксалата цинка. В результате реакции, постепенно по краю капли образуются прозрачные кристаллы прямоугольной формы.

Идентификацию ХГБ проводили реакциями на хлоргексидин и остаток глюконовой кислоты. Реакция с раствором йода 0,05М основана на образовании осадка полийодидного комплекса, за счет основных свойств вторичной аминогруппы хлоргексидина. Реакция с железа (Ш) хлоридом на остаток глюконовой кислоты основана на образовании комплекса глюконовой кислоты с железа (III) хлоридом за счет карбоксильной группы.

Количественное определение ацизола проводили комплексонометрическим методом путем

Таблица 1
МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АЦИЗОЛА В ОПОЛАСКИВАТЕЛЕ

| n                         | f                         | x                    | S                            | RSD X, %  | P, %                         | t (P, f)           | $\overline{X} \pm \Delta \overline{X}$                                   | ε̄,%   |
|---------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|---|------------------------------|--------------------|--|--|
| Количество<br>определений | Число степеней<br>свободы | Средний результат, г | Стандартное<br>отклонение, г | Относительное<br>стандартное<br>отклонение<br>среднего результата | Доверительная<br>вероятность | Критерий Стьюдента | Граничные значения<br>доверительного<br>интервала среднего<br>результата | Относительная<br>неопределенность<br>среднего результата |
| 6                         | 5                         | 0,101                | 8,16×10 <sup>-4</sup>        | 0,81  | 95                           | 2,57               | 0,101 ± 8,56×10 <sup>-4</sup>  | 0,85   |

анализа 6 модельных образцов, содержащих ацизол в количестве 100% от номинального по составу.

Расчет количественного содержания ацизола проводили по формуле:

$$X = \frac{T \times (V - V_{KO}) \times K \times P}{1000 \times a},$$

где: X — содержание ацизола в ополаскивателе, г; T — титр ацизола по натрия эдетату раствору 0,005 M, мг/мл; P — объем ополаскивателя, мл (100 мл); V — объем натрия эдетата раствора 0,005 M, пошедшего на определение, мл;  $V_{KO}$  — объем натрия эдетата раствора 0,005 M, пошедшего на контрольный опыт (плацебо), мл; K — коэффициент поправки к молярности титранта; A — навеска ополаскивателя, мл.

Полученные результаты статистически обработаны и представлены в **табл. 1.** 

Относительное стандартное отклонение среднего результата составило 0,81%. Это свидетельствует об удовлетворительном уровне повторяемости (воспроизводимости) методики, но нужно обратить внимание, что большинство полученных результатов имеют отклонения в большую сторону от номинального количества ацизола в ополаскивателе.

Количественное содержание ХГБ определяли лаурилсульфатным методом. Апробацию методики проводили на шести модельных образцах, содержащих ХГБ в количестве 100% от номинального по составу, для каждого образца проведено не менее трех определений, для статистической обработки взято среднее значение.

Расчёт количественного содержания ХГБ проводили по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times K \times P}{1000 \times a},$$

Таблица 2

## МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХГБ В ОПОЛАСКИВАТЕЛЕ ЛАУРИЛСУЛЬФАТНЫМ МЕТОДОМ

| n                         | f                         | x                    | S                            | RSD X, %  | P, %                         | t (P, f)           | $\overline{X} \pm \Delta \overline{X}$                                   | ε̄,%   |
|---------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|---|------------------------------|--------------------|--|--|
| Количество<br>определений | Число степеней<br>свободы | Средний результат, г | Стандартное<br>отклонение, г | Относительное<br>стандартное<br>отклонение<br>среднего результата | Доверительная<br>вероятность | Критерий Стьюдента | Граничные значения<br>доверительного<br>интервала среднего<br>результата | Относительная<br>неопределенность<br>среднего результата |
| 6                         | 5                         | 0,0207               | 1,96×10 <sup>-3</sup>        | 9,47  | 95                           | 2,57               | $0,0207 \pm 2,05 \times 10^{-3}$   | 9,9  |

где: X — содержание XГБ в ополаскивателе, г; T — титр XГБ по натрия додецилсульфату раствору 0,005 М, мг/мл; P — объем ополаскивателя, мл (100 мл); V — объем натрия додецилсульфата раствора 0,005 М, пошедшего на определение, мл; K — коэффициент поправки к молярности титранта; a — навеска ополаскивателя, мл.

Полученные результаты статистически обработаны и представлены в **табл. 2.** 

Относительное стандартное отклонение среднего результата составило 9,47%, это свидетельствует об удовлетворительном уровне повторяемости (воспроизводимости) методики.

#### выводы

- 1. Разработан состав ополаскивтаеля комплексного действия для гигиены полости рта.
- 2. Модифицированы и апробированы методики реакций идентификации и количественного определения основных действующих веществ. При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения учитывалась особенность структуры ЛС — наличие цинка в ионном состоянии и небольшая концентрация ацизола и ХГБ в ополаскивателе.
- 3. Предложенные методики испытания на подлинность и количественного определения анализа в дальнейшем могут быть рекомендованы для оценки валидационных характеристик, а также к использованию для оценки качества ополаскивателя в процессе изготовления и хранения, включения в нормативную документацию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Шаковец Н.В., Антоненко А.Н., Жилевич А.В., Свирская А.В. Оценка заболеваемости кариесом зубов детей дошкольного возраста согласно новым международным критериям // Современная стоматология. 2020.№ 2. С. 47–52.
- 2. Ли Сян, Скакодуб А.А. Факторы риска возникновения раннего детского кариеса: систематический обзор // Стоматология детского возраста и профилактика. 2023. №23(2). C.168–175. DOI: 10.33925/1683-3031-2023-611.
- 3. Давидян О.М., Фомина А.В., Лукьянова Е.А., Шимкевич Е.М., Бакаев Ю.А., Тихонова К.О., и др. Анализ факторов риска развития раннего детского кариеса // Эндодонтия Сегодня. 2021. №19(4). C.285–292.

- 4. Табет М.А.К., Разумова С.Н., Браго А.С., и др. Проведение профессиональной гигиены у пациентов с использованием различных методик. Состояние вопроса (обзор литературы) // Медицинский алфавит. 2022. № 7. С. 15–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-7-15-19.
- 5. Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Луницына Ю.В., Жукова Е.С., Мокренко Е.В., Гайдарова Т.А., Яровая А.О. Исследование влияния стоматологических ополаскивателей на микробиоту полости рта // Стомтология детского возраста и профилактика. 2023. №23(1). С.4–14. DOI: 10.33925/1683-3031-2023–56.
- 6. ФС 000286-191211.2011 Ацизол. ФГУП «СКТБ «Технолог».
- 7. ФС 42-2761-98. Раствор хлоргексидина биглюконата 20%. МЗ РФ. Фармакопейный государственный комитет. Издание официальное. 5 с.
- 8. ГОСТ 20710-75 Ксилит пищевой. Технические условия.
- 9. ФС.2.2.0006.15 Глицерол. МЗ РФ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том 3. М., 2018. С. 3699—3705.
- 10. ФС.2.2.0020. Вода очищенная. МЗ РФ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-2/voda-ochishchennaya.
- 11. ГОСТ Р 52464-2005. Добавки вкусоароматические и пищевые ароматизаторы. Термины и определения: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 декабря 2005 г. № 482-ст: дата введения 2017-01-01. Москва: Стандартинформ, 2020. 11 с. Режим доступа: https://files.stroyinf.ru/Data/10/1035.pdf?ysclid=lxt72mfnc7482506421.
- 12. ОФС.1.4.1.0011.15 Растворы. МЗ РФ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/rastvory.
- 13. ОФС.1.1.0013. Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. МЗ РФ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-fizicheskikh-fiziko-khimicheskikh-i-khimicheskikh-ispytaniy.

- 14. Аналитическая химия цинка / В.П. Живописцев, E.A. Селезнева // Серия «Аналитическая химия элементов» АН СССР. М: Наука. 1975. С. 33, 35, 57–58.
- 15. Чекрышкина Л.А., Эвич Н.И., Березина Е.С., Киселева А.А. Анализ растворов хлоргексидина биглюконата в условиях аптеки // Новая аптека. Эффективное управление. 2009. №3. С. 49–51.
- 16. ОФС.1.2.3.0015. Комплексонометрическое титрование. МЗ РФ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-3-metody-kolichestvennogo-opredeleniya/kompleksonometricheskoe-titrovanie.
- 17. Голованенко, А.Л. Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом / А.Л. Голованенко, И.В. Алексеева, Е.С. Березина, Е.В. Флисюк, У.В. Ногаева, И.А. Титович // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. № 4(11). С. 194–200. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200.
- 18. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Алексеева И.В. Стандартизация пленок с ацизолом для профилактики и лечения кариеса // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2023. №2(40). С. 12–18. DOI: 10.34907/JPQAI.2023.81. 28.002.

- 19. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Алексеева И.В., Олешко О.А. Изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения ацизола в стоматологическом геле // Медикофармацевтический журнал «Пульс». 2024. №5(26). С. 60–67. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-5-60-67.
- 20. 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. № 5. С. 7–11.
- 21. Кисельникова Л.П. Микробиологическое состояние биоплёнки зуба при применении хлоргексидина и ксилита при лечении кариеса у детей / Л.П. Кисельникова, Е.В. Кириллова, В.Н. Царев, В.О. Артемова // Стоматология детского возраста и профилактика. 2009. № 12. С. 4–7.
- 22. Афиногенов Г.Е. Влияние ксилита в составе зубных паст на микробную адгезию. Часть I / Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова, Е.Н. Доровская // Стоматология детского возраста и профилактика. 2010. № 3. С.15–19.
- 23. Сливкин А.И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине / А.И. Сливкин; под ред. И.И. Краснюка (ст.). Москва: ГЭОТАР Медиа, 2017. 560 с.

## RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF A COMPLEX-ACTION RINSE FOR ORAL HYGIENE

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

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Despite the large number of rinses for oral hygiene and methods of their use developed to date, the search and testing of new products does not lose its relevance.

The goal of the work was to develop a complex action rinse aid. The composition of the rinse was developed taking into account the basic requirements for the prevention and treatment of oral diseases. In addition to acyzole (a zinc-containing organic compound) that prevents the formation of mineralized dental plaque and promotes their removal, a component with an antiseptic effect — chlorhexidine bigluconate (CHB) — has been introduced. When developing methods for testing authenticity and quantitative determination, the peculiarity of the structure of drugs was taken into account — the presence of zinc in the ionic state and a small concentration of acyzole and CHB in the rinse aid.

The studies carried out showed the prospects of developing a rinse aid. The proposed methods for testing the authenticity and quantitative determination of the analysis acyzole and chlorhexidine bigluconate can in the future be recommended for assessing validation characteristics, as well as for use in assessing the quality of the rinse aid during the manufacturing, storage process and for inclusion in regulatory documentation.

**Keywords:** mouth rinse, oral hygiene, acizol, chlorhexidine bigluconate, caries, development.

УДК 615.322

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.85.50.008

#### ИЗУЧЕНИЕ КУМАРИНОВ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО

**А.А. Юлдашева,** ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа aisulu99.ru@mail.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, профессор, главный научный сотрудник отдела химии и технологии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

**А.А. Маркарян,** доктор фарм. наук, профессор, советник ректора по международной деятельности ФГБОУ ВО Российского университета медицины Минздрава России, г. Москва, ORCID: 0009-0005-4746-9417, Scopus Author ID: 6603892287, РИНЦ SPIN-код: 6722-9810 markaryanaa@msmsu.ru

В настоящее время лекарственные растения являются ценными источниками биологически активных веществ. Кумарины, класс фенольных соединений — производных бензо-а-пирона, встречаются чаще всего в свободном состоянии, реже в виде гликозидов. Кумарины обладают разнообразными фармакологическими свойствами, что подтверждает актуальность их изучения и выявления новых лекарственных растений, богатых этими биологически активными веществами. В данном плане интересным для изучения является репешок обыкновенный (Agrimonia eupatoria L.), семейство Rosaceae. Целью исследования являлось изучение качественного состава и количественного содержания кумаринов в траве репешка обыкновенного. На основании проведенных исследований установлено присутствие в траве репешка обыкновенного кумаринов, среди которых в сумме идентифицированы кумарин (R<sub>f</sub>~0,80) и скополетин  $(R_{\rm f}\sim 0.55)$ . В результате спектрального анализа выявлено совпадение максимума поглощения с кумарином, на который в дальнейшем вели пересчет. Количественное определение кумаринов в траве репешка обыкновенного спектрофотометрическим методом позволило установить их содержание (0,32±0,01%).

**Ключевые слова:** репешок обыкновенный, трава, кумарины, качественный состав, количественное содержание

Лекарственные растения являются ценными источниками биологически активных веществ. Для пополнения базы лекарственного растительного сырья, применяемого в научной медицине, актуальным является исследование биохимического состава малоизученных растений [1,2]. Кумарины представляют собой класс фенольных соединений — производных бензо-α-пирона, который достаточно широко распространен в растительном мире и встречается чаще всего в свободном состоянии, реже в виде гликозидов. Кумарины обладают разнообразными важными видами фармакологической активности: антикоагулянтная, коронарорасширяющая, противовоспалительная, спазмолитическая, фотосенсибилизирующая, противоопухолевая [3-5]. В последнее время активно проводится поиск новых растительных источников, содержащих кумарины.

Репешок обыкновенный (*Agrimonia eupatoria* L.) относится к семейству розоцветные (Rosaceae). Это многолетнее травянистое растение (60–140 см), стебель которого густо покрыт волосками. Листья непарноперистые, доли листа эллиптические, по краю зубчатые, зеленые, снизу беловато-зеленые, опушенные. Цветки мелкие, золотисто-желтые, собраны в длинное колосовидное соцветие. Лепестков пять, чашечка пятираздельная. Плоды — мелкие щетинистые цепкие семянки, сверху плоские, наружные шипики оттопыренные. Цветет

в июне — августе, плоды созревают в сентябре. В Башкортостане репешок обыкновенный широко распространен в лесостепи Предуралья и на Южном Урале, особенно часто встречается в районе западных предгорий Южного Урала, в районе Белебеевской возвышенности, по правобережью р. Белой [6,7]. Репешок обыкновенный широко применяется в народной медицине, но в научной не используется из-за незавершенности исследований химического состава, медико-биологической активности и отсутствия нормативной документации на лекарственное растительное сырье.

**Цель** исследования — изучение качественного состава и количественного содержания кумаринов в траве репешка обыкновенного.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали траву репешка обыкновенного, заготовленную в Республике Башкортостан в 2024–2025 гг. в фазу цветения. Сушку сырья проводили воздушно-теневым методом под навесами в помещениях с хорошей вентиляцией, раскладывая тонким слоем и периодически перемешивая. Сырье упаковывали и хранили в соответствии с требованиями нормативной документации — при комнатной температуре в сухом, хорошо вентилируемом помещении, не зараженном амбарными вредителями, без прямого попадания солнечных лучей.

Для обнаружения кумаринов в растительном сырье проводили качественные реакции с 10%ным спиртовым извлечением: лактонная проба, реакция с диазореактивом, сублимация, а также использовали метод тонкослойной хроматографии. Для хроматографического исследования кумаринов готовили хлороформное извлечение из травы репешка обыкновенного, разделение осуществляли на пластинках «Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ» в системе растворителей «этилацетат – бензол» (1:2), для детекции пятен на хроматограмме использовали 10%-ный спиртовой раствор NaOH, затем после подсушивания хроматограммы в сушильном шкафу при температуре 100-110°C 2-3 минуты опрыскивали свежеприготовленным диазореактивом [8].

Для количественного определения кумаринов аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстием диаметром 1,0 мм. 1,0 г (точная навеска) сухого измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл

гексана и экстрагировали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 2 часов. Жидкость декантировали, сырье высушивали на воздухе до исчезновения запаха гексана. Затем к сырью в колбе прибавляли 50 мл хлороформа, взвешивали, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Колбу охлаждали и доводили до первоначального веса хлороформом. Извлечение фильтровали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 5 мл фильтрата помещали в мерную колбу на 25 мл, доводили объем раствора до метки хлороформом и измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 286±2 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Содержание кумаринов (X) в пересчете на кумарин и абсолютно сухое сырье в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{356 \cdot m \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

где: A — оптическая плотность испытуемого раствора; m — навеска сырья, r; 356 — удельный показатель поглощения кумарина в хлороформе; W — потеря в массе при высушивании сырья, %.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [9].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении качественных реакций были получены положительные результаты, которые свидетельствовали о присутствии кумаринов в траве репешка обыкновенного. В результате проведения тонкослойной хроматографии на хроматограмме появились 2 зоны адсорбции, которые по хроматографическому поведению были отнесены к веществам кумариновой природы (рис. 1).

В качестве сравнения использовали стандартные образцы (СО) свидетелей кумаринов: умбеллиферон, скополетин, герниарин, кумарин. По значениям Rf и окраске пятен первая зона адсорбции, наиболее интенсивная, совпадала с кумарином ( $R_f$ ~0,80), а вторая, менее интенсивная — со скополетином ( $R_f$ ~0,55) (табл. 1).

