

## Современные требования к контролю качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов по показателю «Измельченность»

Е. Л. Ковалева, В. В. Шелестова\*, Л. Н. Фролова, О. В. Бондаренко,  
О. Б. Николаева, В. Ю. Кутейников

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** В связи с введением в отечественную фармакопейную практику новых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС), не описанных в предыдущих изданиях Государственной фармакопеи, а также в связи с появлением новой формы выпуска лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в виде порошка возникла необходимость унификации требований по показателю «Измельченность». Цель работы — анализ требований к контролю измельченности ЛРС и ЛРП в отечественной и зарубежной фармакопейной практике. В результате проведенного анализа установлено, что согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания для измельченного ЛРС и порошка предусмотрено нормирование содержания частиц, проходящих и не проходящих сквозь сито с отверстиями установленного размера. Для цельного ЛРС предусмотрено нормирование содержания частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями установленного размера. В монографиях ведущих зарубежных фармакопей указаны общие требования по размеру частиц для всех порошков, полученных как из сырья синтетического, так и из сырья природного и минерального происхождения, при этом в частных статьях требования к контролю измельченности ЛРС отсутствуют. Требования национальных фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза к контролю измельченности ЛРС также не являются достаточно полными. Результаты анализа установленных норм показали необходимость изменения контролируемого размера мелких и крупных частиц для некоторых видов ЛРС.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат; лекарственные растения; фармакопея; стандартизация; измельченность

**Для цитирования:** Ковалева ЕЛ, Шелестова ВВ, Фролова ЛН, Бондаренко ОВ, Николаева ОБ, Кутейников ВЮ. Современные требования к контролю качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов по показателю «Измельченность». *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-218-227>

\***Контактное лицо:** Шелестова Валентина Васильевна; [ShelestovaW@expmed.ru](mailto:ShelestovaW@expmed.ru)

## Current Requirements for the Degree of Fineness of Herbal Substances and Herbal Medicinal Products

Е. Л. Kovaleva, V. V. Shelestova\*, L. N. Frolova, O. V. Bondarenko, O. B. Nikolaeva,  
V. Yu. Kuteynikov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** The introduction of monographs on new types of herbal substances, which were not included in the previous editions of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.), and the introduction of the new powder dosage form of herbal medicinal products require alignment of requirements for the degree of fineness of medicinal products. The aim of the study was to compare Russian and foreign pharmacopoeial requirements for the degree of fineness of herbal substances and herbal medicinal products. The analysis demonstrated that in the case of cut herbal substances and powder, the Ph. Rus., XIV edition, establishes limits for the percent of particles that pass through and particles that are retained by a sieve with a specified pore diameter. In the case of whole herbal substances, the Ph. Rus. establishes limits for the percent of particles that pass through a sieve with a specified pore diameter. The monographs of the world leading pharmacopoeias include general requirements for the size of particles in all powders produced from chemically synthesized substances, as well as from naturally occurring and mineral substances, while individual monographs have no requirements for the degree of fineness of herbal substances. The national pharmacopoeias of the Eurasian Economic Union member states also include requirements for the degree of fineness of herbal substances, but they are not sufficient. The results of the analysis of the established limits demonstrate the need to change the controlled size of small and large particles for some types of herbal substances.

**Key words:** herbal substance; herbal medicinal product; medicinal plants; pharmacopoeia; standardisation; fineness

**For citation:** Kovaleva EL, Shelestova VV, Frolova LN, Bondarenko OV, Nikolaeva OB, Kuteynikov VYu. Current requirements for the degree of fineness of herbal substances and herbal medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(4):218–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-218-227>

\***Corresponding author:** Valentina V. Shelestova; [ShelestovaW@expmed.ru](mailto:ShelestovaW@expmed.ru)

Для фармацевтического рынка Российской Федерации характерна тенденция к росту потребления лекарственных препаратов растительного происхождения, используемых в целях профилактики и лечения заболеваний различной этиологии [1]. Это вызвано целым рядом объективных причин: низкой токсичностью, мягким, но эффективным действием, безрецептурным отпуском большинства препаратов данной группы, доступностью цен по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами [1–4].

Одним из наиболее важных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) является показатель «Измельченность», который характеризует размер частиц в ЛРС/ЛРП. От степени измельченности ЛРС/ЛРП зависит количество биологически активных веществ, перешедших в экстракционный препарат (например, водное извлечение, экстракт, настойку) [5, 6].

Экстрагирование ЛРС — это физико-химический процесс, на протекание которого оказывают влияние различные факторы: гистологическое строение сырья, природа экстрагента, температурный режим, продолжительность экстракции [7]. Немаловажное значение в этом процессе имеет характер измельчения сырья. Чем больше разрушена клеточная структура сырья, тем быстрее происходит процесс экстракции вследствие увеличения поверхности экстрагирования и скорости вымывания веществ из разрушенных клеток [8]. Большое содержание мелких частиц сопровождается увеличением числа клеток, имеющих разрушенную оболочку. Повышенная измельченность ЛРС, особенно содержащего крахмал, слизи, пектиновые вещества, способствует слеживанию мелких частиц и образованию комков, что также затрудняет проникновение экстрагента в клетку, замедляя процесс извлечения биологически активных веществ (БАВ) и способствуя получению мутного и плохо фильтрующегося извлечения [9, 10].

При больших размерах частиц растворитель должен проникать через много слоев клеточных оболочек, поэтому экстракция БАВ из крупных частиц может проходить медленно и не полностью. Кроме того, при одновременном содержании как крупных, так и мелких частиц нарушается их распределение в слое ЛРП, приводящее к неоднородности его дозирования и, как следствие, неравномерному

экстрагированию БАВ. В связи с этим для различных видов ЛРС/ЛРП должны быть установлены рациональные обоснованные нормы для степени измельчения [11].

Цель работы — анализ требований к контролю измельченности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов в отечественной и зарубежной фармакопейной практике.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) провести сравнительную оценку требований Государственной фармакопеи СССР X и XI изд.<sup>1</sup>, Государственных фармакопей Российской Федерации XIII и XIV изд.<sup>2</sup> к измельченности ЛРС и ЛРП;

2) провести сравнительный анализ требований к контролю измельченности ЛРС и ЛРП ведущих зарубежных фармакопей<sup>3</sup>;

3) выполнить сравнительный анализ требований к контролю измельченности ЛРС и ЛРП национальных фармакопей государств — членов ЕАЭС<sup>4</sup>;

4) на основании анализа установленных норм измельченности ЛРС/ЛРП оценить необходимость контроля качества ЛРС и ЛРП по данному показателю.

В работе использовали информационно-аналитический метод исследования. Материалами для исследования служили Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) и официальные документы, определяющие номенклатуру и требования к качеству лекарственных средств:

- Государственная фармакопея СССР X изд. (ГФ X) и XI изд. (ГФ XI), Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. (ГФ РФ XIII) и XIV изд. (ГФ РФ XIV);

- национальные фармакопеи государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС): Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), Государственная фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК);

- ведущие зарубежные фармакопеи: Европейская фармакопея (Ph. Eur.), Британская фармакопея (BP), Фармакопея США (USP).

Измельченность ЛРС/ЛРП (цельного, измельченного или порошкообразного) оценивают по содержанию частиц, проходящих сквозь сито с определенным номинальным размером отверстий.

<sup>1</sup> Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина, 1968.

Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина, 1990.

<sup>2</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1–4. М.; 2018.

<sup>3</sup> European Pharmacopoeia 9.6. Strasbourg; 2016.

British Pharmacopoeia. London; 2018.

United States Pharmacopoeia. USP 41-NF36.

<sup>4</sup> Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.

Государственная фармакопея Республики Казахстан. Астана: Жибек жолы; 2015.

Согласно ГФ X помимо ситового анализа допускалось в отдельных случаях проводить определение измельченности путем ручного отбора<sup>5</sup>, в частных фармакопейных статьях на цельное, резаное, дробленое или обмолоченное ЛРС требования к размеру частиц в пределах одной и той же морфологической группы были различными.

В ГФ XI требования к измельченному ЛРС были описаны в общей фармакопейной статье (ОФС) «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье»<sup>6</sup>, приведена методика определения измельченности методом ситового анализа для цельного, резаного, дробленого и порошкованного сырья. В ОФС «Определение измельченности порошков и сита»<sup>7</sup> описана методика проведения ситового анализа, классификация измельченных порошков (крупный, средnekрупный, среднемелький, мелкий, мельчайший, наимельчайший) и характеристики используемых для их анализа сит (материал, номинальный размер и форма отверстий). Для анализа ЛРС было рекомендовано использовать сита с размером отверстий от 10,0 до 0,16 мм.

Из описанных в ГФ XI морфологических групп ЛРС не подлежали измельчению плоды, семена, почки, цветки (кроме цветков липы). Ситовой анализ цельного ЛРС был предусмотрен для 15 видов ЛРС (подорожника большого листья, крапивы листья, наперстянки пурпурной листья, липы цветки и др.), в основном для наиболее хрупкого и ломающегося сырья, измельчающегося в процессе хранения и транспортировки. Было предусмотрено нормирование только мелких частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 3, 2, 1 и 0,5 мм. Нормируемый размер отверстий зависел от хрупкости высушенного ЛРС. Нормы содержания мелких частиц варьировали от «не более 2%» до «не более 10%» в зависимости от вида ЛРС. Например, для крапивы листьев (цельное сырье) частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм, должно было быть «не более 10%», для подорожника большого листьев (цельное сырье) частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, — «не более 5%», для липы цветков измельченных частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм, — «не более 3%».