Следующим этапом исследования было количественное определение кумаринов в траве

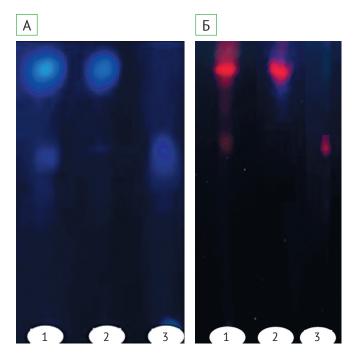


Рис. 1. Хроматограмма хлороформного извлечения из травы репешка обыкновенного: А — после обработки 10%-ным спиртовым раствором NaOH; Б — после обработки свежеприготовленным диазореактивом

репешка обыкновенного. Предварительно растительное сырье очищали от сопутствующих липофильных веществ гексаном, затем проводили экстракцию кумаринов хлороформом. Спектральные характеристики снимали в интервале длин волн 250–450 нм и сопоставляли значения максимумов поглощения со стандартными

образцами кумаринов. В результате было установлено, что максимум поглощения испытуемого хлороформного раствора, полученного из травы репешка обыкновенного, совпадал по значениям с максимумом поглощения кумарина (286±2 нм), поэтому данная длина волны была выбрана в качестве аналитической, при которой проводилось количественное определение кумаринов в растительном сырье (рис. 2).

Результаты количественного определения кумаринов в пересчете на кумарин представлены в табл. 2.

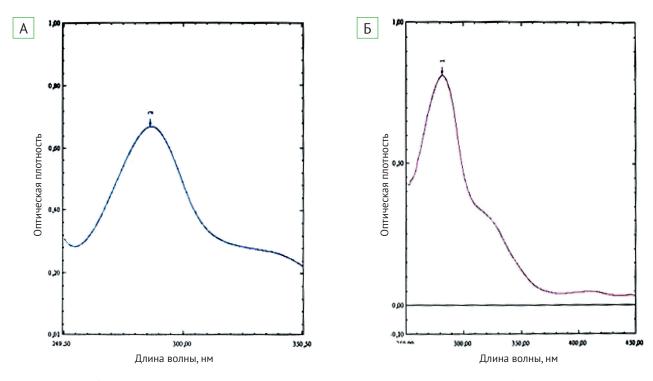
Анализируя полученные данные, следует отметить, что содержание кумаринов в траве репешка обыкновенного составило 0,32±0,01% при относительной ошибке опыта 3,13%.

#### **ВЫВОДЫ**

- 1. На основании проведенных исследований установлено присутствие в траве репешка обыкновенного кумаринов, среди которых в сумме идентифицированы кумарин и скополетин.
- 2. В результате спектрального анализа выявлено совпадение максимума поглощения с кумарином, на который в дальнейшем вели пересчет.
- 3. Количественное определение кумаринов в траве репешка обыкновенного спектрофотометрическим методом позволило установить их содержание, которое составило 0,32±0,01%.

Таблица 1 РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ КУМАРИНОВ

| Кумарины     | Значения,                      | <u>-</u>     | і адсорбции после<br>работки | Результаты обнаружения                |
|--------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|---------------------------------------|
|              | Rf 10%-ным NaOH диазореактивом |              | диазореактивом               | веществ                               |
| Герниарин    | 0,84±0,01                      | фиолетовый   | кирпичный                    | не идентифицировано                   |
| Кумарин      | 0,80±0,01                      | ярко-голубой | красно-кирпичный             | идентифицировано                      |
| Умбеллиферон | 0,61±0,01                      | голубой      | красный                      | не идентифицировано                   |
| Скополетин   | 0,55±0,01                      | голубой      | красно-кирпичный             | идентифицировано<br>О СН <sub>3</sub> |



**Рисунок 2.** Спектры поглощения кумаринов травы репешка обыкновенного: А — извлечение из травы репешка; Б — СО кумарина

Таблица 2
ПОКАЗАТЕЛИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КУМАРИНОВ В ТРАВЕ РЕПЕШКА
ОБЫКНОВЕННОГО

| Номер серии | f | X, %                 | $(X_{cp.}-X_i)^2$ | <b>S</b> <sup>2</sup> | S       | P, % | t (P,f) | ΔΧ   | E, % |
|-------------|---|----------------------|-------------------|-----------------------|---------|------|---------|------|------|
| 1025        | 4 | 0,35                 | 0,00003           | 0,00001               | 0,00354 | 95   | 2,78    | 0,01 | 3,13 |
| 1125        |   | 0,33                 | 0,00007           |                       |         |      |         |      |      |
| 1225        |   | 0,31                 | 0,00006           |                       |         |      |         |      |      |
| 1325        |   | 0,34                 | 0,00004           |                       |         |      |         |      |      |
| 1425        |   | 0,29                 | 0,00005           |                       |         |      |         |      |      |
|             |   | $X_{\rm cp.} = 0.32$ | Σ = 0,00025       |                       |         |      |         |      |      |

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Сайбель О.Л., Даргаева Т.Д., Пупыкина К.А. Изучение фенольных соединений травы цикория обыкновенного (Cichorium intybus L.) // Башкирский химический журнал. 2016. Т. 23. №1. С. 53– 54
- 2. Абдуллина Р.Г., Пупыкина К.А., Денисова С.Г., Пупыкина В.В. Биохимический состав плодов некоторых представителей рода Sorbus L. коллекции Южно-Уральского ботанического сада // Химия растительного сырья. 2021. №3. С. 235—243.
- 3. Ложкин А.В., Саканян Е.И. Природные кумарины: методы выделения и анализа (обзор) // Химикофармацевтический журнал. Том 40. №6. 2006. С. 47–56.
- 4. Перельсон М.Е. Спектры и строение кумаринов и хромонов. М.: Медицина, 1975. 232 с.
- 5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: семейства Hydrangeaceae Haloragaceae. Л.: Наука, 1987. С. 19–21.
- 6. Алексеев Ю.Е. Определитель высших растений Башкирской АССР / Ю.Е. Алексеев, А.Х. Галеева, И.А. Губанов и др. Москва: Наука, 1989. 375 с.

- 7. Кучеров Е.В., Лазарева Д.Н. Целебные растения и их применение. Уфа: Уфимский полиграф-комбинат. 1993. 288 с.
- 8. Кудашкина Н.В. Фитохимический анализ: учебное пособие по фармакогнозии для студентов / Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова, С.А. Меще-
- рякова. Уфа: Изд-во ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, 2007. — 281 с.
- 9. ОФС 1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Т. 1. С. 289–318.

#### THE STUDY OF COUMARINS OF THE AGRIMONIA EUPATORIA L.

#### A.A. Yuldasheva<sup>1</sup>, K.A. Pupykina<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>2</sup>, E.V. Ferubko<sup>2</sup>, A.A. Markaryan<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
- <sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (FGBNU VILAR), Moscow, Russia
- <sup>3</sup> Journal "Issues of ensuring the quality of medicinal products", Moscow, Russia

Currently, medicinal plants are valuable sources of biologically active substances. Coumarins are a class of phenolic compounds of benzo- $\alpha$ -pyrone derivatives, found most often in the free state, less often in the form of glycosides. Coumarins have a variety of pharmacological properties, which confirms the relevance of their study and the identification of new medicinal plants rich in. In this regard, the Agrimonia eupatoria L., family Rosaceae, is interesting to study. The purpose of the work was to study the qualitative composition and quantitative content of coumarins in the grass of the Agrimonia eupatoria L. Based on the conducted studies, the presence of coumarins in the grass of the Agrimonia eupatoria L. was established, among which coumarin ( $R_f$ ~0.80) and scopoletin ( $R_f$ ~0.55) were identified in total. As a result of spectral analysis, the absorption maximum coincided with coumarin, which was subsequently recalculated. Quantitative determination of coumarins in the grass of the Agrimonia eupatoria L. by the spectrophotometric method allowed us to establish their content (0.32±0.01%).

Keywords: Agrimonia eupatoria L., grass, coumarins, qualitative composition, quantitative content

УДК 615.322 https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.72.99.009

# ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРЫС *WISTAR* В УСЛОВИЯХ СТРЕССОВЫХ СИТУАЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ НЕЗНАКОМЫМИ УСЛОВИЯМИ

**К.В. Маркова,** младший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ kristen\_kartland@mail.ru

**А.А. Торопова,** старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ anyuta-tor@mail.ru

**Я.Г. Разуваева,** ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ tatur75@mail.ru

**И.Г. Николаева,** старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ i-nik@mail.ru

Проведена оценка влияния комплексного растительного экстракта (Scutellaria baicalensis, Leuzea uniflora, Phlojodicarpus sibiricus, Astragalus mongholicus, Urtica dioica, Polygonum aviculare, Valeriana officinalis) на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние крыс Wistar в условиях стрессовых ситуаций, вызванных незнакомыми условиями. В исследовании применяли несколько поведенческих тестов — «открытое поле», «гипофагия», «Т-образный лабиринт». В ходе исследования установлено, что комплексное растительное средство обладает анксиолитическим эффектом, снижая тревогу и повышая ориентировочно-исследовательскую активность. Так, в тесте «открытое поле» центральную часть установки в большей степени посещали крысы, получавшие исследуемое средство в дозах 100 и 200 мг/кг, а наибольшая вертикальная активность наблюдалась у животных при применении доз — 200 и 300 мг/кг, что в 2,5 раза выше контрольного показателя. Кроме того, в тесте «гипофагия» количество животных, получавших исследуемое средство в диапазоне доз 50-200 мг/кг, принимавших корм, было выше в 1,5, 1,7 и 1,8 раза соответственно относительно контроля, а наибольший объем съеденного корма был у животных при применении средства в дозе 100 мг/кг. Результаты тестирования в Т-образном лабиринте показали, что число правильно выполненных реакций во всех опытных группах было выше, чем в контроле,

с 2-го дня тестирования и к 4-му дню показатель составил 5 (5; 5). Наибольшее количество животных с выработанным условным рефлексом наблюдалось среди получавших комплексное средство в дозе 200 мг/кг — 100%. Таким образом, исследуемое комплексное средство обладает выраженным анксиолитическим и ноотропным действием, понижая чувство тревоги, повышая ориентировочно-двигательную активность и ускоряя процесс запоминания информации у лабораторных животных.

**Ключевые слова:** Wistar, анксиолитический эффект, ноотропный эффект, ЦНС

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) оказывают существенное влияние на структуру головного мозга и приводят к функциональному дефициту, проявляющемуся нарушением когнитивных процессов, памяти, повышенной утомляемостью, тревожностью, депрессией, нарушениями сна и др. [1]. Частыми причинами патологий ЦНС являются инсульты, вирусные и бактериальные инфекции, травмы головного мозга, онкологические заболевания, эпилепсия [1], с каждым годом во всем мире увеличивается число пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера [2]. Для восстановления нарушенных функций ЦНС требуются длительные курсы лечения и реабилитации, которые, в свою очередь, не всегда

обеспечивают полное восстановление организма. Препараты, применяемые для лечения таких патологий, в большинстве своем имеют синтетическую природу и потому имеют высокий риск развития побочных и токсических реакций [3].

Для того чтобы избежать развития негативных реакций, предпочтительно применять в комплексе с базисными препаратами лекарственные средства растительного происхождения, которые способны оказывать полимодальное влияние на организм за счет широкого спектра биологически активных веществ [3,4]. Перспективным растительным средством для профилактики и лечения заболеваний ЦНС является комплексный фитоэкстракт, имеющий в своем составе 7 растений – Scutellaria baicalensis Georgi (Lamiaceae), Leuzea uniflora (L.) Holub (Asteraceae), Phlojodicarpus sibiricus Koso-Pol (Apiaceae), Astragalus mongholicus Bunge (Fabaceae), Urtica dioica L. (Urticaceae), Polygonum aviculare L. (Polygonaceae); Valeriana officinalis L. (Valerianaceae). Все перечисленные растения в течение долгого времени активно применяются в народной и традиционной медицине разных стран, они способны благотворно влиять на все системы органов, включая ЦНС, оказывая седативное, противосудорожное, ноотропное, нейропротективное, антигипоксическое и другие действия [5-8].

**Цель** исследования — изучить воздействие комплексного растительного экстракта, состоящего из S. baicalensis, L. uniflora, P. sibiricus, A. mongholicus, U. dioica, P. aviculare, V. officinalis, на когнитивные процессы и эмоционально-психологическое состояние крыс Wistar в стрессовых ситуациях, вызванных незнакомыми для животных условиями.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 180 крысах-самцах Wistar массой 200–220 г, полученных из ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (г. Ангарск). Крысы содержались согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) и постановлению правительства РФ №855 от 13 июня 2020 г., в стандартных условиях вивария Института общей и экспериментальной биологии, в одной клетке по восемь крыс со свободным доступом к воде и корму. Все экспериментальные работы были проведены в соответствии с правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с биоэтическим комитетом

Института общей и экспериментальной биологии СО РАН — № 5 от 24.01.2024.

Для оценки психоэмоционального состояния животных использовали тесты «открытое поле», «гипофагия», работу когнитивных функций оценивали по формированию условного рефлекса с положительным подкреплением (УРПП) в Т-образном лабиринте. Данные тесты основаны на стрессовом поведении животных в ответ на незнакомые условия [9]. Для каждого теста использовали новых животных.

#### «Открытое поле»

Для проведения эксперимента крыс делили способом рандомизации на девять групп (контрольная и восемь опытных) по 12 особей в каждой. На протяжении двух недель крысам из опытных групп с I по VII вводили изучаемый комплексный препарат в дозировках от 10 до 1000 мг/кг. Крысы из VIII опытной группы получали препарат сравнения — экстракт *G. biloba* (Танакан, ПN011709/01, «Бофур Ипсен Индастри», Франция) в дозе 100 мг/кг. На 14-й день, за полчаса до начала тестирования, животным вводили последнюю дозу препаратов.

Тестирование проводилось в установке размером  $100\times100\times50$  см с дном, поделенным на 25 квадратов, в центральных квадратах находились круглые отверстия диаметром 2 см. Каждую крысу помещали в угол установки и на протяжении трех минут фиксировали следующие параметры: горизонтальная активность (общее число пересеченных периферических и центральных квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние конечности), норковый рефлекс (количество заглядываний в отверстия центральных квадратов), груминг, число актов дефекации. Общую двигательную активность определяли как сумму показателей вертикальной и горизонтальной активности, а также норкового рефлекса [9].

В рамках следующих двух экспериментов крыс случайным образом распределяли на пять групп: контрольная и четыре опытные, по 12 особей в каждой. В течение двух недель крысам из I— III опытных групп вводили изучаемый комплексный экстракт в дозировках от 50 до 200 мг/кг соответственно, а крысам из IV опытной группы — экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг. На четырнадцатый день эксперимента, через полчаса после последнего введения препаратов, проводили тестирование животных в Т-образном лабиринте. Во время теста УРПП введение экстрактов продолжалось на протяжении всех дней эксперимента.

#### «Гипофагия»

Принцип данного теста заключается в снижении потребления корма животным в незнакомой обстановке. После 24-часового голодания каждое животное помещали в угол квадратной установки размером 50×50 см, в центре которой находилась кормушка с пищей. В течение пяти минут регистрировали показатели латентного периода движения, количества животных, принимавших корм, времени начала приема корма и объем съеденного животным корма [10].

#### «Условный рефлекс с положительным подкреплением» (УРПП) После 24-часовой пищевой депривации животных помещали в стартовый отсек Т-образного

лабиринта, в одном из рукавов которого находился корм (положительное подкрепление). В течение четырех дней каждое животное по пять раз подряд помещали в лабиринт и фиксировали полученные результаты: латентный период (время до выхода животного из стартового отсека), время реакции (от выхода из стартового отсека до взятия пищи), количество выполненных реакций (число нахождений подкрепления), количество ошибок (число посещений противоположного рукава лабиринта), число животных со сформировавшимся рефлексом [9].