Для 62 из 83 видов ЛРС, включенных в ГФ XI, была предусмотрена оценка измельченного сырья: контроль крупных частиц (не проходящих сквозь сито с номинальным размером отверстий заданного размера) и мелких частиц (проходящих сквозь сито с номинальным размером отверстий заданного

размера). В частных статьях на ЛРС был указан размер отверстий для крупных частиц (как правило, 7; 5 или 3 мм) и для мелких частиц (0,5; 0,315; 0,25 или 0,2 мм). Исключение составляли липы цветки, ольхи соплодия, для которых допускался более крупный размер частиц (20 и 10 мм соответственно). Для подавляющего большинства наименований измельченного ЛРС нормы содержания как крупных, так и мелких частиц не превышали 10%. В сумме содержание мелких и крупных частиц не должно было превышать 20%, но в некоторых случаях допускалось большее их количество. Например, для хвоща полевого травы измельченной допустимый предел суммы мелких и крупных частиц составлял 25%, для чаги — 22%, для крапивы листьев — 25%, для ландыша травы и листьев — 30%, для ели обыкновенной шишек — 33,5%, а для пустырника травы — 34%.

Среди указанных видов ЛРС для морфологических групп «трава» и «листья» значительную долю составляли именно мелкие частицы (от 15 до 30%), что, по всей вероятности, связано с хрупкостью и ломкостью высушенного ЛРС, которое при транспортировании и хранении способно подвергаться чрезмерному измельчению. При механическом измельчении крупных, твердых кусков чаги и больших по размеру шишек ели обыкновенной появляется большое количество мелких частиц, что отражено при нормировании мелких частиц для измельченного ЛРС («частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм, не более 18%» для чаги и «частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, не более 30%» для шишек ели обыкновенной).

За почти тридцатилетний период с момента выхода ГФ XI в отечественную фармацевтическую практику были введены новые ЛРП, полученные из ранее не используемых видов ЛРС, таких как Melissa лекарственной трава, Echinacea пурпурной трава, Erva шерстистой трава, Lophos корни и др. Появилась новая дозированная форма выпуска ЛРП — «порошок», которая отличается удобством применения. ЛРП в виде порошка, как правило, измельчены до размера частиц 2 мм, расфасованы по 1,5 или 2 г в пакеты из специальной бумаги.

Стандартизация новых видов ЛРС осуществлялась в соответствии с требованиями фармакопейных статей (ФС), временных фармакопейных статей (ВФС) и фармакопейных статей предприятий (ФСП)<sup>8</sup>. Было выявлено, что ФС и ВФС либо не регламентировали оценку измельченности ЛРС, либо обоснованность вводимых пределов нормирования была недостаточной (табл. 1).

<sup>5</sup> Общая фармакопейная статья «Определение измельченности, примесей и влаги в лекарственном растительном сырье». Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина; 1968.

<sup>6</sup> Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. Методы анализа лекарственного растительного сырья. М.: Медицина; 1990.

<sup>7</sup> Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы. М.: Медицина; 1990.

<sup>8</sup> Термин «фармакопейная статья предприятия» в связи с вступившим в действие Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» устарел и заменен на термин «нормативная документация».

Таблица 1. Требования фармакопейных статей (ФС) и временных фармакопейных статей (ВФС) к измельченности некоторых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС)

Table 1. Pharmacopoeial/provisional monographs' requirements for the degree of fineness of some types of herbal substances

Наименование ЛРС, номер ФС/ВФС Herbal substance, pharmacopoeial/ provisional monograph No.	Вид измельчения Type of fineness	Степень измельченности Degree of fineness	Норма Requirements
<b>Эрвы шерстистой трава</b> ( <i>Aeruae lanatae herba</i> ) ФС 42-3635-98 Mountain knotgrass herb FS 42-3635-98	Трава цельная Whole herb	Отсутствие None	Отсутствие None
	Трава измельченная Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,25 мм Particles not passing through a 5 mm sieve Particles passing through a 0.25 mm sieve	Не более 7% Не более 5% Not more than 7% Not more than 5%
<b>Мелиссы лекарственной трава</b> ( <i>Melissae officinalis herba</i> ) ФС 42-3645-98 Melissa herb FS 42-3645-98	Трава цельная Whole herb	Отсутствие None	Отсутствие None
	Трава измельченная Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм Particles not passing through a 7 mm sieve	Не более 17% Not more than 17%
	Трава порошок Powdered herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 10% Не более 10% Not more than 10% Not more than 10%
<b>Лопуха корни</b> ( <i>Arctii radices</i> ) ВФС 42-2878-97 Burdock root VFS 42-2878-97	Корни цельные Whole root	Отсутствие None	Отсутствие None
<b>Эхинацеи пурпурной трава</b> ( <i>Echinaceae purpureae herba</i> ) ВФС 42-2371-94 Purple coneflower herb VFS 42-2371-94	Трава цельная Whole herb	Отсутствие None	Отсутствие None
	Трава измельченная Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,25 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.25 mm sieve	Не более 5% Не более 20% Not more than 5% Not more than 20%

Так, для мелиссы лекарственной травы, оценка качества которой осуществлялась согласно ФС 42-3645-98, помимо нормирования количества частиц, не проходящих сквозь сито с размером отверстий 7 мм для измельченного ЛРС, было предусмотрено нормирование количества частиц, проходящих и не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 и 0,25 мм соответственно для порошка. Однако для измельченного ЛРС приведены нормы содержания только для крупных частиц — «частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, не более 17%», хотя указанное ЛРС относится к хрупким видам сырья и норма для мелких частиц должна была бы быть предусмотрена. Для порошка мелиссы лекарственной травы содержание как мелких ( $\leq 0,18$  мм), так и крупных ( $\geq 2$  мм) частиц не превышало 10% по отдельности.