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программного обеспечения Statistica for Windows 6.0. Для оценки статистических различий применяли

Таблица 1 ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЭКСТРАКТА НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

| Группа<br>животных                                  | Общая дви-<br>гательная<br>активность | Перифе-<br>рические<br>квадраты | Централь-<br>ные<br>квадраты | Вертикаль-<br>ная<br>активность | Нор-<br>ковый<br>рефлекс | Дефе-<br>кации | Груминг           |
|---|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------|-------------------|
| Контроль, <i>n</i> =12                              | 12,5<br>(5,5; 18,5)                   | 8,5<br>(3,5; 11)                | 0<br>(0; 0,5)                | 3,5<br>(2,5; 5)                 | 0 (0; 0)                 | 1<br>(1; 2)    | 2,5<br>(0,5; 4)   |
| Комплекс-<br>ный экстракт,<br>10 мг/кг <i>n</i> =12 | 9 (7,5; 14,5)                         | 7<br>(4,5; 10)                  | 0 (0; 0)                     | 3<br>(2; 4,5)                   | 0 (0; 0)                 | 1<br>(0,5;1,5) | 2,5<br>(0,5; 3,5) |
| Комплекс-<br>ный экстракт,<br>50 мг/кг <i>n</i> =12 | 21<br>(16; 26,5)*                     | 13<br>(11; 16)*                 | 1,5<br>(0; 2,5)*             | 6<br>(4; 7,5)*                  | 0,5<br>(0; 1,5)          | 0<br>(0; 1)*   | 1 (0; 2)          |
| Комплексный экстракт, 100 мг/кг <i>n</i> =12        | 28<br>(18,5; 36)**                    | 17.5<br>(13,5; 20)**            | 3<br>(0,5; 4)**              | 6,5<br>(4,5; 9)**               | 1 (0; 2,5)**             | 0,5<br>(0; 1)* | 0 (0; 1)**        |
| Комплексный экстракт, 200 мг/кг <i>n</i> =12        | 30,5<br>(16; 44,5)**                  | 18<br>(10,5; 25)**              | 2,5<br>(0,5; 4,5)**          | 8,5<br>(3,5; 13,5)**            | 1 (0; 1,5)*              | 0 (0; 1)**     | 0 (0; 1,5)*       |
| Комплексный экстракт, 300 мг/кг <i>n</i> =12        | 31<br>(16; 38,5)**                    | 18<br>(10; 23)**                | 1,5<br>(0,5; 3)**            | 9<br>(14,5;<br>12,5)**          | 0,5<br>(0; 1)*           | 0 (0; 1)       | 0 (0; 1)**        |
| Комплексный экстракт, 500 мг/кг <i>n</i> =12        | 22<br>(15; 29,5)*                     | 16<br>(11; 20)**                | 1 (0; 2)**                   | 5,5<br>(3,5; 6)                 | 0 (0; 1)*                | 0,5<br>(0; 1)  | 0 (0; 1)**        |
| Комплексный экстракт, 1000 мг/кг <i>n</i> =12       | 14<br>(11; 23)                        | 10,5<br>(9; 14,5)               | 0<br>(0; 1,5)                | 4<br>(2; 7)                     | 0 (0; 0)                 | 0,5<br>(0; 1)  | 0,5<br>(0; 1)*    |
| Экстракт<br>G. biloba,<br>100 мг/кг <i>n</i> =12    | 26,5<br>(13,5; 36)**                  | 15<br>(10; 22)**                | 2<br>(0; 3)*                 | 6,5<br>(3,5; 11,5)*             | 1 (0; 1,5)*              | 0,5<br>(0; 1)  | 1 (0; 1)*         |

Примечание. \* — p ≤0,05 по отношению к контролю; \*\* — p ≤0,01 по отношению к контролю

непараметрический критерий Манна — Уитни. Сравнение частоты формирования рефлекса между группами проводилось с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при *p*<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в тесте «открытое поле», свидетельствуют о том, что исследуемый растительный экстракт оказывает стимулирующее воздействие на двигательную и исследовательскую активность лабораторных животных (табл. 1). В частности, введение комплексного фитоэкстракта в дозах 50 и 500 мг/кг приводило к повышению общей двигательной активности в 1,7 и 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ( $p \le 0.05$ ). Применение доз 100, 200 и 300 мг/кг вызывало увеличение общей двигательной активности в 2,2-2,5 раза (p≤0,01) относительно контроля, сопоставимое с эффектом препарата сравнения (в 2,1 раза, *p*≤0,01) **(табл. 1).** Количество пересечений периферических квадратов у животных из III-VI и VIII групп было в среднем в 2,0 раза выше (p≤0,01), чем в контроле. Центральную часть установки посетила лишь ¼ часть животных от всей контрольной группы, и у них отсутствовал норковый рефлекс. Наибольшее количество посещений центральной части лабиринта, а также выраженный норковый рефлекс наблюдались у животных, получавших комплексный экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг (рис. 1). Заходы в центральные квадраты и норковый рефлекс отмечались и при использовании доз 50, 300 и 500 мг/кг, однако эти

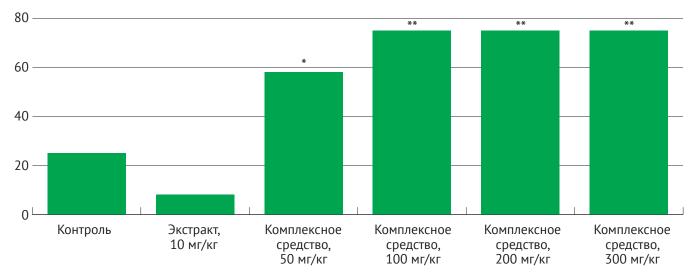
показатели были вдвое ниже, чем у животных из III и IV опытных групп. Введение исследуемого фитоэкстракта в дозах 50, 100 и 500 мг/кг повышало вертикальную активность в среднем в 1,7 раза (p<0,05), а в дозах 200 и 300 мг/кг — в 2,5 раза в сравнении с контрольными значениями.

Исследуемое фитосредство способствовало снижению уровня тревожности и эмоциональности у лабораторных животных: количество актов дефекации и груминга у особей из II–VIII опытных групп было значимо ниже относительно контрольных показателей (p<0,05) (табл. 1).

Фитоэкстракт в дозе 10 мг/кг не оказывал заметного влияния на поведение животных в тесте «открытое поле» (все показатели в І опытной группе соответствовали контрольным значениям). Исследуемый экстракт в дозе 1000 мг/кг проявлял седативный эффект, у животных данной опытной группы ориентировочно-исследовательская активность была на уровне контроля, а показатели тревожности (количество актов дефекации и груминга) были снижены по сравнению с контрольной группой.

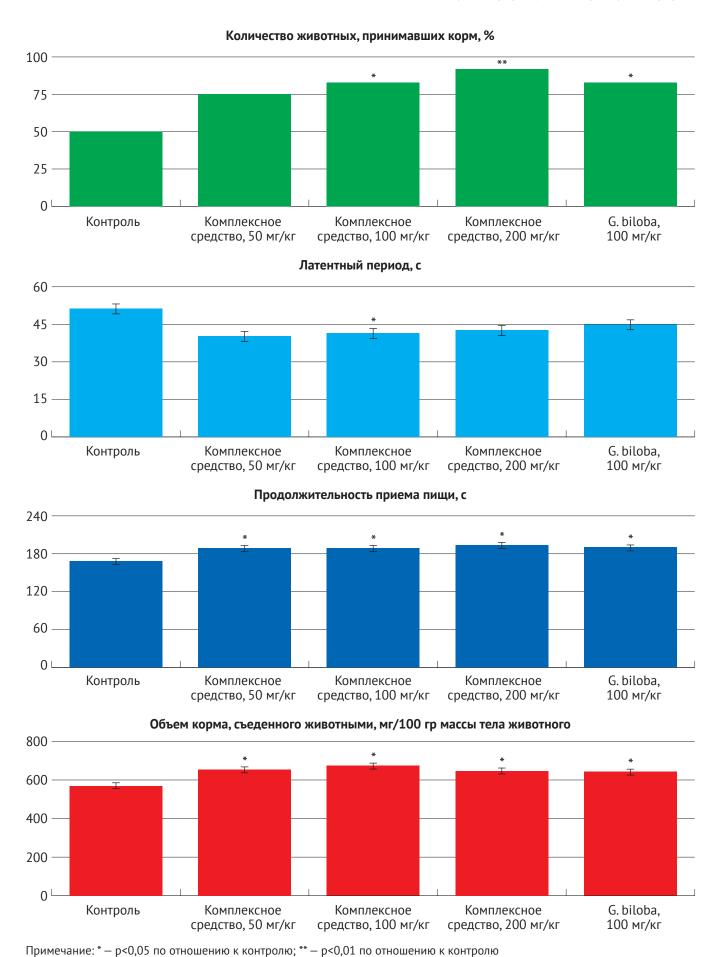
После проведения теста «открытое поле» и сравнения полученных результатов для дальнейших экспериментов были выбраны дозы исследуемого комплексного средства — 50, 100 и 200 мг/кг.

В ходе теста «гипофагия» установлено, что применение комплексного экстракта способствовало ускоренной адаптации лабораторных животных к незнакомым условиям. В опытных группах, которым вводили фитоэкстракт в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, количество особей, принимавших корм, увеличилось в 1,5, 1,7 и 1,8 раза соответственно по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Наиболее заметное сокращение



Примечание. \* – р≤0,05 по отношению к контролю; \*\* – р≤0,01 по отношению к контролю

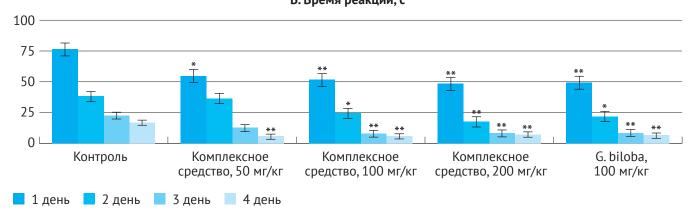
Рис. 1. Количество животных, посещавших центральные квадраты установки для выработки УРПП, %

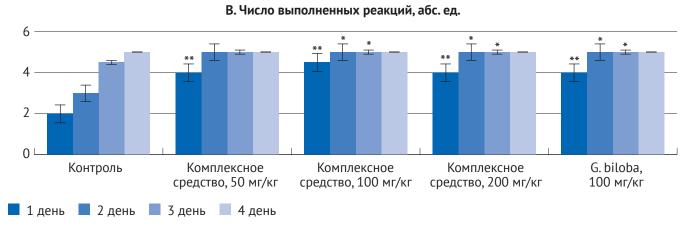


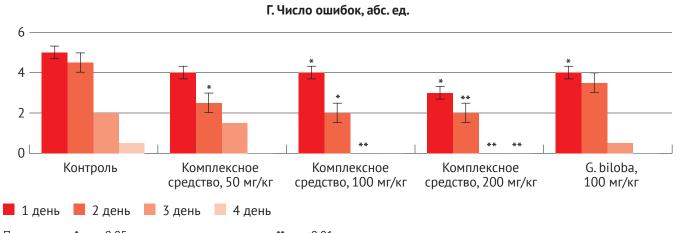
including. p 10,03 to official knowledge, p 10,01 to official knowledge.

Рис. 2. Показатели поведения белых крыс в тесте «гипофагия»

#### А. Латентный период, с 100 75 50 25 0 Комплексное Комплексное Комплексное Контроль G. biloba, средство, 50 мг/кг средство, 100 мг/кг средство, 200 мг/кг 100 мг/кг ■ 1 день ■ 2 день ■ 3 день ■ 4 день Б. Время реакции, с







Примечание: \* — p<0,05 по отношению к контролю; \*\* — p<0,01 по отношению к контролю

Рис. 3. Результаты тестирования животных в Т-образном лабиринте

латентного периода наблюдалось в I опытной группе — на 22% относительно контроля, в II и III группах снижение составило в среднем 18% в сравнении с контрольными значениями. Во всех опытных группах время продолжительности приема пищи животными было примерно одинаковым и в среднем на 13% превышало контрольный показатель. Наибольший объем съеденного корма отмечался у животных, получавших исследуемое средство в дозе 100 мг/кг, — на 18% больше, чем в контрольной группе, а в I и III группах — на 15% и 13% соответственно (рис. 2).

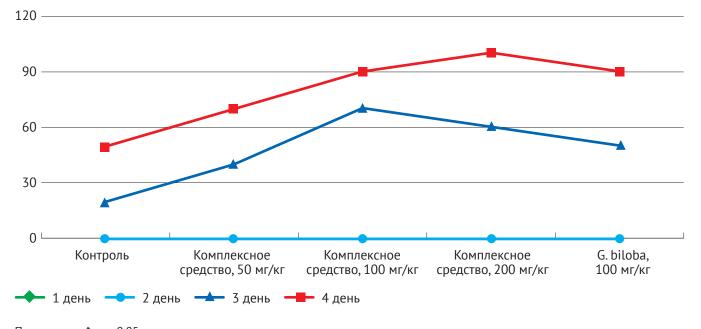
Результаты тестирования в Т-образном лабиринте показали, что у животных, получавших изучаемый фитоэкстракт, латентный период сокращался уже с первого дня эксперимента. На четвертый день тестирования латентный период у животных II и III опытных групп уменьшился на 62% по сравнению с контролем (рис. 3). При использовании экстракта в дозе 50 мг/кг и препарата сравнения данный показатель был ниже на 22% и 28% соответственно относительно контрольного значения. На четвертый день тестирования у животных I и II опытных групп время реакции уменьшалось в 3,0 раза в сравнении с данными контрольных животных.

Снижение латентного периода и времени реакции при введении изучаемого средства свидетельствовало об ускоренной адаптации лабораторных животных к новой среде, увеличению исследовательской активности и пищевого поведения, что способствовало более быстрому

формированию условного рефлекса и повышению количества правильных реакций. Так, на второй день обучения в опытных группах число выполненных реакций у животных было выше, чем в контроле, в среднем в 2,5 раза, а на четвертый день во всех группах данный показатель составил 5 (5; 5) (рис. 3). На четвертый день эксперимента максимальное количество животных (100%) достигло критерия обучения в ІІІ опытной группе, в то время как в контрольной группе условный рефлекс сформировался только у 50% животных (рис. 4). Аналогичный результат наблюдался при использовании изучаемого средства в дозе 100 мг/кг и препарата сравнения — 90%, а в дозе 50 мг/кг данный показатель составил 70%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный экстракт в дозах 50–200 мг/кг снижает у животных тревожность и чувство страха в условиях стрессовой ситуации, вызванной помещением их в незнакомую среду, и тем самым способствует их ускоренной адаптации и выработке условного рефлекса.

Установленный фармакологический эффект обусловлен широким спектром биологически активных веществ, содержащихся в экстрактах, входящих в состав исследуемого комплексного средства. Данные соединения способны оказывать положительное влияние на весь организм и, в частности, на центральную нервную систему. V. officinalis обладает выраженным седативным эффектом [11], S. baicalensis [12,13], P. sibiricus [14], L. uniflora [5,6], A. mongholicus [15,16], U. dioica [17]



Примечание: \* — p<0,05 по отношению к контролю

Рис. 4. Количество животных с выработанным условным рефлексом положительного подкрепления, %

проявляют не только седативный, но также ноотропный и антиамнестический эффекты. Кроме того, L. uniflora и P. aviculare имеют выраженное нейропротективное влияние, так как оказывают антиоксидантное и противоишемическое действия на нервные клетки [5,17]. Перечисленные растения содержат большое количество фенольных соединений, среди которых преобладают флавоноиды и кумарины, обладающие антиоксидантной и противоишемической активностью, стимулируя энергетические процессы и снижая выработку нейротоксичных веществ в ткани головного мозга [6]. L. uniflora за счет экдистероидов усиливает биосинтез ГАМК [19], а также в ее состав и A. mongholicus входят полисахариды, снижающие выработку активных форм кислорода [16].

#### **ВЫВОДЫ**

Исследуемое комплексное средство проявляет анксиолитическое действие, снижая уровень тревожности, стимулируя ориентировочно-исследовательскую активность у животных и увеличивая количество взятий воды в наказуемых условиях, а также стимулирует когнитивные функции, ускоряя выработку условного рефлекса с положительным подкреплением. Наиболее выраженное влияние на ЦНС наблюдалось при применении средства в дозе 200 мг/кг.

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Li S., Nguyen I.P., Urbanczyk K. Common infections diseases of the central nervous system clinical features and imaging characteristics // Quantitative imaging in medicine and surgery. 2020. Vol. 10(12). P. 2227–2259.
- 2. Cacace R., Sleegers K., Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited // Alzheimers Dement. 2016. Vol. 12. P. 733–48. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012
- 3. Amirzargar N., Heidari-Soureshjani S., Yang Q., Abbaszadeh S., Khaksarian, M. Neuroprotective

- effects of medicinal plants in cerebral hypoxia and anoxia: A systematic review // The Natural Products Journal. 2020. Vol. 10(5). P. 550—565. https://doi.org/10.2174/221031550966619 0820103658
- 4. Salm S., Rutz J., van den Akker M., Blaheta R.A., Bachmeier B.E. Current state of research on the clinical benefits of herbal medicines for non-life-threatening ailments // Front. Pharmacology. 2023. Vol. 14. P. 1234701. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1234701
- 5. Markova K.V., Toropova A.A., Razuvaeva Ya.G., Olennikov D.N. (2022). Study of the anti-ischemic effect of Rhaponticum uniflorum and Serratula centauroides dry extracts on a model of bilateral occlusion of the carotid arteries // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Vol. 7(1). P. 28–36. https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.1.4
- Toropova A.A., Razuvaeva Y.G., Olennikov D.N., Markova K.V., Lemza S.V. Protective effects of Leuzea uniflora (Rhaponticum uniflorum) on the brain mitochondrial function in white rats at hypoxia/reoxygenation // Natural Product Research. — 2022. — Vol. 36. — P. 36495287. https://doi.org/10.1080/147 86419.2022.2155646
- 7. Chmiel M., Stompor-Gorący M. Promising role of the Scutellaria baicalensis root hydroxyflavone-baicalein in the prevention and treatment of human diseases // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24(5). P. 4732. http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054732
- 8. Rehman A., Khan I., Rauf A., Rashid U., Siddique A., Mukarram Shah S.M., Akram Z., AlMasoud N., Alomar T.S., Ali Shah Z., Ribaudo G. Antidiabetic Properties of Caffeoylmalic Acid, a Bioactive Natural Compound Isolated from Urtica dioica // Fitoterapia. 2024. Vol. 176. P. 106024. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106024
- 9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М., 2012. 832 с.
- Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Крайнева В.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2017. — №3. — С. 14–19.
- 11. Аскаров И.Р., Обидова Ш.А. Химический состав лекарственного растения Valeriana officinalis и использование в народной медицине // Журнал химии товаров и народной медицины. 2024. №3(4). С. 209–213. https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss4.2024.338
- 12. Afonso A.F., Pereira O.R., Cardoso S.M. Health-promoting effects of thymus phenolicrich extracts:

- Antioxidant, anti-inflammatory and antitumoral properties // Antioxidants. 2020. Vol. 9(9). P. 814. https://doi.org/10.3390/antiox9090814
- 13. Wen Y., Wang Y., Zhao C., Zhao B., Wang J. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24(11). P. 9317. https://doi.org/10.3390/ijms24119317
- 14. Оленников Д.Н., Чирикова Н.К. Количественный анализ келлактона и других кумаринов в Phlojodicarpus sibiricus (Apiaceae) // Химия растительного сырья. 2024. №1. С. 124–131. https://doi.org/10.14258/jcprm.20240112591
- 15. Шишмарева Т.М., Шишмарев В.М., Оленников Д.Н. Химический состав корней Astragalus propinquus (Leguminosae), произрастающего в Бурятии // Химия растительного сырья. — 2022. — №4. — С. 197–208. https://doi.org/ 10.14258/jcprm.20220411443

- 16. Guo Z., Lou Y., Kong M., Luo Q., Liu Z., Wu J.A systematic review of phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics on Astragali radix: Implications for Astragali radix as a personalized medicine // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20(6). P. 1463. https://doi.org/10.3390/ijms20061463.
- 17. Esposito S., Bianco A., Russo R., Di Maro A., Isernia C., Pedone P.V. Therapeutic Perspectives of Molecules from Urtica dioica Extracts for Cancer Treatment // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 2753.
- 18. Dyakova H.A. Investigation of Polygonum Aviculare mineral complex // Traditional Medicine. 2023. Vol. 2(72). P. 23–28. https://doi.org/10.54296/18186173\_2023\_2\_23.
- 19. Kholodova Iu.D., Tugai V.A., Zimina V.P. Effect of vitamin D3 and 20-hydroxyecdysone on the content of ATP, creatine phosphate, carnosine and Ca2+ in skeletal muscles // Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal. 1997. Vol. 69. P. 3–9.