Большое содержание («не более 20%») мелких частиц «размером  $\leq 0,25$  мм» допускалось согласно ВФС 42-2371-94 «Эхинацеи пурпурной трава» в форме выпуска «трава измельченная», а для крупных частиц «размером  $\geq 7$  мм» была приведена норма «не более 5%».

По требованиям ФС 42-3635-98 «Трава эрвы шерстистой» для измельченного сырья содержание частиц размером  $\geq 5$  мм и частиц с размером  $\leq 0,25$  мм регламентировалось «не более 7%» и «не более 5%» соответственно.

В ВФС 42-2878-97 «Лопуха корни» было описано только цельное ЛРС, контроль мелких частиц для цельного сырья не был предусмотрен. Отсутствие нормирования измельченности цельного сырья, видимо, связано с твердостью корней и невозможностью их измельчения без использования специальных средств.

Также значительные различия наблюдались у разных производителей при нормировании показателей измельченности ЛРП, произведенных из ЛРС одной морфологической группы (например, «трава», «листья») и для ЛРП, произведенных из одного вида ЛРС. Так, для зверобоя травы измельченной 9 из 11 производителей регламентировали количество частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,31 мм, а два других производителя требовали использовать в данном случае сита с размером отверстий 0,18 и 0,5 мм. Также



отдельные производители устанавливали различающиеся нормы по количеству частиц, проходящих и не проходящих сквозь сито с одинаковым размером отверстий для одного и того же вида ЛРС.

Таким образом, в связи с устаревшими нормами, установленными эмпирическим способом, для ситового анализа ЛРС в соответствии с ГФ XI, для которого различались требования как по контролируемому размеру мелких и крупных частиц, так и по содержанию этих частиц, в связи с появлением новой формы выпуска ЛРП в виде порошка, а также в связи с введением в фармакопейную практику новых видов ЛРС, не входивших ранее в ГФ XI, возникла необходимость унификации требований по показателю «Измельченность».

В ОФС.1.5.3.0004.15 (ГФ РФ XIII) «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» впервые включено понятие «измельченность» ЛРС/ЛРП, представляющее собой «показатель качества лекарственного растительного сырья/препарата (цельного, измельченного, порошка), который характеризует количество лекарственного растительного сырья/препарата, имеющего больший или меньший размер частиц в сравнении с установленным фармакопейной статьей для соответствующего вида лекарственного растительного сырья или препарата, и выражается в процентах». В разделе «Определение измельченности» для цельного ЛРС приведены общие требования к содержанию измельченных частиц («частиц меньшего размера»), проходящих сквозь сито с отверстиями установленного размера. Для измельченного ЛРС и порошка нормируется процентное содержание частиц, проходящих и не проходящих сквозь отверстия заданного размера. Для ЛРС (измельченного и порошка) установлены единые нормы для крупных и мелких частиц — «не более 5%», а для цельного ЛРС нормируется количество мелких частиц «не более 5%».

В зависимости от структуры, морфологических особенностей и размеров ЛРС для анализа измельченности цельного сырья предусмотрено использование сит с размером отверстий 3; 2; 1 и 0,5 мм. Для измельченного ЛРС и порошка указываются допустимые нормы содержания частиц, проходящих и не проходящих сквозь сито, определяемые с помощью двух сит (верхнего и нижнего). Для измельченного ЛРС согласно ОФС.1.5.3.0004.15, также, как и в ГФ XI, предусмотрены нормы содержания частиц размером не более 7; 5 или 3 мм, для порошка нормируется размер крупных частиц в пределах «не более 2 мм». Просеивание измельченного ЛРС осуществляют с помощью нижнего сита с размером отверстий 0,5 мм, что исключает использование

размеров сит 0,315; 0,25 и 0,2 мм, и только в ряде случаев, когда ЛРС достаточно ломкое, например ромашки цветки, мяты перечной листья, донника трава, требование по размеру отверстий нижнего сита составляет 0,18 мм. Для просеивания порошка предусмотрено использование нижнего сита с размером отверстий 0,18 мм.

Требования к ситовому анализу приведены в ОФС.1.1.0015.15 «Ситовый анализ», в которой представлена классификация типовых размеров сит по международному стандарту ISO 3310-1<sup>9</sup> и указаны соответствующие номера сит, рекомендуемые USP, Ph. Eur. и Японской фармакопеей. В зависимости от свойств исследуемого порошка и поставленных задач ситовый анализ может выполняться методами механического, воздушнотруйного и звукового просеивания. Для просеивания ЛРС/ЛРП, как правило, используют механическое просеивание.