## STUDY OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF A COMPLEX HERBAL MEDICINE IN AN EXPERIMENT ON LABORATORY ANIMALS

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

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

The effect of a complex plant extract (Scutellaria baicalensis, Leuzea uniflora, Phlojodicarpus sibiricus, Astragalus mongholicus, Urtica dioica, Polygonum aviculare, Valeriana officinalis) on the cognitive functions and psychoemotional state of Wistar rats under stressful situations caused by unfamiliar conditions was assessed. Several behavioral tests were used in the study: open field, hypophagy and T-shaped maze. The study found that the complex plant remedy has an anxiolytic effect, reducing anxiety and increasing orientation and exploratory activity. Thus, in the open field test, the central part of the installation was visited to a greater extent by rats receiving the test agent in doses of 100 and 200 mg/kg, and the highest vertical activity was observed in animals when using doses of 200 and 300 mg/kg, which is 2.5 times higher than the control indicator. In addition, in the hypophagia test, the number of animals receiving the test agent in the dose range of 50-200 mg/kg who ate food was 1.5, 1.7 and 1.8 times higher, respectively, relative to the control, and the largest volume of food eaten was in animals using the agent at a dose of 100 mg/kg. The results of testing in the T-maze showed that the number of correctly performed reactions in all experimental groups was higher than in the control, from the 2nd day of testing and by the 4th day the indicator was 5 (5; 5). The largest number of animals with a developed conditioned reflex was observed among those receiving the complex agent at a dose of 200 mg/kg - 100%. Thus, the studied complex agent has a pronounced anxiolytic and nootropic effect, reducing the feeling of anxiety in animals, increasing orientation-motor activity and accelerating the process of memorizing information in laboratory animals.

**Keywords:** Wistar, anxiolytic effect, nootropic effect, CNS

УДК 616.314.17-008.1:616.044 https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.75.95.010

## АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЫНКА СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

**Д.В. Веселова,** канд. фарм. наук, доцент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

veselovadv@ksma.ru

**В.В. Малявина,** канд. фарм. наук, доцент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар malyavinavv@gmail.com

**М.В. Гордиенко,** ассистент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар qodienko.mariya.97@mail.ru

**E.C. Запорожская-Абрамова,** канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар dr.katerina abramova@mail.ru

В статье представлены результаты исследований, посвященных актуальной глобальной проблеме — заболеваниям пародонта. Целью данной работы являлось проведение комплексного анализа рынка средств для профилактики и лечения гингивита и других заболеваний пародонта, включая оценку обеспеченности лекарственными и профилактическими препаратами на отечественном рынке. В качестве объектов исследования выступала вся совокупность средств профилактики и лечения заболеваний пародонта, представленных на российском рынке в виде лекарственных препаратов (ЛП), медицинских изделий (МИ), парфюмерно-косметических продуктов (ПКП) и биологически активных добавок (БАД). В рамках исследования был проведен контент-анализ официальных источников информации и ресурсов Минздрава России, Росздравнадзора, Роспотребнадзора и портала общих информационных ресурсов ЕврАзЭС, на основании которых была сформирована выборка данных о средствах лечения и профилактики гингивита и пародонтита, доступных на российском рынке. По результатам анализа структурированных данных установлено, что российский рынок обладает широким ассортиментом средств для профилактики и лечения заболеваний пародонта. Значительная часть этих средств, включая ЛП, МИ, ПКП, производится отечественными предприятиями. Ассортимент представленных средств в полной мере охватывает все этапы терапевтического лечения, поддерживающей терапии и профилакти-

ческих мероприятий, предусмотренных клиническими рекомендациями. При установленном уровне удовлетворительной обеспеченности средствами профилактики и лечения заболеваний пародонта тем не менее было выявлено отсутствие на фармацевтическом рынке России пролонгированных форм антимикробных препаратов и антисептических средств с контролируемым высвобождением действующих веществ для над- и поддесневого введения. Проведенный анализ выявил также недостаточную представленность на российском рынке наиболее перспективных, согласно экспертным оценкам, комбинированных препаратов полифункционального действия с модифицированным высвобождением ФАВ, предназначенных для местного применения в пародонтологии.

**Ключевые слова:** гингивит, пародонтит, лекарственные препараты для лечения заболеваний пародонта, средства профилактики заболеваний пародонта

Стоматологические заболевания представляют собой одну из ключевых проблем глобального здравоохранения, оказывая значительное влияние на качество жизни и общее состояние здоровья населения. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 3,7 миллиарда человек во всем мире сталкиваются с различными заболеваниями полости рта, причем более 1 миллиарда из них страдают от тяжелых

форм заболеваний пародонта [1,2]. Это составляет порядка 12,5% от общей численности населения планеты.

С учетом масштабности проблемы стоматологических заболеваний в рамках комплексного подхода к ее решению на международном уровне в 2021 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, посвященную вопросам гигиены полости рта. В 2022 году ВОЗ утвердила Глобальную стратегию по охране здоровья полости рта на период 2023–2030 годов. На всемирном совещании в Бангкоке в 2024 году была принята декларация под названием «Нет здоровья без здоровья полости рта» [1,2].

Результаты эпидемиологических стоматологических исследований населения Российской Федерации также свидетельствуют о высокой распространенности воспалительных заболеваний пародонта среди всех возрастных категорий. Эти данные коррелируют с мировыми статистическими тенденциями. Воспалительные заболевания пародонта занимают четвертое место среди причин обращения в стоматологические учреждения (клиники). Около 90% пациентов, обращающихся за стоматологической помощью, нуждаются в пародонтологическом лечении. Из них у 52% наблюдается воспаление в начальной стадии, у 24% — средней степени тяжести, а у 14% — тяжелой степени [3–6].

Такой высокий уровень заболеваемости обусловлен тем, что стоматологические патологии, включая гингивит, при отсутствии своевременной терапии могут прогрессировать до пародонтита. В свою очередь, пародонтит в условиях отсутствия своевременного и адекватного терапевтического вмешательства может привести к серьезным последствиям вплоть до потери зубов. Более того, среди всех известных заболеваний человека именно тяжелые формы пародонтита являются одной из ведущих причин резкого снижения качества жизни человека в любом возрасте, являясь, таким образом, не только медицинской, но и социальной проблемой [3–7].

Хронические формы воспалительных заболеваний пародонта подразумевают длительную многоступенчатую терапию, в связи с чем, помимо основного лечения, как в европейских клинических рекомендациях, так и в проектах отечественных клинических рекомендаций делается особый акцент на превентивных мерах, направленных на повышение эффективности гигиены полости рта и на последующий поддерживающий уход [3–6,8–12]. Соответственно, на всех этапах терапии наря-

ду с лекарственными препаратами (ЛП) предполагается применение профилактических средств, ряд из которых в настоящий момент представлены на российском рынке в виде медицинских изделий (МИ), косметических средств (ПКП), а также биологически активных добавок (БАД).

**Целью** данной работы является анализ и оценка рынка фармацевтических средств для профилактики и лечения заболеваний пародонта.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование ассортимента ЛП и средств профилактики заболеваний пародонта проводилось с использованием официальных баз данных и ресурсов Минздрава России, Росздравнадзора, Роспотребнадзора и портала общих информационных ресурсов и открытых данных Евразийского экономического союза (ЕврАзЭС) [13–17].

Анализ ЛП, разрешенных к медицинскому применению, осуществлялся на основании данных Единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕврАзЭС и Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации [13,14].

Для получения данных о МИ, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний пародонта, был осуществлен анализ информации, содержащейся в Государственном реестре МИ и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление МИ, который ведется Росздравнадзором [15].

Для сбора информации о ПКП и БАД были использованы данные Единого реестра свидетельств о государственной регистрации ЕврАзЭС, а в части ПКП, не подлежащей регистрации, — данные Единого реестра выданных сертификатов соответствия и зарегистрированных деклараций о соответствии ЕврАзЭС [16,17].

Дополнительно для проведения анализа применения ПКП и БАД в целях профилактики заболеваний пародонта были задействованы справочно-информационные системы Видаль и РЛС. В частности, была проанализирована информация, содержащаяся по нозологическому указателю МКБ-10 в разделе «КО5 Гингивит и болезни пародонта» [18,19].

В исследовании применялись методы контент-анализа, группировки данных и структурно-логического анализа. Обработка статистической информации проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2019,

а также аналитических инструментов, предоставляемых платформами «Яндекс» и Google.

Анализ наличия и ассортимента лекарственных препаратов и средств для профилактики заболеваний пародонта на российском рынке проводился на предмет оценки обеспеченности схем пародонтологического лечения, приведенных в клинических рекомендациях [3–6].

Важно отметить, что отечественные клинические рекомендации по острым формам гингивита (включая острый катаральный и гиперпластический гингивит), а также по острым и хроническим формам пародонтита находятся на стадии проектного рассмотрения и были направлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации для проведения экспертной оценки [20].

Качественный анализ структуры ассортимента средств профилактики и лечения заболеваний пародонта проводился с применением метода экспертных оценок в формате фокус-группы.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного контент-анализа установлено, что в структуре средств профилактики и лечения гингивита и пародонтита, представленных на российском рынке, наблюдается значительное преобладание лекарственных средств (ЛС) по абсолютному числу позиций (SKU, или товарных единиц под торговыми наименованиями), доля которых составляет 86,8%. Косметические продукты по уходу за полостью рта занимают 10,5% ассортимента. Доли МИ и БАД составляют 2,3% и 0,4% соответственно.

Для проведения анализа структуры ЛП, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний пародонта, включая гингивит и пародонтит, была осуществлена их систематизация в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией (ATX). В табл. 1 представлена структура ЛП по ATX-группам 4-го уровня (тера-

Таблица 1

## СТРУКТУРА АССОРТИМЕНТА ЛП, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА, ПО АТХ-КЛАССИФИКАЦИИ

| Код<br>ATX | Наименование<br>подгруппы   | Доля,<br>% | МНН   |
|------------|---|------------|---|
| J01F       | Макролиды, линкозами-<br>ды и стрептограмины                        | 14,2       | Азитромицин; Джозамицин; Кларитромицин; Клиндамицин; Линкомицин; Мидекамицин; Рокситромицин; Спирамицин; Эритромицин  |
| M01A       | Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты | 8,1        | Кетопрофен; Нимесулид   |
| D08A       | Антисептики и дезинфицирующие средства                              | 7,5        | Нитрофурал; Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний; Диоксометилтетрагидропиримидин + Облепиховое масло + Сульфаэтидол; Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат; Хлоргексидин; Шалфея лекарственного листьев экстракт   |
| R02AA      | Антисептические пре-<br>параты                                      | 7,4        | Аллантоин + Повидон-йод; Амбазон; Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт + Левоментол; Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт; Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт; Амилметакрезол + Дихлорбензиловый спирт + Аскорбиновая кислота; Бензидамин + Хлоргексидин; Бензидамин + Цетилпиридиния хлорид; Бензокаин + Бензалкония хлорид + Тиротрицин; Бензокаин + Тиротрицин; Бензокаин + Хлоргексидин; Бензоксония хлорид + Лидокаин; Гексэтидин; Грамицидин С + Оксибупрокаин + Цетилпиридиния хлорид; Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид; Йод; Лидокаин + Цетилпиридиния хлорид; Лизоцим + Пиридоксин; Лизоцим + Деквалиния хлорид; Лизоцим + Биклотимол + Эноксолон; Флурбипрофен + Цетилпиридиния хлорид; Хлоргексидин + Тетракаин; Хлоргексидин + Тетракаин + Аскорбиновая кислота; Эвкалипта прутовидного листья |
| A11        | Витамины  | 6,3        | Аскорбиновая кислота; Аскорбиновая кислота + Декстроза; Аскорбиновая кислота + Натрия аскорбат; Колекальциферол.  |

#### Продолжение таблицы 1

| Код<br>ATX | Наименование<br>подгруппы  | Доля,<br>% | МНН  |
|------------|--|------------|--|
| A01AD      | Другие препараты<br>для лечения заболева-<br>ний полости рта                           | 6,1        | Бензидамин; Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум + Облепиховое масло; Глицерол + прополис; Диклофенак; Кетопрофен; Лидокаин + Цетилпиридиния хлорид; Лидокаин + Ромашки аптечной цветков экстракт; Прополис; Стандартизированный депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят + Полидоканол 600; Холина салицилат + Цеталкония хлорид; Цветки ромашки аптечной + Кора дуба + Листья шалфея лекарственного + Трава арники + Корневища аира болотного + Листья мяты перечной + Трава тимьяна обыкновенного + Бензокаин; Корневища аира болотного + Трава арники + Кора дуба + Листья мяты перечной + Цветки ромашки аптечной + Трава тимьяна обыкновенного + Листья шалфея лекарственного; Корневища аира болотного + Трава арники + Кора дуба + Листья мяты перечной + Цветки ромашки аптечной + Трава тимьяна обыкновенного + Листья шалфея лекарственного + Зверобоя трава; Тимьян; Трава подорожника ланцетолистного |
| J01C       | Бета-лактамные анти-<br>бактериальные препа-<br>раты: пенициллины                      | 5,8        | Амоксициллин; Амоксициллин + Клавулановая кислота; Амоксициллин + Сульбактам   |
| A01AB      | Противомикробные препараты и анти-септики для местного лечения заболеваний полости рта | 4,2        | Календулы лекарственной цветки + Ромашки аптечной цветки + Тысячелистника обыкновенного трава; Анетол + 2,4-дихлорбензиловый спирт + Ментол рацемический + Масло мяты перечной; Биклотимол; Гексэтидин; Ромашки цветки + Гвайазулен; Тимолол + Фенилсалицилат + Эвгенол + Масло гвоздичное + Масло шалфея мускатного + Масло мяты + Натрия фторид; Хлоргексидин + Метронидазол   |
| V03AX      | Прочие лечебные сред-<br>ства  | 3,8        | Бактериофаг бактерий Стафилококка + Стрептококка + Протея + Синегнойной палочки + Клебсиеллы пневмонии + Кишечной палочки; Диметилоксобутилфосфонилдиметилат; Облепихи крушиновидной плодов масло; Прополис; Стерильный очищенный фильтрат фаголизата Klebsiella pneumonia; Календулы цветки   |
| J01X       | Другие антибактериаль-<br>ные препараты  | 3,6        | Метронидазол; Фуразидин; Эвкалипта листьев масло; Эвкалипта прутовидного листьев настойка  |
| D06        | Антибиотики и химиотерапевтические средства для дерматологического применения          | 2,9        | Пихты сибирской терпены; Прополис; Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат; Фуразидин; Эвкалипта листьев экстракт; Эвкалипта прутовидного листьев настойка; Эвкалипта прутовидного листьев экстракт   |
| J01A       | Тетрациклины   | 1,8        | Доксициклин; Тетрациклин   |
| A12AX      | Препараты кальция в комбинации с витамином D и (или) другими препаратами               | 1,4        | Кальция карбонат + Колекальциферол   |
| D11A       | Другие дерматологиче-<br>ские препараты  | 1,2        | Облепихи крушиновидной плодов масло; Эвкалипта листьев экстракт; Тыквы семян масло   |
| L03        | Иммуностимуляторы  | 0,9        | Азоксимера бромид; Алоэ древовидного листьев экстракт +<br>Аскорбиновая кислота; Альфа-глутамил-триптофан + Аскор-<br>биновая кислота + Бендазол; Аминодигидрофталазиндион на-<br>трия; Дезоксирибонуклеат натрия; Лизатов бактерий смесь<br>(L.johnsonii + L.helveticus + L.delbrueckii ss lactis + L.fermentum<br>+ S.pyogenes groupe A + E.faecium + E.faecalis + S.gordonii +<br>S.aureus + K.pneumoniae ss pneumoniae + C.pseudodiphtheriticum +<br>F.nucleatum ss fusiforme + C.albicans); Меглюмина акридонацетат   |

| Код<br>ATX | Наименование<br>подгруппы   | Доля,<br>% | МНН  |
|------------|---|------------|--|
| B05CB      | Солевые растворы  | 0,8        | Натрия гидрокарбонат   |
| J01M       | Антибактериальные препараты, производиные хинолона                                  | 0,7        | Пефлоксацин; Ципрофлоксацин  |
| V30        | Другие лечебные сред-<br>ства (по ряду препара-<br>тов в ГРЛС код не при-<br>своен) | 0,6        | Шалфея лекарственного листьев экстракт + Шалфея лекарственного травы масло; Эвкалипта прутовидного листьев настойка; Гранулы гомеопатические Delphinium staphisagria C3 + Kreosotum C6 + Mercurius solubilis (ртуть растворимая по Ганнеману) C12 + Plantago major C3; Калины плоды; Тимьяна ползучего трава |
| R02AX      | Прочие препараты<br>для лечения заболева-<br>ний горла                              | 0,4        | Бензидамин + Цетилпиридиния хлорид; Бензилдиметил-миристои-<br>ламино-пропиламмоний + Флурбипрофен   |
| D03        | Препараты для лечения ран и язв   | 0,4        | Каланхоэ сок; Рибонуклеаза; Трипсин  |
| A07BC      | Адсорбирующие кишеч-<br>ные препараты другие  | 0,4        | Лигнин гидролизный   |
| A13A       | Общетонизирующие<br>средства  | 0,4        | Корни аралии маньчжурской  |
| N01B       | Местные анестетики  | 0,3        | Лидокаин + Цетилпиридиния хлорид; Лидокаин + Хлоргексидин  |
| J01R       | Противомикробные пре-<br>параты в комбинации  | 0,2        | Тинидазол + Ципрофлоксацин   |
| R02AB      | Антибиотики   | 0,2        | Грамицидин С   |
| A07FA      | Противодиарейные<br>микроорганизмы  | 0,2        | Лактобактерии ацидофильные   |
| J01D       | Другие бета-лактамные антибактериальные препараты                                   | 0,1        | Цефподоксим  |
| P01AB      | Производные нитроми-<br>дазола  | 0,1        | Метронидазол   |
| S02DA      | Анальгетики и анесте-<br>тики   | 0,1        | Холина салицилат   |
| B06AA      | Ферментные препараты  | 0,1        | Химотрипсин  |

певтическо-химическая группа) с учетом их доли в процентах, упорядоченной по убыванию.