В ГФ РФ XIII включено 56 видов ЛРС, из них 36 видов входили ранее в ГФ XI. В ГФ РФ XIV включено еще 53 вида ЛРС, из которых 43 вида были описаны в ГФ XI, и 10 — новых. К новым, включенным в обе фармакопеи видам ЛРС, относятся: аронии черноплодной плоды свежие и сухие, березы листья, гинкго двулопастного листья, донника трава, земляники лесной листья, красавки трава, лапчатки прямостоячей корневища, лопуха корни, расторопши пятнистой плоды, тополя почки, хмеля соплодия, щавеля конского корни, эрвы шерстистой трава, эхинацеи пурпурной листья, солодки корни, калины кора, кориандра плоды и др.

В ГФ РФ XIII и ГФ РФ XIV внесены изменения по нормам допустимого размера крупных и мелких частиц ЛРС, описанного ранее в ГФ XI, а для ЛРС, впервые включенного в ГФ РФ XIII и ГФ РФ XIV, нормы указаны в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Для ЛРС, содержащего сильнодействующие БАВ, например ландыша трава, листья, цветки; красавки трава; белены листья и др., используемого только для промышленной переработки в целях получения суммы очищенных БАВ, применяемых в составе ЛП для производства фармацевтических субстанций, контроль измельченности порошка не предусмотрен. Исключение составляют также требования к эфирномасличному ЛРС, которое не измельчается до порошка.

Следует отметить, что для некоторых видов ЛРС нормы размеров частиц и их содержания остались неизменными при включении в ГФ РФ XIV и перенесены из предыдущих фармакопейных статей. Так, например, из ФС 42-3645-98

<sup>9</sup> ГОСТ Р 51568-99 (ИСО 3310-1-90). Сита лабораторные из металлической проволочной сетки. Технические условия. М.: Издательство стандартов; 2003.

«Трава мелиссы лекарственной» в ГФ РФ XIV ФС.2.5.0084.18 «Мелиссы лекарственной трава» для измельченного сырья перенесена норма содержания частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм, — не более 17% (табл. 2). Мелиссы лекарственной трава имеет хрупкую структуру, в сухом виде очень легко подвергается измельчению, следовательно, норма для крупных частиц значительно завышена.

Не изменилась норма («не более 20%») для крупных частиц размером 7 мм и более в измельченном ЛРС «Мать-и-мачехи обыкновенной листья» (ФС.2.5.0027.15) по отношению к норме, указанной в ГФ XI на данный вид ЛРС. Мать-и-мачехи обыкновенной листья имеют войлочное опушение, что способствует «сцепливанию» измельченных частиц и формированию «пушистых комочков», которые не позволяют проходить через нормируемые размеры сит. Сложность в оценке крупных частиц существует и для ЛРС «Эрвы шерстистой трава» (ФС.2.5.0054.15). Возможно, для данных видов сырья не следует нормировать содержание крупных частиц по аналогии с ЛРС «Бессмертника песчаного цветки» (ФС.2.5.0007.15), для которого в ГФ XIV отсутствует норма для частиц, не проходящих через верхнее сито.

На наш взгляд, необходимо изменение норм для таких видов сырья, как календулы лекарственной цветки, зверобоя трава. При переработке высушенные хрупкие цветки и листья очень легко ломаются, их дополнительное измельчение возможно также в процессе фасования, поэтому содержание частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм и более, не может соответствовать норме «не более 5%». Для производителя при таких требованиях к измельченности ЛРС и ЛРП не представляется возможным обеспечить качество продукции, так как в этом случае в отходы может попадать часть ЛРС, которая содержит значительное количество БАВ, обуславливающих фармакологическое действие ЛРП. Именно по этой причине два производителя ЛРП «Календулы лекарственной цветки измельченные» используют нижнее сито с отверстиями размером 0,18 мм; для зверобоя травы измельченной у двух производителей предусмотрен размер отверстий нижнего сита с отверстиями размером 0,315 мм и у одного — 0,31 мм с нормами содержания мелких частиц «не более 10%» и «не более 5%» соответственно.

Для солодки корней в ФС.2.5.004015 ГФ РФ XIV недостаточно четко изложены требования к измельченности ЛРС. В разделе «Внешние признаки» указано, что сырье представляет собой кусочки «различной формы, как правило, волокнистые, размером от 1 до 10 мм (для неочищенного сырья) или от 1 до 6 мм (для очищенного сырья) или проходящие сквозь сито с отверстиями размером 7 мм

(для лекарственных растительных препаратов)». Однако в показателе «Измельченность сырья» для неочищенного сырья нормируются «частицы, не проходящие сквозь сито с отверстиями размером 10 мм» и «частицы, проходящие сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм».

Для измельчения корней и корневищ зачастую используют ударные мельницы. При таком методе измельчения очень хрупкие и легко ломающиеся корни и корневища (например, аира обыкновенного корневища) при размалывании и порошоквании легко измельчаются, в результате большое количество качественного сырья уходит в отходы. В связи с этим для аира обыкновенного корневищ в форме выпуска «порошок» одним из производителей для крупных частиц, «не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм», предусмотрена норма «не более 10%», а для мелких частиц, «проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, — не более 15%».

Проведенный нами анализ частных монографий на ЛРС ведущих зарубежных фармакопей (Ph. Eur., BP, USP) показал отсутствие требований к контролю измельченности ЛРС/ЛРП.