На последующих этапах исследования был проведен дополнительный анализ для определения принадлежности лекарственных средств с учетом страны-производителя. Фармацевтический анализ ассортимента лекарственных средств исследуемых АТХ-групп включал изучение комбинаций фармакологически активных веществ (моно- и комбинированные препараты), а также анализ лекарственных форм, в том числе по пути введения и типу высвобождения.

В соответствии с клиническими рекомендациями медикаментозная терапия комплексного пародонтологического лечения направлена на устранение ключевого патогенетического звена — дисбиотической биопленки. Антибиотики и антибактериальные средства включены в проекты клинических рекомендаций «Острый пародонтит» и «Хронический пародонтит» в качестве препаратов первой линии. Антисептические средства с целью снижения уровня агрессивного действия микроорганизмов зубной бляшки рекомендованы на всех этапах лечения гингивита и пародонтита,

включая поддерживающую терапию, а также в качестве средств профилактики.

В этой связи объективно обоснованным представляется выявленное по результатам анализа структуры ЛП, представленных на фармацевтическом рынке России, преобладание антимикробных препаратов и антисептических средств, применяемых при лечении заболеваний пародонта (табл. 1). Антимикробные препараты и антисептики, предназначенные для лечения стоматита, гингивита и пародонтита, преимущественно относятся к группе A01AB «Противомикробные препараты и антисептики для местного применения в стоматологии» подкласса A01 «Стоматологические препараты». Однако препараты для терапии инфекций полости рта также представлены в группе RO2, а антибиотики и антисептики для наружного применения включены в подклассы D06 и 08 соответственно. Эти группы представлены в клинических рекомендациях по лечению острого и гиперпластического гингивита.

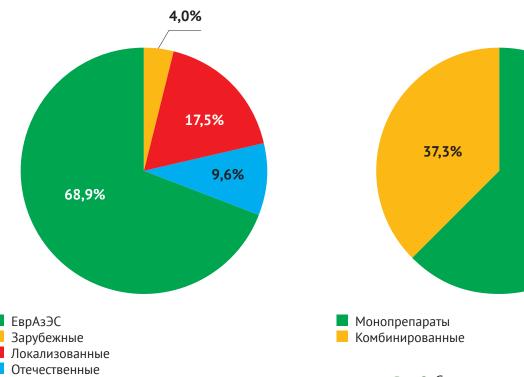
В контексте консервативного лечения пародонтита, клинические рекомендации предусматривают использование системной терапии антибиотиками и антибактериальными средствами, представленными в классе J.

На основании проведенного анализа был определен совокупный удельный вес антимикробных

препаратов и антисептических средств, который составляет 48,9% (табл. 1). Лидирующие позиции в структуре зарегистрированных препаратов занимают следующие группы: J01F «Макролиды, линкозамиды и стрептограмины» — 14,2% от общего числа зарегистрированных препаратов; D08A «Антисептики и дезинфицирующие средства» — 7,5%; R02AA «Антисептические препараты» — 7,4%; J01C «Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины» — 5,8%; A01AB «Противомикробные препараты и антисептики для местного лечения заболеваний полости рта» — 4,2%; J01X «Другие антибактериальные препараты» — 3,6%; D06 «Антибиотики и химиотерапевтические средства для дерматологического применения» — 2,9%.

Установлено, что антисептические средства включают 34 МНН, которые представлены 177 торговыми наименованиями (табл. 1). Препараты данной группы преимущественно производятся на территории России (68,9%), в то время как зарубежные производители занимают 17,5%, локализованные — 9,6%, а производители стран Евразийского экономического союза (ЕврАзЭС) — 4,0% (рис. 1). Соотношение комбинированных препаратов к монопрепаратам составляет 37,3% и 62,7% соответственно (рис. 2).

Антисептические средства зарегистрированы преимущественно в следующих лекарственных



**Рис. 1.** Структура ассортимента антисептических средств, применяемых для лечения заболеваний пародонта, по странам-производителям, %

**Рис. 2.** Структура ассортимента антисептических средств, применяемых для лечения заболеваний пародонта, по содержанию действующих веществ, %

62.7%

формах (ЛФ): растворы для местного и наружного применения и ингаляции (33,0%) и таблетки для местного применения (32%) (рис. 3). Значительную долю также занимают спреи, настойки и экстракты (10%, 9%, 8% соответственно). Необходимо отметить, что формы выпуска антисептиков, которые представляют собой комбинированные препараты, содержащие в том числе антибиотики и химиотерапевтические средства, были рассмотрены в контексте антимикробных лекарственных препаратов.

Как следует из представленных в **табл. 1** сведений, сегмент антимикробных препаратов занимает 31% от общего объема рынка и включает 33 МНН, которым соответствуют 307 зарегистрированных торговых наименований. Большинство препаратов данной категории являются монопрепаратами, что составляет 84,7% от общего количества (рис. 4).

Отечественные производители обеспечивают 61,6% объема данной группы лекарственных препаратов, зарубежные производители — 27%, локализованное производство составляет 7,5%, а производство стран EspAs C = 3,9% от общего объема (рис. 5).

Антибиотики преимущественно зарегистрированы в форме таблеток для перорального применения, на которые приходится 59,3% от обще-

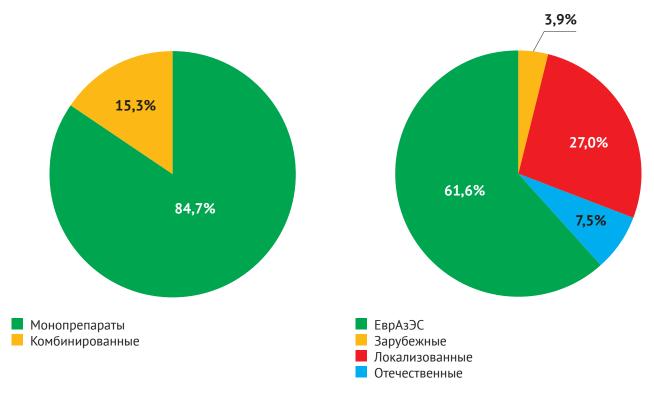
го числа зарегистрированных лекарственных форм (рис. 6). Значительную долю в структуре антибактериальных и химиотерапевтических препаратов занимают такие лекарственные формы, как капсулы (17,6%) и настойки (5,9%), а также гели (2,9%) и растворы для перорального, местного и наружного применения (2,6%) (рис. 6).

В рамках проведенного анализа не были рассмотрены инъекционные формы антимикробных лекарственных препаратов. В редких случаях при наличии тяжелой клинической картины может быть рекомендовано парентеральное введение системных антибактериальных средств. Однако данная информация не была включена в клинические рекомендации. Также не были учтены методы инфильтрационного введения антибиотиков (например, линкомицина), описанные в некоторых пособиях и методических рекомендациях по стоматологии. Это обусловлено тем, что указанные способы не отражены в проектах клинических рекомендаций и инструкциях по применению ЛП.

Системные антибактериальные препараты, которые, согласно результатам анализа, широко представлены на российском рынке, обуславливают статистически значимое повышение эффективности лечения заболеваний пародонта. Среди различных схем системной антимикробной терапии наиболее выраженное влияние на клинические

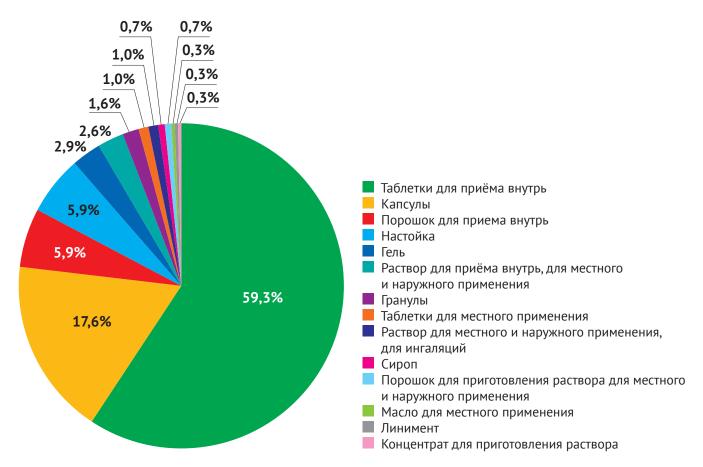


**Рис. 3.** Структура ассортимента антисептических средств, применяемых для лечения заболеваний пародонта, по лекарственным формам, %



**Рис. 4.** Структура ассортимента антимикробных препаратов, применяемых для лечения заболеваний пародонта, по содержанию действующих веществ, %

**Рис. 5.** Структура ассортимента антимикробных препаратов, применяемых для лечения заболеваний пародонта по странам-производителям, %



**Рис. 6.** Структура ассортимента группы антимикробных препаратов, применяемых для лечения заболеваний пародонта, по лекарственным формам, %

показатели оказывает комбинация метронидазола и амоксициллина. Однако применение данных препаратов сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов. Системная антибиотикотерапия оказывает долгосрочное воздействие на микробиом кишечника, включая увеличение числа генов, ассоциированных с устойчивостью к антибактериальным препаратам [21].

В данном контексте особый интерес, по оценкам специалистов, полученным в ходе обсуждения в рамках экспертной фокус-группы, представляет использование специфических пролонгированных форм антибактериальных препаратов и антисептических средств в качестве дополнения к инструментальному лечению пародонтита, обеспечивающих контролируемое высвобождение активных ингредиентов и в течение длительного времени (от 7 до 28 дней) гарантирующих высокий уровень антимикробного контроля с целенаправленной доставкой непосредственно в место колонизации патогенных бактерий (Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum/ periodonticum, Actinobacillus actinomycetemcomitans). В числе таких препаратов представлены, например, Arestin, Atridox и Ligosan и др., применяемые и рекомендованные в международной практике [9,21].

Однако в настоящий момент на российском фармацевтическом рынке отсутствуют аналоги данных препаратов как по составу и механизму пролонгации действия, так и по способу доставки в пародонтальный карман.

Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении антисептических средств. Хлоргексидин с пролонгированным высвобождением при местном применении в качестве дополнения к поддесневой инструментальной обработке у пациентов с пародонтитом может рассматриваться в качестве наиболее предпочтительного варианта [8,21]. В отечественной практике не обнаружены аналоги таких препаратов, как Periochip, Chlosite и др.

Представляется интересным установленное в ходе анализа (табл. 1) значительное представительство лекарственного растительного сырья (ЛРС) и сборов в категории антимикробных и антисептических препаратов. Учитывая, что в проектах клинических рекомендаций по лечению гингивита и пародонтита содержится лишь упоминание о применении средств, содержащих эфирные масла и (или) экстракты лекарственных растений, в профилактических и поддерживающих терапевтических целях, без дополнительной детализации

по видам и действующим веществам. В связи с этим ЛРС и лекарственные препараты растительного происхождения (ЛПРП) не были включены в данный анализ и подлежат отдельному рассмотрению в рамках последующих исследований.

Ассортимент нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), предназначенных для лечения гингивита и пародонтита, в значительной степени определяется клиническими рекомендациями. В соответствии с этими рекомендациями противовоспалительная терапия предполагает использование двух активных фармацевтических ингредиентов: нимесулида и кетопрофена. В этой связи выборка данной группы ЛП была ограничена вышеупомянутыми двумя действующими веществами.

Представленные в **табл. 1** НПВП относятся к ATX-группе M01A — «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты». Их доля составляет 8,1%. Согласно данным ГРЛС, двум МНН соответствуют 80 торговых наименований.

Значительный объем препаратов данной группы производится на территории Российской Федерации (58,8%). На долю зарубежных производителей приходится 23,8%, локализованных — 13,8%, а на производителей из стран ЕврАзЭС — 3,8%.

Лекарственные формы зарегистрированных ЛП представлены суспензиями, таблетками, капсулами и гранулами для приготовления растворов для приема внутрь.

В рамках отечественных клинических рекомендаций предусмотрены указания на использование витаминов в комплексной терапии гингивита и пародонтита, в частности, витамина С [3–6]. Аналогичные рекомендации относительно витаминов С и D содержатся в европейских клинических руководствах [8,9]. В данном контексте на основании ограниченной выборки в соответствии с клиническими рекомендациями были рассмотрены только витамины С и D, исключая их комбинации с другими активными компонентами.

Препараты, относящиеся к группе А11 «Витамины» по АТХ-классификации, представлены 62 торговыми наименованиями и составляют 6,3% исследуемого рынка. Доля отечественных производителей составляет 69,4%, зарубежных производителей — 22,6%, производителей из стран ЕврАзЭС — 6,5%, а локализованных производителей — 1,6%.

Витамины доступны в следующих лекарственных формах: капли для приема внутрь, порошки для приема внутрь и для приготовления раствора

для приема внутрь, драже, капсулы и таблетки для приема внутрь.

В **табл.** 1 представлены также препараты, нормализующие микробиоту (пробиотики), приведенные в клинических рекомендациях. Данная группа в структуре ассортимента ЛП занимает незначительную долю (0,2%), соответствующую уровню убедительности как отечественных, так и европейских рекомендаций, а также достоверности доказательств.

В результате проведенного анализа МИ установлено, что на текущий момент в Государственный реестр МИ включено 26 наименований стоматологических средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний

пародонта. Большинство из них (76,9%) произведено отечественными предприятиями, в то время как доля импортных изделий составляет 23,1%.

Краткая характеристика данных МИ с учетом их номенклатурной классификации представлена в табл. 2. Анализ показал, что МИ в основном представлены в форме гелей и аэрозолей (23,1%). Ведущие позиции в структуре ассортимента занимают такие виды, как пасты (15,4%), а также пластины и пленки, доля которых составляет по 11,5% от общего объема.