В Ph. Eur. (монография 2.9.35 «Powder fineness»), USP (монография 811 «Powder fineness»), BP (монография «Particle Size of Powders», Volume V, Appendix XVII) приведены общие требования к размеру частиц для всех порошков, полученных как из сырья синтетического, так и из сырья природного и минерального происхождения. Классификация порошков по степени измельчения в указанных фармакопеях в целом совпадает. Для определения измельченности порошков, размер которых превышает 75 мкм, рекомендовано использовать метод ситового анализа.

В ОФС 2.8.3 «Техника макроскопического и микроскопического анализа» ГФ РФ приведена классификация ЛРС по степени измельченности: резаное и дробленое (должно полностью проходить через сито с размером отверстий 8000 мкм), крупный порошок (2000 мкм), среднетонкий порошок (1000 мкм), среднетонкий порошок (500 мкм), мелкий порошок (250 мкм), мельчайший порошок (180 мкм). В ОФС «Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное» для ЛРС, предназначенного для изготовления водных извлечений, указана степень измельчения — 5600 мкм (для настоев и отваров), 2000 мкм (для приготовления чаев). В этом же документе отдельно указана степень измельчения для листьев толокнянки и брусники, используемых для настоев и отваров, — 2400 мкм, для побегов багульника болотного — 4000 мкм. Эти требования в целом совпадают с требованиями ГФ РФ XIV по размерам частиц для измельченного ЛРС, но в ГФ РФ отсутствуют нормы для мелких частиц.

**Таблица 2.** Требования к измельченности некоторых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) в соответствии с нормативной документацией производителей

**Table 2.** Requirements for the degree of fineness of some types of herbal substances after the update of official standards

Наименование ЛРС Herbal substance	Вид измельчения (в скобках указано количество произво- дителей) Type of material (Number of manufacturers)	Степень измельченности Degree of fineness	Норма Requirements
Аира обыкновенного корневища ( <i>Acori calami rhizomata</i> ) Calamus rhizome	Корневища измельченные (1) Cut rhizome	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.5 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Корневища порошок (1) Powdered rhizome	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 10% Не более 15% Not more than 10% Not more than 15%
Бессмертника песчаного цветки ( <i>Helichrysi arenarii flores</i> ) Sandy everlasting flower	Цветки измельченные (1) Cut flower	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Not more than 5%
Зверобоя трава ( <i>Hyperici herba</i> ) St. John's wort	Трава измельченная (1) Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,31 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.31 mm sieve	Не более 5% Не более 10% Not more than 5% Not more than 10%
	Трава измельченная (1) Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,315 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.315 mm sieve	Не более 5% Не более 10% Not more than 5% Not more than 10%
	Трава измельченная (1) Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,315 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.315 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Трава порошок (1) Powdered herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
Календулы лекарствен- ной цветки ( <i>Calendulae officinalis flores</i> ) Calendula flower	Цветки измельченные (2) Cut flower	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 5 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Цветки измельченные (2) Cut flower	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм Particles not passing through a 5 mm sieve Particles passing through a 0.5 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Цветки порошок (4) Powdered flower	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%

Продолжение таблицы 2  
Table 2 (continued)

Наименование ЛРС Herbal substance	Вид измельчения (в скобках указано количество произво- дителей) Type of material (Number of manufacturers)	Степень измельченности Degree of fineness	Норма Requirements
Мать-и-мачехи обыкновенной листья ( <i>Tussilaginis farfarae folia</i> ) Coltsfoot leaves	Листья измельченные (1) Cut leaves	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.5 mm sieve	Не более 20% Не более 5% Not more than 20% Not more than 5%
	Листья измельченные (1) Cut leaves	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.5 mm sieve	Не более 17% Не более 5% Not more than 17% Not more than 5%
Мелиссы лекарственной трава ( <i>Melissae officinalis herba</i> ) Melissa herb	Трава измельченная (3) Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.5 mm sieve	Не более 17% Не более 5% Not more than 17% Not more than 5%
	Трава порошок (1) Powdered herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,25 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.25 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
Солодки корни ( <i>Glycyrrhizae radices</i> ) Liquorice root	Корни измельченные (1) Cut root	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 7 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Корни измельченные (2) Cut root	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 10 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 10 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
	Корни порошок (1) Powdered root	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм Particles not passing through a 2 mm sieve Particles passing through a 0.18 mm sieve	Не более 5% Не более 5% Not more than 5% Not more than 5%
Эрвы шерстистой трава ( <i>Aervae lanatae herba</i> ) Mountain knotgrass herb	Трава измельченная (1) Cut herb	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,25 мм Particles not passing through a 5 mm sieve Particles passing through a 0.25 mm sieve	Не более 7% Не более 5% Not more than 7% Not more than 5%

В разделе «Допустимые примеси» требования к измельченности ЛРС содержатся только в 10 частях фармакопейных статьях ГФ РБ и только для цельного ЛРС. Установлены требования лишь к размеру отверстий нижнего сита. Так, для арники цветков «частиц, проходящих сквозь сито 2000 мкм», должно быть «не более 6%», для бессмертника песчаного цветков нормы «частиц, проходящих сквозь сито 1400 мкм», составляют «не более 5%». Очень маленький размер частиц ( $\leq 710$  мкм) установлен

для контроля измельченности ольхи черной листьев, синюхи корневищ с корнями, первоцвета корней — не более 3%, не более 5%, не более 5% соответственно.