Согласно экспертному мнению, полученному в ходе работы фокус-группы, в состав которой входили высококвалифицированные специалисты, представители стоматологических клиник

Таблица 2 ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИНГИВИТА И ПАРОДОНТИТА, ПО ВИДУ И СОСТАВУ

| Вид МИ   | Состав   | Торговое<br>наименование                               | Форма<br>выпуска |
|--|--|--|------------------|
| Материал для за-<br>щиты слизистой             | Вода морская + Экстракт алоэ вера + Экстракт ромашки римской   | Аквалор горло  | Аэрозоль         |
| оболочки ротоглот-                             | Вода морская   | Натума Аквафлю<br>горло                                |                  |
|  | Вода морская   | ЛинАква форте<br>для рта и горла                       |                  |
| Материал<br>для обработки ран<br>полости рта   | Экстракт прополиса + Вода + Пропиленгли-<br>коль + Карбомер + ПЭГ-40 гидрогенизиро-<br>ванное касторовое масло + Триэтаноламин<br>+ Динатрия эдетат + Натрия сахаринат +<br>Метилпарабен | Защитный стома-<br>тологический гель<br>«Асепта»       | Гель             |
|  | Центимониум бромид + Хлорид алюминия;<br>Хлоргексидина биглюконат;<br>Бета-каротин + Витамин Е + Витамин С   | БелСол   | Раствор          |
|  | Натрия дигидрофосфат + Натрия гидрофосфат + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Вода  | Капосол  |                  |
|  | Йод  | Белаиод  | Паста            |
|  | Пероксид водорода; Гидроксиапатит + Трикальцийфосфат + Хлористый калий + Фторид натрия   | Диплен — Дента ПФ,<br>Диплен; Диплен ГАМ;<br>Диплен КФ | Пленка           |
| Повязка раневая гидрогелевая                   | Коллаген + Димексид + Аллантоин + Эмок-<br>сипин   | Коллагеновый гидро-<br>гель «Эмалан»                   | Гель             |
| Повязка с биохи-<br>мическим воздей-<br>ствием | Коллаген + Димексид + Аллантоин + Эмок-<br>сипин   | Коллагеновый ги-<br>дрогель «Эмалан<br>medical»        |                  |

### Окончание таблицы 2

| Вид МИ  | Состав  | Торговое<br>наименование   | Форма<br>выпуска                           |
|---|---|--|--|
| Материал паро-<br>донтологический<br>для регенерации<br>поверхности корня       | Гиалуронат натрия + Хлоргексидин + Три-<br>лон Б + Вода дистиллированная + Хлорбен-<br>зиловый спирт  |  |  |
| Средство гемоста-<br>тическое на основе<br>коллагена, не анти-<br>бактериальное | Коллаген + Маклея + Шалфей + Шиповник<br>+ Ромашка; Коллаген + Дигестаза + Ромаш-<br>ка + Арника + Валерина + Мята;<br>Коллаген + Алоэ + Зверобой + Подорожник  |  | Колла-<br>геновые<br>пластины<br>для десен |
| Средство паро-<br>донтологическое<br>клиническое                                | Гиалуронат натрия + Хлоргексидин + Трилон Б + Вода дистиллированная + Хлорбензиловый спирт  | Раствор на осно-<br>ве хлоргексидина<br>и гиалуроната натрия<br>«Гиалудент»  | Раствор                                    |
|   | Бета-каротин + Витамин E + Аскорбиновая кислота + Лецитин + Пчелиный воск   | Витадонт   | Паста                                      |
| Средство паро-<br>донтологическое<br>клиническое                                | Порошок цинксульфатного цемента + Био-<br>совместимый волокнистый наполнитель +<br>Метронидазол   | Парасепт   |  |
|   | Метронидазол + Хлоргексидин + ПЭГ-1500<br>+ ПЭГ-400   | Метрозоль  |  |
|   | Метронидазол + Хлоргексидин   | КП-«Пласт»   | Пластины                                   |
| Повязка для ран полости рта универсальная, животного происхождения              | Зверобой + Шалфей + Тысячелистник +<br>Витаминный комплекс + Глицерофосфат<br>кальция   | аминный комплекс + Глицерофосфат рассасывающиеся                             |  |
| Повязка для ран полости рта универсальная, неживотного происхождения            | Вода + Пропиленгликоль + Ксилит + Хелатный органический германиевый гуаниновый комплекс + Гидроксиэтилцеллюлоза + Альгинат натрия/калия + Полисорбат + Парафиновая жидкость + Метилпарабен + Ароматизатор | Гель стоматоло-<br>гический РОКС<br>ГЕРПЕНОКСтм                              | Гель                                       |
|   | Хлоргексидин + Аминофторид + Природ-<br>ный бетаин  | ФторАсепт  |  |
|   | Линкомицином; Клиндамицин, Гентамицин; Метронидазол; Хлоргексидин; Хлоргексидин + Дексаметазон; Хлоргексидин + Лидокаин; Хлоргексидин + Фторид натрия; Солкосерил   | Пленки полимерные стоматологические самоклеющиеся двухслойные «Диплен-Дента» | Пленки                                     |
|   | Цветки календулы + Трава тысячелистника<br>+ Трава зверобоя + Плоды шиповника +<br>Корни солодки + Плоды свеклы   | Фарингал   | Таблетки<br>для расса-<br>сывания          |

и клинических кафедр Краснодарского края, наибольший практический интерес и перспективы в области медикаментозной терапии заболеваний пародонта на данный момент связаны с разработкой и применением ЛП и средств профилактики, обеспечивающих комплексное антимикробное, антисептическое, противовоспалительное, анальгезирующее и репаративное действие.

В настоящее время фокус смещается с препаратов и средств пролонгированного действия с контролируемым высвобождением на формы с модифицированным высвобождением фармакологически активных веществ (ФАВ) с непосредственной их доставкой в область пораженного участка слизистой оболочки рта. В этом контексте особый интерес представляют МИ, представленные в табл. 2, такие как стоматологические пленки, пластины и другие адгезивные системы (в форме гелей, паст и др.).

Однако, по экспертным оценкам, данные МИ не лишены определенных недостатков. Так, например, это касается входящего в их состав сангвиритрина, длительное применение которого способствует нарушению микробиоценоза полости рта. Кроме того, гидрофобный слой некоторых пленок, в состав которых входят небиодеградируемые полимерные материалы и пластификаторы синтетического происхождения, может оказывать негативное влияние на процессы воздушного и ионного обмена. Это может способствовать развитию анаэробной микрофлоры и рецидиву инфекционного воспалительного процесса в области применения.

В качестве профилактических средств заболеваний пародонта, представленных в виде косметических продуктов, на российском рынке зарегистрировано 119 наименований, по данным Единого реестра свидетельств о государственной регистрации ЕврАзЭС, а в отношении продукции, не подлежащей обязательной регистрации, — по данным Единого реестра сертификатов соответствия и деклараций о соответствии ЕврАзЭС.

Преобладающая часть данной продукции представлена зубными пастами (34,5%) и ополаскивателями для полости рта (32,8%). Из общего количества зарегистрированных средств 51,3% произведено в Российской Федерации, а 48,7% — за рубежом. Ассортимент данной группы продукции полностью удовлетворяет потребности в индивидуальной гигиене полости рта — меры, обязательной с позиции клинических рекомендаций.

БАД, рекомендованные справочниками и энциклопедиями ЛС (рекомендации по вкладке «МКБ-10» или «Нозологический указатель») для использования в комплексной терапии заболеваний пародонта, представлены четырьмя различными формами: таблетками для рассасывания, растворами и порошками для перорального приема. 75% продукции этого вида производится зарубежными компаниями. В состав данных БАД входят комбинации витамина ДЗ с пробиотиками, витаминными комплексами и экстрактами ЛРС.

#### выводы

По результатам проведенных исследований установлено, что российский рынок располагает широким ассортиментом средств для профилактики и лечения заболеваний пародонта. Существенная доля (более 50%) продуктов, представленных в данном сегменте рынка ЛП, МИ, ПКП, производится отечественными предприятиями, исключение составляют БАД.

Показано, что ассортимент средств профилактики и лечения гингивита и пародонтита в достаточной мере охватывает все этапы терапевтического лечения, поддерживающей терапии и профилактических мероприятий, предусмотренных клиническими рекомендациями.

В структуре ассортимента профилактических и терапевтических средств для лечения гингивита и пародонтита, представленных на российском рынке, наблюдается значительное преобладание лекарственных препаратов (86,8%). Среди них наибольший удельный вес занимают антибактериальные препараты и антисептические средства (48,9%), которые и составляют первую линию медикаментозной терапии заболеваний пародонта.

Однако следует отметить, что в результате анализа ассортимента ЛП данной группы выявлено отсутствие на российском фармацевтическом рынке пролонгированных форм антимикробных препаратов и антисептических средств с контролируемым высвобождением действующих веществ для над- и поддесневого введения, оснащенных соответствующим инструментарием доставки непосредственно в пародонтальный карман. Аналоги таких средств представлены в международной практике и обеспечивают эффективное адъювантное пародонтологическое лечение.

В отношении наиболее перспективных средств для лечения и профилактики заболеваний пародонта с пролонгированным действием

и модифицированным (многофазным) высвобождением ФАВ полифункционального потенциирующего действия для местного применения было установлено, что такие средства зарегистрированы исключительно в статусе МИ. Общее количество зарегистрированных МИ составляет 26 наименований, из них порядка 60% приходится на пленки, пластины, адгезивные гели и пасты. Несмотря на всю широту спектра МИ, используемых для лечения и профилактики заболеваний пародонта, ни одно из них не отвечает всем требованиям современной пародонтологии, что диктует необходимость активного поиска новых и совершенствования уже существующих материалов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Охрана здоровья полости рта. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. 2025 URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health (дата обращения: 23.05.2025).
- 2. Глобальная стратегия и план действий по охране здоровья полости рта на 2023–2030 гг. [Global strategy and action plan on oral health 2023-2030]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2024 г. Лицензия: СС ВҮ-NC-SA 3.0 IGO.
- 3. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). «Острый гингивит» (КО5.0). Текст: электронный / Стоматологическая ассоциация России (СтАР) [caйт]. URL: https://e-stomatology.ru/director/protokols/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 4. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). «Гиперпластический гингивит» (КО5.0). Текст: электронный / Стоматологическая ассоциация России (СтАР) [caйm]. URL: https://e-stomatology.ru/director/protokols/ (дата обращения: 23.05.2025).
- Клинические рекомендации (Протоколы лечения). «Острый пародонтит» (КО5.0). Текст: электронный // Стоматологическая ассоциация России (СтАР) [сайт]. URL: https://e-stomatology.ru/director/protokols/ (дата обращения: 23.05.2025).
- Клинические рекомендации (Протоколы лечения). «Хронический пародонтит» (КО5.0). Текст: электронный // Стоматологическая ассоциация России (СтАР) [сайт]. URL: https://e-stomatology.ru/director/protokols/ (дата обращения: 23.05.2025).

- 7. Улитовский С.Б., Орехова Л.Ю., Калинина О.В., Леонтьев А.А., Лобода Е.С. Мировой опыт внедрения профилактических программ в стоматологии // Пародонтология. — 2024. — Т. 29, №1. — С. 13–23. — EDN ANNPYI. (https://doi.org/ 10.33925/1683-3759-2024-895)
- 8. Chapple I.L. C., Van der Weijden F., Doerfer C., Herrera D., Shapira L., Polak D., Graziani F. Primary prevention of periodontitis: Managing gingivitis // Journal of Clinical Periodontology. 2015; 42(16): 71–76. (https://doi.org/10.1111/jcpe.12366)
- 9. Sanz M., Herrera D., Kebschull M. et al. On behalf of the EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis The EFP S3 level clinical practice guideline // J. Clin. Periodontol. 2020; 47: 4–60. (https://doi.org/10.1111/jcpe.13290)
- 10. Темирбулатова А.М., Степанова Э.Ф., Веселова Д.В., Лежнева Л.П. Исследования по расширению спектра использования экстрактов родиолы розовой, липы сердцевидной и астрагала эспарцетного в медицинской практике // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, №1. С. 84–93. (https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-6)
- 11. Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К., Веревкина Ю.В., Быкова Н.И., Ленев В.Н., Арутюнов А.В. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30, №4. С. 18–27. (https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27)
- 12. Быкова Н.И., Сирак С.В., Овсянникова А.А., Арутюнов А.В., Романенко А.Р., Сирак Е.С., Григорян В.А., Веревкина Ю.В., Шаманова З.К. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30, №3. С. 34—43. (https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43)
- 13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx (дата обращения: 23.05.2025).
- 14. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономиче-

- ского союза [Электронный pecypc]. 2025. URL: https://portal.eaeunion.org/sites/common-processes/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails. aspx/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 15. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 16. Единый реестр свидетельств о государственной регистрации ЕврАзЭС [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://nsi.eaeunion.org/portal/1995?searchText=&date=2025-05-23 (дата обращения: 23.05.2025).
- 17. Единый реестр сертификатов соответствия и деклараций о соответствии ЕврАзЭС [Элек-

- mpoнный pecypc]. 2025. URL: https://pub.fsa.gov. ru/rds/declaration/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 18. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://www.vidal.ru/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 19. Регистр лекарственных средств России (РЛС) [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://www.rlsnet.ru/ (дата обращения: 23.05.2025).
- 20. О разработке клинических рекомендаций. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru (дата обращения: 23.05.2025).
- 21. Herrera D., Matesanz P., Martín C., Oud V., Feres M., Teughels W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Periodontol. 2020; 47: 239–256. (https://doi.org/10.1111/jcpe.13230)

## ANALYSIS OF THE CURRENT STATE OF THE MARKET OF PRODUCTS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES

#### D.V. Veselova, V.V. Malyavina, M.V. Gordienko, E.S. Zaporozhskaya-Abramova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

The article presents the results of research on a pressing global problem — oral diseases. The purpose of this work was to conduct a comprehensive analysis of the market for the prevention and treatment of gingivitis and other periodontal diseases, including an assessment of the availability of medicinal and preventive products. The objects of the study were the entire range of products for the prevention and treatment of periodontal diseases presented on the Russian market in the form of drugs, medical devices, cosmetic products and biologically active additives. The study included a content analysis of official sources of information and resources of the Russian Ministry of Health, Roszdravnadzor, Rospotrebnadzor, and the portal of common information resources of the Eurasian Economic Community. Based on which a sample of data on products for the treatment and prevention of gingivitis and periodontitis available on the Russian market was formed. Based on the results of the analysis of structured data, it was established that the Russian market has a wide range of products for the prevention and treatment of periodontal diseases. A significant part of these products, including drugs, medical devices and cosmetic products are produced by domestic enterprises. The range of products presented fully covers all stages of therapeutic treatment, supportive therapy and preventive measures provided for by clinical quidelines. With the established level of satisfactory provision with products for the prevention and treatment of periodontal diseases, it was nevertheless revealed that there are no prolonged forms of antimicrobial drugs and antiseptics with controlled release of active substances for subgingival administration on the Russian pharmaceutical market. The analysis also revealed an insufficient representation on the Russian market of the most promising, according to expert assessments, combined drugs of multifunctional action with modified release of pharmacologically active substances, intended for local use in periodontology.

**Keywords:** gingivitis, periodontitis, drugs for the treatment of periodontal diseases, products for the prevention of periodontal diseases

УДК [615.218:615.453.6]-07:339.132(470+571) https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.29.13.011

# АНАЛИЗ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ

**А.Г. Никифорова,** ординатор Института фармации ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

boston.nik111@gmail.com

**Т.А. Ахметова,** канд. фарм. наук, ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

akhmetova\_ta@kazangmu.ru

**Н.В. Воробьева,** доцент Института фармации ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

vorobieva nv@kazangmu.ru

**Ф.Ф. Яркаева,** доцент Института фармации ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

farida.yarkaeva@tatar.ru

В статье представлен ассортиментный анализ по зарубежным и отечественным производителям антигистаминных лекарственных препаратов, используемых для лечения аллергии, в лекарственной форме таблетки. В результате были получены следующие данные: 65,71% российского рынка занимают отечественные производители, 34,28% — зарубежные. Крупнейшим производителем является ООО «Брайт Вей», выпускающее 11 лекарственных препаратов (11,95%).

**Ключевые слова:** аллергия, антигистаминные лекарственные препараты, анализ ассортимента

В настоящее время аллергическими заболеваниями страдают миллионы людей по всему миру, что существенно снижает качество жизни, с каждым годом количество случаев возникновения аллергических реакций растет. Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения (BO3), XXI век считается веком аллергии и затрагивает 35% населения и 80% семей по всему миру. ВОЗ поставила определенную цель — гарантировать всеобщий доступ к недорогим и эффективным методам лечения, а также к новым препаратам, используемым для лечения аллергических заболеваний [1]. Поэтому безопасность и эффективность, а также доступность противоаллергических лекарственных препаратов (ЛП) на фармацевтическом рынке остается актуальной.

Антигистаминные ЛП широко используются при лечении аллергических заболеваний, блокируя Н<sub>1</sub>-рецепторы, они препятствуют эффектам гистамина: нормализуют тонус и проницаемость мелких сосудов, расширяют бронхи, расслабляют гладкие мышцы кишечника и тормозят его перистальтику. Выделяют два поколения антигистаминных препаратов. Разделение ЛП на поколения обусловлено различием их фармакодинамики и фармакокинетики, профилей безопасности и стоимостных характеристик, клинической эффективности и показаний к применению [2,3].

Антигистаминные препараты I поколения (мебгидролин, клемастин, хлоропирамин, диметинден, кетотифен и др.) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (исключение составляет мебгидролин), угнетают ЦНС, имеют непродолжительное действие и обладают выраженным седативным эффектом. Потенцируют эффекты лекарственных средств, угнетающих ЦНС, оказывают противорвотное действие, ослабляют симптомы укачивания, блокируют м-холинорецепторы и проявляют свойства местных анестетиков. При длительном приеме к антигистаминным ЛП I поколения развивается привыкание. Побочные действия блокаторов H₁-рецепторов I поколения: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение координации движений, ослабление внимания, замедление психических реакций, ухудшение зрения, шум в ушах, тахикардия, экстрасистолия,

снижение артериального давления, сухость слизистых оболочек, анорексия, тошнота, рвота, диарея или запор, абдоминальная боль, задержка мочеиспускания. Противопоказаны при эпилепсии, закрытоугольной глаукоме, стенозирующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, стенозе шейки мочевого пузыря, детям до 14 лет. ЛП I генерации (кроме мебгидролина) запрещено принимать в период выполнения работ, требующих повышенных внимания и скорости реакций.

ЛП II поколения (цетиризин, лоратадин, эбастин) создают низкую концентрацию в ЦНС, так как плохо проникают через ГЭБ, они оказывают слабое седативное действие, не блокируют м-холинорецепторы. Изредка вызывают головную боль и повышают аппетит. Противопоказаны при заболеваниях почек, печени, при беременности, в терапевтической дозе не вызывают сонливости, но могут проявлять седативный эффект, начинают действие быстрее и действуют продолжительнее, меньше риск побочных реакций в виде сухости слизистых, ухудшения зрения и нарушения мочеиспускания.

Фармакологически активные метаболиты антигистаминных средств эффективнее средств I-II поколений ослабляют действие гистамина, имеют длительный период полуэлиминации, не угнетают ЦНС и лишены кардиотоксичности. Дезлоратадин представляет собой активный метаболит лоратадина, фексофенадин — терфенадина, левоцетиризин — R-энантиомер цетиризина.

Антигистаминные ЛП наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, их применяют при аллергических конъюнктивите, рините, хронической крапивнице, сенной лихорадке, зудящих дерматозах, экземе, сывороточной болезни, аллергии на укусы насекомых и холод, в комплексной терапии анафилактического шока и отека Квинке. Они малоэффективны при бронхиальной астме, в патогенезе которой наряду с гистамином участвуют другие медиаторы аллергии и воспаления [2,3].