В ОФС 2.9.12 «Ситовой анализ» ГФ РК приведены общие требования к измельченности порошков, полученных как из сырья синтетического, так и из сырья природного и минерального происхождения. Приведена классификация ЛРС по степени измельченности: грубый порошок, среднемелький



порошок, мелкий порошок и очень мелкий порошок, приведены допустимые нормы для частиц, проходящих и не проходящих сквозь отверстия заданного размера. Поскольку ЛРС не описано в ГФ РК, требования к контролю измельченности для отдельных видов ЛРС отсутствуют.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты информационно-аналитического исследования требований к контролю качества ЛРС/ЛРП в отечественной и зарубежной фармакопейной практике свидетельствуют, что нормы по размеру частиц для порошков, полученных как из сырья синтетического, так и из сырья природного и минерального происхождения, установлены и в ведущих зарубежных фармакопеях, и в фармакопеях государств — членов ЕАЭС, но наиболее полно контроль качества по показателю «Измельченность» с указанием условий проведения анализа, размера мелких и крупных частиц и норм их содержания для всех видов ЛРС представлен в ГФ РФ XIV.

В отечественную фармакопейную практику контроль мелких частиц для цельного сырья, а также контроль крупных и мелких частиц для измельченного сырья впервые был включен в ГФ XI. В XIII и XIV издания ГФ РФ дополнительно включены общие требования к содержанию измельченных частиц для цельного ЛРС («частиц меньшего размера»), проходящих сквозь сито; для измельченного ЛРС и порошка регламентируется содержание как измельченных частиц, так и частиц «большого размера», не проходящих сквозь сито. В зависимости от структуры, морфологических особенностей и размеров ЛРС для цельного сырья предусмотрено использование сит с размером отверстий 3; 2; 1 и 0,5 мм.

По требованиям ГФ РФ XIV для всех видов ЛРС (цельного, измельченного и порошка) установлены нормы содержания крупных и мелких частиц — «не более 5%», в то время как в ГФ XI нормы были указаны в частных ФС, и в подавляющем большинстве случаев они составляли более 10%. Для измельченного ЛРС предусмотрен размер частиц не более 7, или не более 5, или не более 3 мм, для порошка нормируется содержание частиц «большого размера» — не более 2 мм.

Анализ требований отечественной фармакопеи, предъявляемых к различным морфологическим группам ЛРС по показателю «Измельченность», регламентирующих содержание частиц, проходящих и не проходящих сквозь отверстия указанного

размера, показал необходимость уточнения установленных норм для некоторых видов ЛРС. Так, на наш взгляд, требуется изменение контролируемого размера мелких и крупных частиц для хрупкого ЛРС (календулы лекарственной цветки, зверобоя трава); для ЛРС, имеющего войлочное опушение (мать-и-мачехи листья, эрвы шерстистой трава); требуется выявление других видов ЛРС, для которых нормы по суммарному содержанию мелких и крупных частиц значительно превышены.

Анализ требований к качеству ЛРС/ЛРП по показателю «Измельченность» необходим для пересмотра и разработки ОФС и ФС, формирующих Государственную фармакопею Российской Федерации последующих изданий.

**Вклад авторов.** Е. Л. Ковалева — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В. В. Шелестова — написание основного текста, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; Л. Н. Фролова — написание разделов «Введение» и «Заключение», редактирование текста, анализ и интерпретация результатов работы; О. Б. Бондаренко — сбор, анализ и обобщение данных литературы; О. Б. Николаева — сбор данных, работа с источниками литературы; В. Ю. Кутейников — сбор данных, подготовка и оформление табличного материала.

**Authors' contributions.** Elena L. Kovaleva—elaboration of the study concept, planning of the study, carrying responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the paper for publication; Valentina V. Shelestova—writing of the main text, ensuring data reliability and integrity of all parts of the paper; Larisa N. Frolova—writing the sections “Introduction” and “Conclusion”, editing of the text, analysis and interpretation of the study results; Olga V. Bondarenko—collection, analysis, and systematisation of literature data; Olga B. Nikolaeva—collection of data, literature review; Vladislav Yu. Kuteynikov—collection of data, preparation and formatting of tables.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР AAAA-A18-118021590049-0).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Е. Л. Ковалева является членом редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Elena L. Kovaleva is a member of the Editorial Board of “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Широкова И. Рынок фитопрепаратов — тенденции, проблемы, прогнозы. *Ремедиум*. 2013;(4):26–32. [Shirokova I. The market of herbal medicines: Trends, challenges and forecast. *Remedium = Remedium*. 2013;(4):26–32 (In Russ.)]
2. Кязимова АУ, Гусейнова ГА, Абдуллаева РМ. Фитотерапия при беременности: преимущества и недостатки. *Фармация*. 2018;67(6):9–12. [Kyazimova AU, Guseynova GA, Abdullaeva RM. Phytotherapy during pregnancy: Advantages and disadvantages. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2018;67(6):9–12 (In Russ.)]
3. Оковитый СВ, Напалкова СМ, Повыдыш МН, Лужанин ВГ, Гончаров МИ, Яковлев ГП. Лекарственные растения как источник перспективных фармацевтических субстанций для коррекции

- нарушений углеводного обмена. *Фармация*. 2018;67(7):8–13. [Okovityi SV, Napalkova SM, Povydysh MN, Luzhanin VG, Goncharov MYu, Yakovlev GP. Medicinal plants as a source of promising pharmaceutical substances for the correction of carbohydrate metabolic disorders. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2018;67(7):8–13 (In Russ.)]
4. Фролова ВВ, Криштанова НА, Климкина ЕА, Тихомирова ОМ. Разработка геля цетрарии исландской для наружного применения. *Фармация*. 2020;69(1):28–32. [Frolova VV, Krishtanova NA, Klimkina EA, Tikhomirova OM. Design of Iceland moss (*Cetraria islandica*) gel for topical use. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2020;69(1):28–32 (In Russ.)]
5. Калинин АМ, Антонова НП, Прохвятилова СС, Шефер ЕП, Моргунов ИМ. Влияние измельченности на содержание дубильных веществ в лекарственных растительных препаратах и лекарственном растительном сырье. *Фармация*. 2018;67(2):27–30. [Kalinin AM, Antonova NP, Prokhvatilova SS, Shefer EP, Morgunov IM. Impact of grinding grade on tannin contents in medicinal plant preparations and medicinal raw materials. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2018;67(2):27–30 (In Russ.)]
6. Черкашина ЕА, Кусраева КВ, Терских АП. Определение степени измельченности лекарственного растительного сырья. *Молодежный инновационный вестник*. 2019;8(2):513–5. [Cherkashina EA, Kusraeva KV, Terskikh AP. Determination of the degree of grinding of medicinal plant materials. *Molodezhny innovatsionny vestnik = Youth Innovation Bulletin*. 2019;8(2):513–5 (In Russ.)]
7. Щеколдина ЗН, Кизим НФ. Влияние внешних факторов на извлечение антоцианов и дубильных веществ из плодов боярышника. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. 2017;(3):42–9. [Shchekoldina ZN, Kizim NF. Influence of the external factors of the extraction of anthocyanins and tannins from hawthorn fruits. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki = Izvestiya Tula State University. Natural Sciences*. 2017;(3):42–9 (In Russ.)]
8. Дубашинская НВ, Хишова ОМ, Шимко ОМ. Некоторые особенности экстрагирования лекарственного растительного сырья (часть 1). *Вестник фармации*. 2006;(3):62–72. [Dubashinskaya NV, Khishova OM, Shimko OM. Some features of extraction of vegetable matter (part 1). *Vestnik farmatsii = Pharmacy Bulletin*. 2006;(3):62–72 (In Russ.)]
9. Кейкибаев АН. Влияние степени измельчения сухого растительного сырья на процесс экстракции. *Фармация Казахстана*. 2004;(7):36–7. [Keykibaev AN. Influence of the degree of grinding of dry plant materials on the extraction process. *Farmatsiya Kazakhstan = Kazakhstan Pharmacy*. 2004;(7):36–7 (In Russ.)]
10. Беседина НА, Сорокина АА. Исследование водных извлечений порошкового лекарственного растительного сырья. В кн.: Пути и формы совершенствования фармацевтического образования: Материалы 3-й Всероссийской конференции «Фармобразование-2007». Часть 1. Воронеж; 2007. С. 71–4. [Besedina NA, Sorokina AA. Investigation of aqueous extracts of powdered medicinal plant materials. In: Ways and forms of improving pharmaceutical education: Materials of the 3rd All-Russian conference "Pharmaceutical education-2007". Part 1. Voronezh; 2007. P. 71–4 (In Russ.)]
11. Никонов ГК, Мануйлов БМ. *Основы современной фитотерапии*. М.: Медицина; 2005. [Nikonov GK, Manuylov BM. *Fundamentals of modern phytotherapy*. Moscow: Meditsina; 2005 (In Russ.)]

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Ковалева Елена Леонардовна**, д-р фарм. наук. *Elena L. Kovaleva*, Dr. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>  
**Шелестова Валентина Васильевна**, канд. фарм. наук. *Valentina V. Shelestova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-5501>  
**Фролова Лариса Николаевна**, канд. фарм. наук. *Larisa N. Frolova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-7220>  
**Бондаренко Ольга Владимировна**, канд. фарм. наук. *Olga V. Bondarenko*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8240-5201>  
**Николаева Ольга Борисовна**, канд. фарм. наук. *Olga B. Nikolaeva*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8293-6053>  
**Кутейников Владислав Юрьевич**. *Vladislav Yu. Kuteynikov*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4261>

Статья поступила 30.07.2020

После доработки 23.09.2020

Принята к печати 04.12.2020

Article was received 30 July 2020

Revised 23 September 2020

Accepted for publication 4 December 2020