Ассортимент антигистаминных препаратов постоянно расширяется, что связано с появлением большого количества дженериков как отечественных, так и зарубежных производителей [4,5]. Согласно отчету мирового фармацевтического рынка, курируемому Data Bridge Market Research, опубликованному в апреле 2024 года, необходимость разработки новых или модернизации антигистаминных препаратов первых поколений

растет. Это связано не только с учащением возникновения аллергических реакций, но и с возникновением побочных эффектов от имеющихся лекарственных препаратов [6].

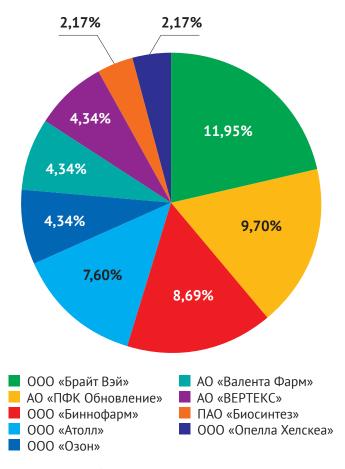
**Цель** исследования — проанализировать представленные на фармацевтическом рынке антигистаминные ЛП различных производителей в лекарственной форме таблетки.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись данные Реестра лекарственных средств на 2024 год. Методы исследования — аналитический, сравнительный анализ, метод группировки, систематизации, структурно-логический анализ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На российском фармацевтическом рынке антигистаминные лекарственные препараты в лекарственной форме таблетки представлены 129 торговыми наименованиями ЛП (в т. ч. 18



**Рис. 1.** Соотношение отечественных производителей антигистаминных препаратов, %

международных непатентованных наименований — МНН). В Российской Федерации 46 предприятий производят антигистаминные ЛП в ЛФ таблетки. Крупнейшим производителем является ООО «Брайт Вей», выпускающее 11 ЛП (11,95%), АО «ПФК Обновление» выпускает 9 ЛП (9,70%), ООО «Биннофарм» — 8 ЛП (8,69%) (рис. 1) [7].

Также были проанализированы отечественные антигистаминные препараты по МНН и соответствующим им торговым наименованиям. Согласно данным, представленным в **табл. 1**, российские

производители предоставляют широкий выбор аналогов и оригинальных препаратов по следующим МНН: лоратадин, дезлоратадин, хлоропирамин, левоцетиризин, кетотифен, цетиризин. Меньше всего препараты представлены под такими МНН, как: мебгидролин, фексофенадин. По одному торговому наименованию представлены: эбастин, клемастин, дименгидринат, бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат, диметилметилпиридинилэтилтетрагидрокарболин, поэтому необходима разработка данных ЛП.

Таблица 1

### АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

| Международное<br>непатентованное<br>или химическое наименование | Торговое наименование лекарственного препарата   |
|---|--|
| Лоратадин   | Лоратадин-Акрихин, Лоратадин-Вертекс, Лоратадин-Акос, Лоратадин Реневал, Лорапридин, Кларисенс®, Кларифер®, Лоратадин Штада, Лоратадин-ОВL, Лоратадин (4 торговых наименования)      |
| Хлоропирамин  | Хлоропирамин (4 торговых наименования), Суприламин,<br>Хлоропирамин-БВ, Супривелл, Хлоропирамин-Ферейн®, Гистаприм   |
| Кетотифен   | Кетотифен (4 торговых наименований), Кетотифен Реневал, Кетотифен Софарма, Кетотифен-OBL   |
| Дезлоратадин  | Дезлоратадин-Акос, Эзлор, Эзлор Солюшн Таблетс, Налориус®, Дезлоратадин (2 торговых наименования), Дезлоратадин Реневал, Айвест®, Дезлоратадин-Вертекс, Фрицел, Дезлоратадин Велфарм |
| Левоцетиризин   | Эльцет®, Стрега® табс, Левоцетиризин Квисил табс, Левоцетиризин АВВА, Аллергофри®, Цетрин® Л, Зодак® Экспресс, ФРИ-АЛ, Левоцетиризин-Вертекс, Тивовин, Левоцетиризин Реневал         |
| Цетиризин   | Цетиризин-Алиум, Цетиризин Реневал, Сенсинор, Зодак®, Цетиризин Велфарм, Цетиризин-Форп, Цетиризин-Акос, Цетиризин, Цетиризин-Вертекс, Цетиризин ДС                                  |
| Эбастин   | Аллергостин®   |
| Клемастин   | Клемастин  |
| Фексофенадин  | Фексергик®, Фексофенадин-С3, Аллерфекс®  |
| Дименгидринат   | Геонормин®   |
| Бензгидрилпиперазинилбутил-<br>метилксантина сукцинат           | Теоритин® МФ   |
| Мебгидролин   | Диазолин (4 торговых наименования)   |
| Диметилметилпиридинилэтил-<br>тетрагидрокарболин                | Димебон®   |

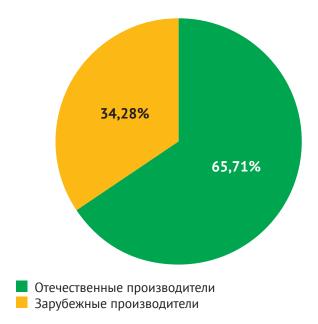
Антигистаминные ЛП в лекарственной форме таблетки производят предприятия 20 стран. Согласно данным, представленным в **табл. 2**, лидирующую позицию занимает Россия (82 ЛП). Среди зарубежных производителей лидирует Индия («Шрея Лайф Саенсиз Пвт Лтд», «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», «Микро Лабс Лимитед» и др.) — 12 ЛП. Далее располагаются Швейцария («Байер

Консьюмер Кэр А», «ЮСБ Фаршим С.А.») — 4 ЛП, Словения («Сандоз», АО «КРКА, д.д., Ново место» и др.) — 4 ЛП. [7].

Соотношение отечественных и зарубежных производителей антигистаминных противоаллергических препаратов представлено на **рис. 2.** Отечественные фармацевтические предприятия занимают 65,71% российского рынка, зарубежные — 34,28%.

Таблица 2 **СТРАНЫ** — **ПРОИЗВОДИТЕЛИ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** 

| Страна                | Международное непатентованное наименование  | Количество<br>торговых<br>наименований |
|-----------------------|---|--|
| Россия                | Лоратадин, Доксиламин, Доксиламин + Пиридоксин, Кетотифен, Дезлоратадин, Левоцетиризин, Цетиризин, Эбастин, Клемастин, Фексофенадин, Дименгидринат, Диметилметилпиридинилэтилтетрагидрокарболин | 82                                     |
| Индия                 | Лоратадин, Левоцетиризин, Цетиризин, Эбастин, Фексофенадин  | 12                                     |
| Швейцария             | Лоратадин, Дезлоратадин, Левоцитеризин, Цетиризин   | 4                                      |
| Словения              | Лоратадин, Цетиризин,   | 4                                      |
| Израиль               | Лоратадин, Левоцетиризин, Цетиризин   | 3                                      |
| Венгрия               | Хлоропирамин, Дезлоратадин, Левоцетиризин   | 3                                      |
| Германия              | Эбастин, Клемастин, Фексофенадин  | 3                                      |
| Хорватия              | Дезлоратадин, Дименгидринат   | 2                                      |
| Испания               | Эбастин, Рупатадин  | 2                                      |
| Латвия                | Хифенадин, Сехифенадин  | 2                                      |
| Польша                | Цетиризин   | 2                                      |
| Беларусь              | Лоратадин   | 1                                      |
| Турция                | Дезлоратадин  | 1                                      |
| Люксембург            | Биластин  | 1                                      |
| Нидерланды            | Лоратадин   | 1                                      |
| Аргентина             | Лоратадин   | 1                                      |
| Северная<br>Македония | Цетиризин   | 1                                      |
| Кипр                  | Дезлоратадин  | 1                                      |
| Пакистан              | Цетиризин   | 1                                      |
| Исландия              | Цетиризин   | 1                                      |



**Рис. 2.** Соотношение отечественных и зарубежных производителей антигистаминных препаратов, %

Следует также отметить, что в России не производятся препараты под такими МНН, как: хифенадин, биластин, рупатадин, сехифенадин.

Одним из перспективных среди них является биластин — неседативный антигистаминный ЛП II поколения. Согласно исследованию, проведенному в 2019 году, биластин является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения пациентов с аллергическим ринитом или крапивницей во всех возрастных группах — от детей школьного возраста до пожилых пациентов. В июне 2020 года индийская фармацевтическая компания Cadila Pharmaceuticals объявила о запуске сиропа Bilastine (30 мл) и таблеток Bilastine (20 мг), таким образом, у отечественных производителей есть возможность создать конкурентоспособный лекарственный препарат российского производства [6,8].

#### выводы

В результате исследования было выявлено, что имеющийся на фармацевтическом рынке России ассортимент представлен практически всеми основными МНН антигистаминных ЛП, тем самым предоставляя потребителю больше возможностей для выбора ЛП. Отечественные фармацевтические предприятия занимают 65,71% российского рынка, зарубежные — 34,28%. Крупнейшим производителем является ООО «Брайт Вей», выпускающее 11 ЛП, что составляет 11,95% от всех зарегистрированных антигистаминных ЛП.

Тем не менее необходимо и в дальнейшем разрабатывать антигистаминные ЛП нового по-коления и таблетированные антигистаминные ЛП, представленные в других лекарственных формах. В России не производятся препараты под такими МНН, как: хифенадин, биластин, рупатадин, сехифенадин, что делает их разработку актуальной задачей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]: Электронный журнал. Режим доступа: http://www.who.int/topics/ru
- 2. Венгеровский А.И. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 848 с. ISBN 978-5-9704-6722-0. Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента». URL: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970467220.html (дата обращения: 02.05.2025). Режим доступа: по подписке.
- 3. Юшков В.В. Блокаторы Н1-рецептоов гистамина / В.В. Юшков — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента». — URL: https://www.studentlibrary.ru/book/970409169V0081.html (дата обращения: 02.05.2025). — Режим доступа: по подписке.
- 4. Оконенко Т.И., Костыркин М.А. // Маркетинговый анализ ассортимента антигистаминных средств на примере аптеки / Международный журнал экспериментального образования. 2015. №11 (ч. 2). С. 208–211.
- 5. Филина И.А., Колесников А.С., Лосицкая О.С. // Ассортиментный анализ антигистаминных лекарственных препаратов для системного применения в аптечных организациях Центрального федерального округа / Коллектив авторов, 2022. С. 50–53.
- 6. Global Antihistamines Market Size & distribution analysis growth trends & forecasts (2024-2031) [Электронный ресурс] URL: https://www.databridgemarketresearch.com Режим доступа: свободный. Заглавие с экрана.
- 7. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: http://grls. rosminzdrav.ru Режим доступа: свободный. Заглавие с экрана.
- 8. Food and Drug Administration [Электронный ресурс] URL: https://www.fda.gov/ Режим доступа: свободный. Заглавие с экрана.

## ANALYSIS OF ANTIHISTAMINE DRUGS IN TABLET DOSAGE FORM PRESENTED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF RUSSIA

#### A.G. Nikiforova, T.A. Akhmetova, N.V. Vorobeva, F.F. Yarkaeva

Kazan state medical university, Kazan, Russia

The article presents an assortment analysis of foreign and domestic manufacturers of antihistamine drugs used to treat allergies in the form of tablets. As a result, the following data were obtained: 65.71% of the Russian market is occupied by domestic manufacturers, 34.28% — by foreign ones. The largest manufacturer is LLC Bright Way, which produces 11 drugs (11.95%).

**Keywords:** allergy, antihistamine drugs, assortment analysis

УДК 615.014.23

https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.54.24.012

# ПОЛУЧЕНИЕ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ III ПОКОЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ГОМОГЕНИЗАТОРА ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕЕ СТАБИЛЬНОСТИ

- **Е.В. Холина,** аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва
- **Е.А. Шняк,** канд. фарм. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва
- **А.В. Панов,** канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва
- **К.М. Саканян,** канд. фарм. наук, старший научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет», г. Москва

В статье дана характеристика эмульсий для парентерального питания, приведена история их развития (три поколения) и представлены результаты экспериментальных исследований по разработке способа получения эмульсии III поколения с использованием гомогенизатора высокого давления. Предложен оптимальный способ получения эмульсии — прямой ввод масляной фазы и водной фазы в гомогенизатор высокого давления без этапа получения предэмульсии. Оценка качества полученной эмульсии для парентерального питания свидетельствует о ее стабильности при хранении и сопоставимости основных показателей качества референтному препарату (СМОФлипид™). Предложенный способ упрощает процесс получения жировой эмульсии и повышает его эффективность.

**Ключевые слова:** жировая эмульсия, парентеральное питание, получение жировой эмульсии, предэмульсия, гомогенизатор высокого давления

Применение во врачебной практике эмульсий для парентерального питания (далее — жировые эмульсии) насчитывает не одно десятилетие. Полное парентеральное питание (ППП) существует около 60 лет. Успешное развитие этой поддерживающей терапии в современном понимании началось в конце 30 годов XX века [1]. Накопленные знания о метаболизме белков легли в основу исследований о внутривенном питании с использованием гидролизатов белков, пептидов и аминокислот. В последующие годы были предприняты основные усилия по поиску методов приготовления инфузионных

растворов с компонентами, обеспечивающими организм высоким уровнем энергии при их расщеплении и низким осмотическим давлением. С точки зрения ученых, работающих в данной сфере в середине XX века, наиболее реалистичной альтернативой растворам глюкозы или белка являлись жиры в виде различных жирных масел, поступающих в организм человека в лекарственной форме эмульсии. Начиная с 30-х и до конца 50 годов прошлого столетия было проведено множество исследований большого количества различных жировых эмульсий (ЖЭ). Однако все они вызывали серьезные побочные реакции у животных и человека. Первая безопасная жировая эмульсия, Интралипид®, стала доступной в начале 60 годов.

Фундаментальные знания в области науки о липидах хорошо освещены с точки зрения вклада молекул триглицеридов высших жирных кислот в общую потребность в калориях, метаболических путей получения, использования и накопления энергии в организме человека. В 1960 годах липиды были поздним макронутриентным дополнением к формуле парентерального питания (ПП), и многочисленные эксперименты [2] привели к получению широкого спектра внутривенных продуктов ЖЭ из различных источников жира.

Первая коммерчески доступная ЖЭ (Интралипид®) включала в себя соевое масло как основной жировой компонент, обеспечивая ~50% от n-6 линолевой кислоты (ЛК) в общем профиле жирных кислот (ЖК). Но побочные эффекты, связанные с высоким содержанием ЛК, заключались в более высоком уровне нагрузки окислительного стресса у пациентов в критическом состоянии, что привело

к решению снизить содержание ЛК в ЖЭ и открыло путь для альтернативных ЖЭ для парентерального применения.

В результате долгих исследований и сбора результатов клинического применения ПП на сегодняшний день после конференции 26 ESPEN (Лиссабон, 2004 г.) выделяют три поколения ЖЭ для ПП, которые используются при разных диагнозах и состояниях организма пациентов [3]. Согласно предложенной классификации, І поколение жировых эмульсий — это ЖЭ, характеризующиеся высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и наличием только длинноцепочечных триглицеридов (ДЦТ) (например, Интралипид®, Липовеноз™, Липозин™ и др.). II поколение было разработано с целью нивелирования недостатков ЖЭ первого поколения. Такие ЖЭ состоят из смеси среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) и ДЦТ (например, Структолипид™, Липофундин™, Медиалипид™ и др.). III поколение было создано с целью включения ω-3 жирных кислот, обладающих выраженным противовоспалительным действием, что благотворно сказывалось на состоянии больных и способствовало более быстрому процессу восстановления. Примером такой ЖЭ может служить представленный в 1998 г. СМОФлипид™, включающий рыбий жир. С начала 2000 гг. началось клиническое использование сбалансированных жировых эмульсий III поколения, содержащих в своем составе СЦТ и ДЦТ фракции, а также существенно увеличенную долю ω-3 жирных кислот (Липоплюс™, СМОФлипид™). Наряду с этим в клинической практике также продолжается использование ЖЭ I и II поколений.

Несмотря на широкое использование ЖЭ в клинической практике в течение нескольких десятилетий, а также включение ЖЭ в список жизненно важных препаратов [4], на текущий момент производство данных лекарственных средств (ЛС) на территории Российской Федерации не осуществляется, что формирует важную задачу разработки современной технологии получения ЛС, характеризующихся высоким качеством, эффективностью и безопасностью при применении.

**Цель** исследования — разработка способа получения эмульсии III поколения для парентерального питания.

В ходе разработки состава и способа получения ЖЭ для ПП в качестве референтного образца был взят препарат последнего, III поколения: СМОФлипид™ («Фрезениус Каби Австрия ГмбХ»), имеющий множество положительных отзывов со стороны врачей [7].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наиболее широко распространенным оборудованием для производства эмульсий для парентерального применения является гомогенизатор высокого давления (ГВД). Для выполнения работ использовали ГВД «Донор-3» (Россия). В работе были использованы следующие активные и вспомогательные вещества: соевое масло Purified Oil (LIPOID, Германия), оливковое масло Purified Oil (LIPOID, Германия), рыбий жир очищенный (ООО «Мирролла», Россия), альфа-токоферол (АО «МОСАГРОГЕН», Россия), фосфолипид яичного желтка (Lipoid E80, Германия), олеат натрия Sodium Oleate B (LIPOID, Германия), среднецепочечный триглицерид СЦТ (LIPOID, Германия), глицерин («ХимМед», Россия), вода для инъекций (ГФ РФ XV издания, ФС.2.2.0019). Получали жировую эмульсию первого рода, то есть масло/вода, концентрация масляной фазы составила порядка 20%.

ЖЭ были исследованы по отдельным значениям показателей качества для определения сопоставимости с аналогичными показателями качества референтной ЖЭ и соответствия фармакопейным требованиям. Показатель рН ЖЭ оценивали в соответствии с ОФС 1.2.3.0004 «Ионометрия» ГФ РФ XV издания с применением рН-метра рН-150МИ (портативный, со штативом) («Измерительная техника», Россия), оснащенного комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10603/7 («Измерительная техника», Россия) [11].

Определение размера дисперсной фазы (далее — капель) и дзета-потенциала субмикронной эмульсии проводили на лазерном анализаторе частиц DelsaNano C (Beckman Coulter, США) методом динамического светорассеивания (ОФС.1.4.2.0028) и методом электрофоретического светорассеивания соответственно. Размер частиц - один из ключевых показателей ЖЭ, у полученных ЖЭ он должен соответствовать требованиям ГФ РФ XV издания и Фармакопеи Евразийского экономического союза [12], а также референтному ЛС. Согласно требованиям ОФС 2.1.9.25. «Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах» Фармакопеи ЕАЭС, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству диаметр капель в эмульсиях для внутрисосудистого введения не должен превышать 5 мкм. Аналогичные требования приведены в ОФС.1.4.2.0028 «Размер частиц (капель) и их распределение по размерам в эмульсиях для парентерального применения» ГФ РФ: при отсутствии других указаний в фармакопейной статье размер (диаметр) частиц (капель) масла, полученных при диспергировании, в эмульсиях должен быть не более 5 мкм. Это гарантирует отсутствие угрозы эмболии кровеносных сосудов пациентов.

Значение уровня дзета-потенциала свидетельствует о кинетической устойчивости системы, и оно должно быть более 30 мВ.

Согласно требованиям, предъявляемым к качеству инфузионных растворов, к которым относятся ЖЭ для парентерального питания, они должны по значениям осмотического давления и рН соответствовать значениям плазмы крови человека.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая состав ЖЭ, присутствующих на рынке, можно разделить их компоненты на 4 основные части:

- 1. Масляная фаза (активная фармацевтическая субстанция, являющаяся дисперсной фазой).
  - 2. Вода для инъекций (дисперсионная среда).
- 3. Поверхностно-активные вещества (ПАВ), выполняющие роль эмульгаторов.
- 4. Корректирующие компоненты (кислота хлористоводородная и натрия гидроксид для обеспечения требуемого рН, глицерол для обеспечения требуемой осмолярности).

При этом состав и концентрация ПАВ сильно ограничены ввиду парентерального введения ЛС, что обуславливается целым рядом возможных негативных побочных эффектов [5,6].

Наиболее распространенным способом получения ЖЭ является следующая последовательность действий:

- приготовление отдельно водной и масляной фаз с введением в них ПАВ;
- получение предэмульсии путем смешения двух разнородных фаз (водной и масляной);
- диспергирование полученной смеси при помощи ГВД до необходимых параметров (размера капель).

Многочисленные работы [8-10] описывают получение субмикронных эмульсий посредством получения сначала эмульсии с достаточно крупными каплями (предэмульсии) и ее дальнейшее диспергирование. Важное требование к предэмульсии - стабильность (отсутствие расслоения в течение времени, достаточного для дальнейшей обработки предэмульсии на ГВД). Получение стабильной предэмульсии позволяет успешно провести диспергирование на ГВД с получением унимодальной эмульсии с узким распределением капель по размеру. В проведенных исследованиях было использовано оборудование различного типа с целью выявления закономерностей характеристик получаемых предэмульсий от различных параметров (тип оборудования и скорость диспергирования), результаты приведены в табл. 1.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании верхнеприводной мешалки и погружного гомогенизатора предэмульсия нестабильна. Размер капель данных эмульсий не проводился ввиду явных признаков нестабильности коллоидной системы. Гомогенизатор лабораторный позволил получить стабильную в течение 1,5 ч предэмульсию со средним размером частиц 5±0,009 мкм. При этом, как показали исследования, важна не только скорость вращения диспергирующего устройства, но и его конструкция, поскольку эмульсия, полученная

Таблица 1 ВЛИЯНИЕ ТИПА ДИСПЕРГИРУЮЩЕГО УСТРОЙСТВА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕДЭМУЛЬСИИ

| Тип<br>диспергирующего<br>устройства                 | Верхнеприводная<br>мешалка<br>ULAB US-2200D  | Погружной гомогенизатор<br>IKA T25 digital<br>ULTRA-TURRAX  | Гомогенизатор<br>лабораторный 500/3000<br>(Wiggens, Китай)                                     |
|--|--|---|--|
| Скорость вращения диспергирующего устройства, об/мин | 2200   | 25 000  | 10 000   |
| Описание получен-<br>ной эмульсии                    | Наблюдаются мас-<br>ляные капли на по-<br>верхности эмульсии<br>с ярко выраженным<br>расслоением | Через 5 мин. после окончания приготовления эмульсии наблюдается расслоение и образование масляных капель на поверхности | Визуально однородная белая эмульсия без видимых признаков расслоения в течение более чем 1,5 ч |

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КАПЕЛЬ ПО РАЗМЕРУ В ЖЭ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ДАВЛЕНИЯ В ГВД

| Наименование ЖЭ                  | Средний размер<br>капель эмульсии  | Распределение капель<br>эмульсии по размерам |
|----------------------------------|--|--|
| Предэмульсия                     | 4,936±0,012 мкм  | Унимодальное                                 |
| Эмульсия, полученная при 200 атм | $d_{1V} = 0.83\pm0.02 \text{ MKM}$<br>$d_{2V} = 1.007\pm0.018 \text{ MKM}$ | Бимодальное                                  |
| Эмульсия, полученная при 400 атм | $d_{1V} = 0.43\pm0.018$ MKM $d_{2V} = 0.96\pm0.008$ MKM                    | Бимодальное                                  |
| Эмульсия, полученная при 600 атм | 0,378±0,011 мкм  | Унимодальное                                 |
| Эмульсия, полученная при 800 атм | 0,131±0,017 мкм  | Унимодальное                                 |
| СМОФлипид™                       | 0,163±0,02 мкм   | Унимодальное                                 |

на погружном гомогенизаторе при более высоких значениях вращения в единицу времени, оказалась менее стабильна, чем эмульсия, полученная на лабораторном гомогенизаторе при меньшем в 2,5 раза значении вращений за единицу времени.

После получения предэмульсии проводилось ее диспергирование на ГВД в течение 40 циклов при нескольких уровнях давления: 200 атм, 400 атм, 600 атм и 800 атм. Камера ГВД оснащена рубашкой охлаждения, в которой в качестве охлаждающей жидкости используется вода очищенная. Температура охлаждающего контура в ходе процесса составляет 5–8°С во избежание деградации компонентов эмульсии в результате нагрева камеры при диспергировании эмульсии под высоким давлением. Результаты представлены

в **табл. 2.** Также для сравнения добавлены параметры оригинального коммерческого препарата СМОФлипид $^{\text{тм}}$ .

Результаты, описанные в **табл. 2**, демонстрируют, что уровни давления 200 и 400 атм недостаточны для получения ЖЭ с размером капель, близким к размеру капель в препарате СМОФлипид<sup>тм</sup>. При давлении 600 атм размер капель больше, чем в референтном препарате. Наиболее близкий размер капель к препарату-аналогу обеспечивает режим получения ЖЭ при 800 атм. В **табл. 3** представлены результаты по подбору количества циклов гомогенизации при давлении 800 атм.

Из данных, представленных в **табл. 3**, можно сделать заключение, что через 40 циклов диспергирования ЖЭ в ГВД при 800 атм эмульсия приобретает малый размер капель и унимодальное

Таблица 3 ПОДБОР УСЛОВИЙ ДИСПЕРГИРОВАНИЯ ЖЭ В ГВД ПРИ 800 ATM

| Наименование ЖЭ | Средний размер капель эмульсии Распределение капель |              |
|-----------------|---|--------------|
| Предэмульсия    | 4,936±0,014 мкм                                     | Унимодальное |
| 5 циклов        | 1,276±0,020 мкм                                     | Унимодальное |
| 10 циклов       | 0,834±0,007 мкм                                     | Унимодальное |
| 20 циклов       | 0,643±0,006 мкм                                     | Унимодальное |
| 30 циклов       | 0,476±0,01 мкм                                      | Унимодальное |
| 40 циклов       | 0,131±0,009 мкм                                     | Унимодальное |

### ПОДБОР УСЛОВИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЖЭ В ГВД ПРИ 800 АТМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ВВОДА МАСЛЯНОЙ ФАЗЫ В ВОДНУЮ ПЕРЕД КАМЕРОЙ ГВД БЕЗ ЭТАПА ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕДЭМУЛЬСИИ

| Наименование ЖЭ | Средний размер капель эмульсии                          | Распределение капель эмульсии |
|-----------------|---|-------------------------------|
| 5 циклов        | $d_{1V} = 0.08\pm0.01$ MKM $d_{2V} = 0.34\pm0.012$ MKM  | Бимодальное                   |
| 10 циклов       | $d_{1V} = 0.08\pm0.01$ MKM $d_{2V} = 0.301\pm0.013$ MKM | Бимодальное                   |
| 15 циклов       | 0,146±0,02 мкм  | Унимодальное                  |

узкое распределение капель по размеру, что делает полученную ЖЭ подобной референтному ЛС по размеру капель эмульсии.

Проведены эксперименты по получению субмикронной эмульсии непосредственно в ГВД. Масляная фаза вводилась в водную фазу непосредственно перед камерой, в которой проводится диспергирование, что исключало этап приготовления предэмульсии. Подбор условий для получения ЖЭ с нужным размером капель представлен в табл. 4. Исходя из предыдущих экспериментов (табл. 2 и 3), для проведения процесса диспергирования на ГВД было выбрано давление 800 атм как наиболее оптимальное для получения эмульсии с размером капель, близким к размеру капель препарата СМОФлипид™.

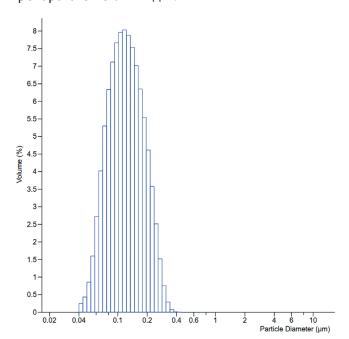


Рис. 1. График распределения капель по объему для ЖЭ, полученной методом прямого ввода масляной фазы в водную непосредственно перед камерой ГВД при давлении 800 атм, после 15 циклов

Результаты, представленные в **табл. 4**, показывают, что после 15 циклов гомогенизации размер капель ЖЭ имеет близкие значения к размеру капель референтного препарата СМОФлипид™. На **рис. 1 и 2** представлены графики распределения капель полученной ЖЭ по объему и по числу соответственно. Это позволяет сделать вывод о том, что способ приготовления субмикронной эмульсии с помощью ГВД без этапа получения предэмульсии является более перспективным по следующим причинам:

- снижение трудозатрат,
- снижение времени, необходимого на получение субмикронной эмульсии,
- уменьшение количества используемого оборудования.

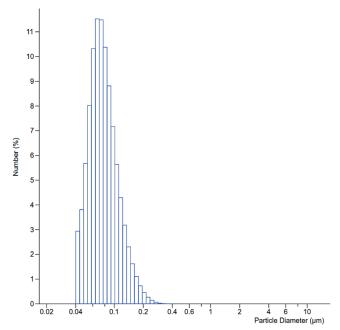


Рис. 2. График распределения капель по числу для ЖЭ, полученной методом прямого ввода масляной фазы в водную непосредственно перед камерой ГВД при давлении 800 атм, после 15 циклов

Таблица 5
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖЭ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ВВОДА МАСЛЯНОЙ ФАЗЫ В ВОДНУЮ ФАЗУ В ГВД, В ТРЕХ СЕРИЯХ

| Наименование<br>ЖЭ | Срок хранения,<br>мес. | Средний размер<br>капель эмульсии | Дзета-потенциал | рН  |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----|
| Серия 1            | 0                      | 0,305±0,013 мкм                   | -42,2 мВ        | 8,1 |
|                    | 6                      | 0,305±0,011 мкм                   | -42,0 мВ        | 8,0 |
|                    | 12                     | 0,304±0,014 мкм                   | -42,1 мВ        | 8,1 |
| Серия 2            | 0                      | 0,289±0,014 мкм                   | -42,6 мВ        | 7,9 |
|                    | 6                      | 0,289±0,011 мкм                   | -42,5 мВ        | 7,9 |
|                    | 12                     | 0,287±0,017 мкм                   | -42,5 мВ        | 7,8 |
| Серия 3            | 0                      | 0,292±0,017 мкм                   | -42,8 мВ        | 8,0 |
|                    | 6                      | 0,290±0,172 мкм                   | -42,7 мВ        | 8,1 |
|                    | 12                     | 0,293±0,01 мкм                    | -42,9 мВ        | 8,1 |

Наработаны три серии ЖЭ, полученных методом прямого введения масляной фазы в водную перед камерой ГВД без этапа получения предэмульсии. Были изучены такие показатели, как внешний вид, размер частиц дисперсной фазы, дзета-потенциал, рН. Исследования по перечисленным показателям проводили сразу после получения ЖЭ, а также спустя 6 и 12 месяцев хранения. Полученные результаты исследований представлены в **табл. 5.** 

Визуально все эмульсии как сразу после приготовления, так и спустя 6 мес. и 12 мес. были белого цвета, однородными, без признаков расслоения и видимых механических включений. Результаты исследований по оценке размера капель и рН представлены в табл. 5. Результаты исследований значений дзета-потенциала отражают такой важный показатель, как кинетическая устойчивость полученных эмульсий. Все полученные значения свидетельствуют об устойчивости полученных ЖЭ в течение времени.

#### ВЫВОДЫ

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что выбранный метод получения субмикронных эмульсий путем ввода масляной фазы в водную фазу непосредственно перед камерой ГВД без стадии приготовления предэмульсии является наиболее оптимальным и позволяет получать ЖЭ с требуемыми характеристиками и распределением капель по размеру.

Повторяемость и сходимость результатов исследований, отдельных показателей качества ЖЭ демонстрируют надежность разработанного способа их получения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1. Wretlind A. Recollections of pioneers in nutrition: landmarks in the development of parenteral nutrition // J.Am. Coll. Nutr. 1992 Aug; 11(4): 366–73.
- 2. Singh B.K. S., Narayanan S.S., Khor B.H. et al. Corrigendum: Composition and Functionality of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: Examining Evidence in Clinical Applications // Front. Pharmacol., №11, 2020.
- 3. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. Парентеральное питание: вопросы и ответы. Руководство для врачей. Онли-Пресс, 2016, с. 39–67.
- 4. Перечень ЖНВЛП на 2025 год, утвержден распоряжением правительства от 12.10.2019 №2406-р, с изменениями от 23.12.2021, 30.03.2022, 24.08.2022, 06.10.2022, 24.12.2022, 09.06.2023, 16.04.2024, 15.01.2025 (ВО5ВА).
- 5. https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISB N9785970424438/?anchor=paragraph\_31ncko#pa ragraph 31ncko.
- 6. Ketan Hippalgaonkar, Soumyajit Majumdar, Viral Kansara. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges // AAPS PharmSciTech. 2010 Oct 26; 11(4): 1526–1540.

- Linecker M., Limani P., Botea F. et al. A randomized, double-blind study of the effects of omega-3 on outcome after major liver resection // BMC Gastroenterol. 15, 102(2015).
- 8. Патент RU 1 285 658 C.
- 9. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник / И.И. Краснюк и др.; под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
- 10. https://xumuk.ru/colloidchem/190.html.
- 11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. [Электронный ресурс] https://pharmacopoeia/izdanie-15.
- 12. Фармакопея Евразийского экономического союза. [Электронный ресурс] https://eec. eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia\_utv.php.

## PRODUCTION OF THE THIRD GENERATION EMULSION FOR PARENTERAL NUTRITION USING A HIGH-PRESSURE HOMOGENIZER AND ENSURING ITS STABILITY

#### E.V. Kholina, E.A. Shnyak, A.V. Panov, K.M. Sakanyan

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "MIREA — Russian Technological University", Moscow, Russia

The article provides a description of parenteral nutrition emulsions, the history of their development (three generations), and the results of experimental studies on the development of a method for producing a third-generation emulsion using a high-pressure homogenizer. The article proposes an optimal method for producing an emulsion by directly injecting the oil phase and the water phase into a high-pressure homogenizer without the pre-emulsion preparation. The quality assessment of the resulting parenteral nutrition emulsion demonstrates its stability during storage and its comparable quality characteristics to the reference product (SMOFlipid<sup>TM</sup>). The proposed method simplifies the process of producing a fat emulsion and increases its efficiency.

**Keywords:** fat emulsion, parenteral nutrition, fat emulsion production, pre-emulsion, high-pressure homogenizer

В № 2 (48) 2025 была ошибочно повторно опубликована статья А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, И.В. Алексеева «Стандартизация пленок с ацизолом для профилактики и лечения кариеса». Приносим свои извинения.

### 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: PE3ЮМЕ; КЛЮЧЕ-ВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕ-РИАЛЫ 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 ANSII, 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 ВМР 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.

